

D. Prodišauskas
2016-02-19

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2016-02-19 m.
Nr. 9-5057

PAŠTU NEBUS SIUNCIAMA



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-02-19 Nr. 118 VAKR-60
I Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

NUCALA (mepolizumabas), milteliai injekciniam tirpalui, 100 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Nucala yra skirtas suaugusiųjų pacientų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Astma (J45).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, kiti sisteminio poveikio vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, ATC kodas – R03DX (dar nepatikslintas).

Veikimo mechanizmas

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas (IgG1, kappa), kuris su dideliu afinitetu ir specifiškumu jungiasi su žmogaus interleukinu 5 (IL-5). IL-5 yra pagrindinis citokinas, atsakingas už eozinofilų augimą ir diferenciaciją, telkimąsi, aktyvavimą ir gyvavimą. Mepolizumabas

nanomoline potencija slopina IL-5 biologinį aktyvumą, slopindamas IL-5 prisijungimą prie eozinofilų paviršiuje esančio receptoriaus komplekso alfa grandinės ir taip slopina IL-5 signalizavimą bei mažina eozinofilų gamybą bei gyvavimą.

Dozavimas

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir paūmėjimų kontroliavimo laipsnį.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Mepolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga bronchinei astmai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. MENSA (2014). Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198-1207.
2. SIRIUS (2014). Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189-1197.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebai gė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. MENSA	1			1			1	3
2. SIRIUS	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- MENSA.

Tai 3 fazės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 32 sav. trukmės, tyrimas, kurio metu buvo vertintas mepolizumabo efektyvumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkia, atsparia, eozinofiline astma (periferiniame kraujyje $\geq 300/\mu\text{l}$ eozinofilų per paskutinius 12 mėn.). Pacientai randomizuoti į 3 grupes: M75 – 75 mg į mepolizumabo veną (n=191), M100 – 100 mg mepolizumabo po oda (n=194) ir P – placebo (n=191). Vaistai buvo leidžiami kas 4 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo astmos paūmėjimų dažnis. Paūmėjimas buvo apibūdintas kaip būtinybė 3 d. gydyti sisteminiais gliukokortikoidais arba skubi pagalba ar hospitalizacija.

Kliniškai reikšmingų astmos paūmėjimų dažnis M75, M100 ir P grupėse atitinkamai buvo: 0,93, 0,81 ir 1,75. Pacientų, kuriems dėl astmos paūmėjimo prireikė skubios pagalbos ar hospitalizacijos M75, M100 ir P grupėse atitinkamai buvo 9%, 6% ir 13%. Astmos paūmėjimų dažnis M75 ir M100 grupėse atitinkamai sumažėjo 47% (95% PI 29-61) ir 53% (95% PI 27-65) lyginant su placebo (abiem atvejais $p < 0,001$). Skubiai hospitalizuoti dėl astmos paūmėjimo epizodų reikėjo 32% ir 61% mažiau pacientų atitinkamai M75 ir M100 grupėse lyginant su placebo grupe ($p < 0,05$). Intraveninis ar poodinis mepolizumabas statistiškai reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų dažnį lyginant su placebo.

- SIRIUS:

Tai 3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klininis tyrimas, vertinęs mepolizumabo poveikį mažinant geriamųjų gliukokortikoidų, skiriamų palaikomajai terapijai, dozę sunkia, atsparia, eozinofiline astma sergantiems pacientams. Tyrime dalyvavo sunkia astma sergantys pacientai, kurie ne mažiau kaip 6 mėn. vartojo sisteminio poveikio gliukokortikoidų (5-35 mg prednizolono ar jo ekvivalento) ir kurių periferiniame kraujyje per paskutinius 12 mėn. buvo $\geq 300/\mu\text{l}$ eozinofilų. Pacientai buvo randomizuoti į 2 grupes: 100 mg mepolizumabo inj. po oda kas 4sav. (n=69) ir placebo (n=66). Mepolizumabas ir placebo buvo vartojami 20 sav. Tyrimas turėjo 4 etapus: 1) optimizacijos – mažiausios efektyvios geriamųjų gliukokortikoidų dozės parinkimas kiekvienam pacientui; 2) indukcijos (0-4sav.) – pacientai tęsė gliukokortikoidų terapiją ir pradėjo vartoti mepolizumabą arba placebo; 3) redukcijos (4-20 sav.) – gliukokortikoidų dozė buvo laipsniškai, kas 4 sav., mažinama; 4) palaikomasis (20-24 sav.) – tęsiamas atitinkamais vaistais. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis geriamųjų gliukokortikoidų (GGK) dozės sumažėjimas po 20-24 sav., lyginant su optimizacijos etape nustatyta doze. Dozės mažinimas buvo vertinamas taip nuo 90 iki 100% sumažėjimas, nuo 75 iki mažiau kaip 90% sumažėjimas, nuo 50 iki mažiau kaip 75% sumažėjimas, daugiau kaip 0 bet mažiau kaip 50% sumažėjimas, ir nepakitusi gliukokortikoidų dozė, astma nekontroliuojama. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurių gliukokortikoidų dozė sumažėjo 50% ar daugiau, dalis, pacientų, kurių gliukokortikoidų paros dozė sumažėjo iki 5,0 mg ar mažiau, dalis ir kurie visai nustojo vartoti gliukokortikoidus. Kitos vertinamosios baigtys buvo astmos paūmėjimų dažnis per metus, FEV1 pokytis, ACQ-5, SGRQ rodikliai, saugumas ir imunogeniškumas.

Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad daugiau pacientų mepolizumabo grupėje negu placebo grupėje GGK dozė buvo sumažinta 90-100% (23% vs. 11%) ir 70 iki mažiau nei 90% (17% vs. 8%). Priešingai daugiau placebo grupės pacientų nepavyko sumažinti GGK dozę ir pasiekti astmos kontrolę (56% vs. 36%). Per 20-24 savaites daugiau kaip pusei mepolizumabą vartojusių pacientų (54%) buvo $\geq 50\%$ sumažinta GGK dozė lyginant su 33% placebo grupės tiriamųjų ($p=0,027$). Daugiau kaip pusė mepolizumabu gydytų tiriamųjų (54%) GGK paros dozę pavyko sumažinti iki ≤ 5 mg lyginant su 32% tiriamųjų placebo grupėje ($p=0,025$). Nors daugiau pacientų mepolizumabo grupėje pavyko visiškai sumažinti GGK dozę (100%) (10 asmenų, 14%) lyginant su placebo grupe (5 asmenys, 8%), imtis buvo per maža ir šansų santykis buvo statistiškai nepatikimas. Procentinio GGK paros dozės sumažėjimo mediana mepolizumabo grupėje buvo 50% ir 0% placebo grupėje ($p=0,007$). Mepolizumabo grupėje astmos paūmėjimų dažnis buvo 32% mažesnis nei placebo grupėje (1,44 vs 2,12; $p=0,04$).

Atsakymų į Astmos kontrolės klausimyną – 5 (ACQ-5) vertinimas parodė, kad tyrimo pradžioje mepolizumabo grupės ACQ-5 rodiklis buvo aukštesnis negu placebo grupės (2,15 ir 1,99); šie rodikliai rodo, kad abiejose grupėse astma buvo nepakankamai kontroliuojama. Pradedant nuo antrosios savaitės ir iki 24 savaitės mepolizumabo grupės ACQ-5 rodiklis sumažėjo daugiau negu placebo grupėje. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai patikimai reikšmingi visą laikotarpį, išskyrus 1, 12, ir 17 savaites. 24 savaitę mepolizumabo grupės pacientų būklė statistiškai patikimai ($p=0,004$) pagerėjo (rodiklis vidutiniškai sumažėjo $-0,61$) lyginant su placebo ($-0,09$). Astmos kontrolės klausimyno rodiklio sumažėjimas iki 12 savaitės siejosi su mažesniu albuterolio/salbutamolio poreikiu ir retesniais atsibudimais naktį, kai reikėdavo vaistų. Tačiau šis pagerėjimas neišliko iki 24 savaitės.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- SIRIUS:

Abiejose grupėse dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas ir nazofaringitas (dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė). Dažniausios rimtos nepageidaujamos reakcijos buvo astmos paūmėjimas, reikalaujantis hospitalizacijos ir plaučių uždegimas.

- MENSA

Nepageidaujamų reakcijų dažnis visose M75, M100 ir P grupėse buvo panašus, atitinkamai 84%, 78%, 83%. Visose grupėse iš nepageidaujamų reakcijų dažniausiai pasireiškė nazofaringitas ir galvos skausmas. Su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis M75, M100 ir P grupėse atitinkamai buvo 17%, 20% ir 16%. Injekcijos vietos reakcijos dažniau pasireiškė poodinio mepolizumabo grupėje, palyginus su intraveninio mepolizumabo ar placebo grupe (po 3%).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

3. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, slopinantis interleukiną-5 (IL-5) ir tokiu būdu mažinantis eozinofilų gamybą ir gyvavimą. Vaistinis preparatas skirtas suaugusiųjų pacientų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui. Mepolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga bronchinei astmai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, sergantiems sunkia, gydymui atsparia eozinofiline bronchine astma, 32 savaites vartotas mepolizumabas statistiškai reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų dažnį (0,83) lyginant su placebo (1,74; $p < 0,001$). Taip pat vartojant mepolizumabą daugiau pacientų buvo galima sumažinti geriamųjų kortikosteroidų dozę.

Dažniausiai stebėti nepageidaujami poveikiai buvo kvėpavimo, šlapimo takų infekcija, padidėjusio jautrumo reakcijos, injekcijos vietos reakcijos.

Būtina pastebėti, kad ilgalaikių mepolizumabo efektyvumo ir saugumo duomenų nėra – klinikinių tyrimų metu vaistas ilgiausiai vartotas 32 savaites.

Atsižvelgiant į turimus duomenis, galima teigti, kad sunkia, gydymui atsparia eozinofiline astma sergantiems pacientams, mepolizumabas, vartojamas kaip papildomas vaistas, gali turėti pridėtinės terapinės naudos.

Viršininkas

 Gintautas Barcys