

Sveikatos apsaugos ministerijoje
GAUTA
2017-05-18, mėn.
Nr. 0-11398

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMAS



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-05-18 Nr. (1.10)AR-
I 2017-01-25 Nr.(1.2.10.3-1541
25)10-680

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

ZINBRYTA (daklizumabas) 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Zinbryta yra skirtas suaugusiųjų išsėtinės sklerozės recidyvuojančiosioms formoms (RIS) gydyti.

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

Išsėtinė sklerozė, G35.

1.4. Siūlomi apribojimai

Esant recidyvuojančioms išsėtinės sklerozės formoms skiriamas monoterapijai pacientams, kuriems bent vienas ligos eigą modifikuojantis preparatas yra neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas: L04AC01.

Veikimo mechanizmas

Daklizumabas – tai humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie CD25 (IL-2R α) ir neleidžia IL2 prisijungti prie CD25. Daklizumabas moduliuoja IL-2 signalo perdavimą blokuodamas nuo CD25 priklausomus didelio giminiškumo IL-2 receptoriaus signalus, dėl to padidėja IL-2, gebančio perduoti signalus per tarpinio giminiškumo IL-2 receptorių, kiekis. Pagrindiniai šio IL-2 mechanizmo moduliavimo poveikio būdai, galbūt susiję su IS gydymo daklizumabu poveikiu, yra selektyvus aktyvintų T⁺ ląstelių atsako antagonizmas ir imunitetą reguliuojančių CD56^{sviesios} natūralių ląstelių kelių (NK) kiekio didinimas, kuris selektyviai mažina aktyvintų T ląstelių kiekį. Manoma, kad kartu šie imunomoduliaciniai daklizumabo poveikiai sergant IS lengvina CNS patologiją ir taip sumažina paūmėjimų skaičių, lėtina negalios progresavimą.

Dozavimas

Zinbryta rekomenduojama dozė yra 150 mg, švirškčiama po oda kartą per mėnesį.

Jei dozė praleidžiama ir nepraėjo 2 savaitės nuo praleistos dozės, pacientams reikia nurodyti nedelsiant susižvirškinti praleistą dozę ir toliau laikytis pradinio kasmėnesinio dozavimo plano. Jei dozė praleidžiama ir praėjo daugiau kaip 2 savaitės nuo praleistos dozės, pacientai pamirštą dozę turi praleisti, palaukti, kol ateis kitos suplanuotos dozės laikas, tada laikytis pradinio kasmėnesinio dozavimo plano.

Galima švirškinti tik vieną dozę vienu metu norint kompensuoti praleistą dozę.

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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Daklizumabas yra interleukino inhibitorius. Šiuo metu išsėtinės sklerozės gydymui kompensuojamų interleukino inhibitorių nėra.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *SELECT. Gold R et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.*
2. *SELECT, post hoc. Havrdova E et al. Disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab high-yield process in the SELECT study.*

Multi Scler. 2014 Apr;20(4):464-70. (papildomos tyrimo SELECT *post-hoc* analizės rezultatai).

3. DECIDE. Kappos L et al. *Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.* *N Engl J Med.* 2015 Oct 8;373(15):1418-28.

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 nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SELECT	1			1	1		1	4
SELECT, <i>post hoc</i>								
DECIDE	1			1	1		1	4

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- SELECT

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu daklizumabo efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su placebo, skiriant kas 4 savaites, iš viso 52 savaites. Tyrime dalyvavo 18-55 m. pacientai, sergantys remituojančia recidyvuojančia išsėtine skleroze (RRIS), turėję bent 1 atkrytį (klinikinį ir/ar matomą atlikus MRT) per 1m. prieš atsitiktinę atranką, ir kurių pradinis įvertis pagal išplėstinę negalios būklės vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale* - EDSS) buvo nuo 0 iki 5 balų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 35,7 m., vidutinė ligos trukmė 4,1 m. vidutinis atkryčių skaičius per 12 mėn. prieš tyrimą 1,4, EDSS įvertinimo mediana 2,5.

Tiriamieji santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į 3 grupes: daklizumabo 150 mg (n = 208; D150), daklizumabo 300 mg (n = 209, D300) ir placebo (n = 204, P). Atsižvelgiant į registruotą daklizumabo stiprumą (150 mg) ir tai, kad 300 mg daklizumabo dozė nebuvo naudingesnė už 150 mg dozę, toliau analizuojami rezultatai lyginant 150 mg daklizumabo ir placebo grupes. Prieš tyrimą D150 ir placebo grupėje atitinkamai 155 (75%) ir 155 (76%) pacientai nebuvo gydyti nuo išsėtinės sklerozės, išskyrus gliukokortikoidus. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo metinis atkryčių dažnis (angl. *annualised relapse rate – ARR*) 52-ąją savaitę. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: naujų gadolinį kaupiančių židinių skaičiaus vidurkis smegenų MRT 8-24-ąją savaitę (kas mėnesį atlieka MRT tyrimą; naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius 52-ąją savaitę; vidutinis gyvenimo kokybės pokytis MSIS-29 lizinio įvertinimo skalę po 52-ų savaičių.

ARR buvo statistiškai patikimai mažesnis D150 grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 0,21, (95% PI 0,16-0,29; p<0,0001) vs 0,46 (95% PI 0,37-0,57). Atkryčiai nepasireiškė statistiškai patikimai daugiau pacientų D150 grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 81% ir 64%, p<0,0001.

Naujų gadolinį kaupiančių židinių skaičiaus vidurkis smegenų MRT 8-24-ąją savaitę D150 grupėje statistiškai patikimai buvo mažesnis palyginus su placebo grupe atitinkamai 1,5 (95% PI 1,1-2) vs 4,8 (95% PI 3,6-6,4); p<0,0001. Vidutinis naujų ir naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius D150 grupėje taip pat statistiškai patikimai buvo mažesnis palyginus su placebo grupe.

atitinkamai 2,4 (95% PI 2-3) vs 8,1 (95% PI 6,7- 9,9). Vidutinis gyvenimo kokybės pokytis MSIS-29 fizinio įvertinimo skalę D150 grupėje buvo 1 taško pagerėjimas, placebo grupėje pablogėjimas 3 taškais.

- *SELECT, post hoc*

Tai SELECT tyrimo post-hoc analizė, vertinanti daklizumabo įtaką sergantiems RRIS pacientams, kuriems per 1 metus nepasireiškė ligos paūmėjimas palyginus su placebo. Aktyvios ligos nebuvimas (angl. *disease activity free*) apibrėžtas kaip 52 savaičių tyrimo užbaigimas be atkryčių ar patvirtinto neįgalumo progresavimo, be naujų ar naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažeidimų 52-ą savaitę ir be naujų gadolinį kaupiančių pažeidimų 52-ą savaitę. Į analizę nebuvo įtraukiami, pacientai pasitraukę iš tyrimo iki 52 sav., jie negalėjo būti vertinami kaip neturintys aktyvios ligos net ir tuo atveju, jei iki pasitraukimo nebuvo užfiksuotas ligos aktyvumas. Analizei atlikti buvo taikytas logistinės analizės modelis, kurio kintamieji buvo amžius (≤ 35 ar > 35), pradinis EDSS įvertis ($\leq 2,5$ ar $> 2,5$), pradinis gadolinį kaupiančių pažeidimų skaičius, metinis atkryčių skaičius prieš tyrimą ir pradinis T2 hiperintensinių pažeidimų skaičius.

Statistiškai patikimai daugiau pacientų, neturėjusių aktyvios ligos, daklizumabo grupėje buvo 39% (n=156) vs placebo 11% (n=22), koreguotas šansų santykis (angl. *odds ratio* – OR) 6,18 (3,71-10,32); $p < 0,0001$. Kliniškai ar radiologiškai liga nepasireiškė daklizumabo grupėje atitinkamai 77% ir 48% pacientų, placebo grupėje atitinkamai 60% ir 18%. Tačiau nėra nurodyta kiek abiejose post hoc analizės grupėse buvo pacientų, kuriems prieš tyrimą bent vienas ligos eigą modifikuojantis preparatas buvo neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas.

- DECIDE

Tai dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, kontroliuojamas tyrimas, kuriame 150 mg daklizumabo efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su interferono beta-1a. Interferono beta-1a buvo leidžiama į raumenis 30 mcg 1k./sav. nuo 2 metų iki ne ilgiau nei 3 metų. Tyrimo dalyvavo 18-55 m. pacientai, sergantys remituojančia recidyvuojančia išsėtine skleroze (RRIS), turėję bent 1 atkrytį (klinikinį ir/ar matomą atlikus MRT) per 1m. prieš atsitiktinę atranką, ir kurių pradinis įvertis pagal išplėstinę negalios būklės vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale* - EDSS) buvo nuo 0 iki 5 balų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 36,3 m., vidutinė ligos trukmė 4,2 m, vidutinis atkryčių skaičius per 12 mėn. prieš tyrimą 1,6, EDSS įvertinimo mediana 2,0. Tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: daklizumabo (n = 919, D) ir interferono beta-1a (n = 922; IFN). Prieš tyrimą ligą modifikuojančių vaistų D ir IFN grupėse buvo gavę atitinkamai 380 (41%) ir 376 (41%) pacientų, IFN beta D ir IFN grupėse prieš tyrimą buvo gydyti atitinkamai 308 (34%) ir 311 (34%) pacientų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo metinis atkryčių dažnis (angl. *annualised relapse rate* – ARR) 144-ąją savaitę. Antrinė vertinamoji baigtis buvo naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius 96-ąją savaitę.

ARR buvo statistiškai patikimai mažesnis D150 grupėje palyginus su IFN grupe, atitinkamai 0,22, vs 0,39, $p < 0,0001$. Naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius 96-ąją savaitę D150 grupėje buvo mažesnis palyginus su IFN grupe, atitinkamai 4,3 vs 9,4, $p < 0,0001$. Neįgalumo progresavimo dažnis 12-ąją savaitę D150 grupėje palyginus su placebo statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir atitinkamai buvo 16% vs 20%, $p = 0,16$. Naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius 96-ąją savaitę D150 grupėje buvo statistiškai patikimai mažesnis palyginus su placebo grupe, atitinkamai 4,3 vs 9,4, $p < 0,001$.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- SELECT

Sunkios nepageidaujamos reakcijos išskyrus ligos atkrytį, D150 ir placebo grupėse pasireiškė 7% ir 6% pacientų. Infekcijų dažnis D150 ir placebo grupėse atitinkamai buvo 50% ir 44%, sunkios infekcijos atitinkamai pasireiškė 3% ir 0% pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškimo dažnis buvo >5% D150 ir placebo grupėse atitinkamai buvo nazofaringitas (14% ir 15%), galvos skausmas (10% ir 10%), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (9% ir 7%).

- DECIDE

Nepageidaujamos reakcijos, išskyrus ligos atkrytį, D ir IFN grupėse pasireiškė atitinkamai 90% ir 89% pacientų. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, išskyrus ligos atkryčius, D150 grupėje palyginus su IFN grupe atitinkamai pasireiškė 15% ir 10% pacientų. Infekcijų dažnis buvo didesnis D150 grupėje palyginus su IFN, atitinkamai 65% ir 57%, įskaitant sunkias infekcijas, kurios pasireiškė atitinkamai 4% ir 2% pacientų. Pacientų, nutraukusių dalyvavimą tyrime dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų D ir IFN grupėse atitinkamai buvo 14% ir 9%. Nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškimo dažnis buvo >10% D ir IFN grupėse atitinkamai buvo nazofaringitas (25% ir 21%), galvos skausmas (17% ir 19%), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (16% ir 13%), į gripą panašūs simptomai (10% ir 38%).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

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

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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 pogrūpis – 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.).

4. Išvada

Terapinė vertė: nenustatyta

Daklizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, interleukino inhibitorius, skirtas suaugusiųjų išsėtinės sklerozės recidyvuojančiosioms formoms (RIS) gydyti. Remiantis Pareiškėjo pateikto SELECT klinikinio tyrimo rezultatais, daklizumabas palyginti su placebo, statistiškai patikimai 54% sumažino metinį atkryčių dažnį, palyginti su placebo, pacientams, sergantiems

recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS). Remiantis DECIDE klinikinio tyrimo rezultatais, pacientams, sergantiems RRIS daklizumabas statistiškai reikšmingai 45% sumažino metinį atkryčių skaičių palyginus su interferonu beta-1a (IFN beta-1a), tačiau statistiškai patikimo neįgalumo progresijos sumažinimo nebuvo pasiekta, vertinant pagal trims mėnesiams užsilaikusio neįgalumo progresavimo dažnį.

Pareiškėjas siūlo apriboti vaisto skyrimą esant recidyvuojančioms išsėtinės sklerozės formoms skiriant monoterapiją pacientams, kuriems bent vienas ligos eigą modifikuojantis preparatas yra neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas. Pažymėtina, kad vertinimui pateiktoje medžiagoje trūksta duomenų apie daklizumabo efektyvumą ir saugumą pacientams, kuriems prieš tyrimą buvo skiriama kitų ligą modifikuojančių vaistų. Pareiškėjas turėtų pateikti duomenų apie daklizumabo efektyvumą ir saugumą pogrupyje, kuriam prieš tyrimą bent vienas ligos eigą modifikuojantis preparatas buvo neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas.

Taip pat pažymėtina, kad recidyvuojančios IS formos yra recidyvuojanti remituojanti IS (RRIS) ir progresuojanti recidyvuojanti IS (PRIS), tačiau vertinimui pateiktuose tyrimuose dalyvavo tik pacientai, sergantys RRIS forma, todėl nėra įrodymų apie daklizumabo efektyvumą ir saugumą skiriant PRIS sergantiems pacientams. Todėl pateikti klinikiniai tyrimai ne pilnai atitinka Pareiškėjo siūlomą skyrimo apribojimą, apimančį abi recidyvuojančias formas.

Viršinininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas