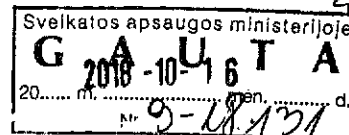




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-10-16

Nr. (18.21) RIT
2965

Kopija:

I 2018-05-09 Nr. (1.2.10.3-25)10-3693

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

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
HEMLIBRA (EMICIZUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

HEMLIBRA (emicizumabas); 30mg/ml; 150mg/ml injekcinis tirpalas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Hemlibra skirtas įprastinei kraujavimo epizodų profilaktikai pacientams, kurie serga hemofilija A ir kuriems nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių.

Hemlibra galima vartoti visų amžiaus grupių pacientams.

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

Paveldėtoji VIII veiksnio stoka (TLK-10-AM kodas D66)

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotą indikaciją

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai nuo kraujavimo, kiti sisteminio poveikio kraujavimą stabdantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – B02BX06

Veikimo mechanizmas

Emicizumabas jungiasi su aktyvintu IX faktorium ir X faktorium ir tokiu būdu atkuria sutrikusią aktyvinto VIII faktoriaus funkciją, kurios reikia veiksmingai hemostazės sistemai.

Emicizumabas struktūriškai nesusijęs ir jo seka nėra panaši į VIII faktoriaus struktūrą, todėl jis neskatina ar nestiprina tiesioginių VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo.

Dozavimas

Rekomenduojama įsotinamoji dozė yra po 3 mg/kg kūno svorio kartą per savaitę pirmąsias 4 savaites, vėliau skiriant po 1,5 mg/kg kartą per savaitę palaikomąją dozę. Vaistinio preparato švirkščiamą po oda.

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 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. Emicizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu hemofilijai A, kai nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių, gydyti. Šiai būklei gydyti šiuo metu centralizuotai perkama aktyvuoto protrombino koaguliacijos komplekso ir eptakogo alfa (aktyvinto).

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *HAVEN1*: Oldenburg J et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809-818.
- *HAVEN2*:
 - CSR: Interim Clinical Study Report – BH29992. A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors – Report No. 1074617. May 2017.
 - Interim Clinical Study Report – BH29992. Supplemental Results Report - A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in

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**		
HAVEN 1	1	0		0		0	1	2
HAVEN 2	0	0		0	0	0	1	1

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

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

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

HAVEN 1 – tai randomizuotas, daugiacentris, atviras, 3 fazės klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas buvo iširti profilaktikos emicizumabu efektyvumą pacientams sergantiems Hemofilija A ir turintiems VIII krešėjimo veiksnio inhibitorių.

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai nuo 12 metų, kuriems buvo įgimta hemofilija A (bet kokio sunkumo), kuriems nustatyti aukšti VIII faktoriaus inhibitorių titrai (≥ 5 Bethesda vienetai mililitre) ir kurie epizodiškai ar profilaktiškai buvo gydomi apeinančiais preparatais.

Pacientai, kurie anksčiau epizodiškai buvo gydyti apeinančiais preparatais, santykiu 2:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: A grupė – pacientams taikyta profilaktika emicizumabu, n=35; B grupė – pacientams profilaktika netaikyta, n=18. Pacientai, kurie anksčiau profilaktiškai buvo gydyti apeinančiais preparatais, gavo emicizumabo (C grupė). D grupei priklausė pacientai, kurie negalėjo būti įtraukti į tyrimo HAVEN1 A, B ar C grupę, jiems buvo skirta emicizumabo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo gydytų kraujavimų dažnio skirtumas tarp A ir B grupės per 24 savaites arba iki dalyvavimo tyrime nutraukimo.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo palyginti tarp tyrimo grupių kraujavimų, spontaninių kraujavimų, kraujavimų į sąnarius ir kraujavimų į tikslinius sąnarius skaičių, taip pat įvertinti su pacientų sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir sveikatos būklės pokyčius. Gydomo emicizumabu trukmės mediana A grupėje buvo 29,5 sav. (diapazonas 3,3-47,9), B grupėje – 8,0 sav. (4,0-16,0), po perėjimo į profilaktinį gydymą emicizumabu po ≥ 24 sav. epizodinio gydymo apeinančiais preparatais; C grupėje – 19,0 sav. (5,9-45,0); D grupėje – 5,8 sav. (3,0-14,0).

Tyrimo rezultatai parodė, kad metinis kraujavimo dažnis A grupėje buvo 2,9 atvejo (95% PI 1,7-5,0), o B grupėje 23,3 atvejo (95% PI 12,3-43,9) (1 lentelė)

1 lentelė. HAVEN1 tyrimo rezultatai.

Vertinamoji baigtis	B grupė: profilaktika neskirta	A grupė: 1,5 mg/kg Hemlibra dozė kas savaitę
	N = 18	N = 35
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	87 % (0,13), < 0,0001	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
ABR mediana (IKR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Visi kraujavimai		
ABR (95 % PI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	80 % (0,20), < 0,0001	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Spontaniai kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	92 % (0,08), < 0,0001	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Kraujavimai į sąnarius, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	89 % (0,11), 0,0050	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Kraujavimai į tūkstinius sąnarius, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	95 % (0,05), 0,0002	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Dažnių santykis ir pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuoti taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression</i> – NBR) modelį, o p reikšmė apskaičiuota taikant Stratifikuotą <i>Wald</i> testą, lyginant kraujavimo dažnio duomenis tarp nurodytų tiriamųjų grupių.</p> <p>B grupė: įtrauktas tik tas laikotarpis, kai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas.</p> <p>Kraujavimo apibrėžimas adaptuotas, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.</p> <p>Kraujavimas, kai prireikė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“.</p> <p>Visi kraujavimai – tai kraujavimų, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“ arba šių preparatų nebuvo skirta, atvejai.</p> <p>Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti.</p> <p>Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę.</p> <p>ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); DS – dažnių santykis; IKR – interkvartilų ribos, nuo 25-osios procentilės iki 75-osios procentilės; PI – pasikliautinis intervalas.</p>		

HAVEN 2 – tai vienos grupės, daugiacentris, atviras klinikinis tyrimas, kurio pagrindinis tikslas buvo iširti profilaktinio gydymo Hemlibra poveikį vaikams.

Į tyrimą buvo įtraukti vaikai iki 12 metų amžiaus. Buvo leidžiama dalyvauti 12-17 metų vaikams, kurių kūno masė <40 kg, bei jaunesniems nei 2 metų vaikams, jeigu jie atitiko protokole nurodytus kriterijus: kūno svorio >3 kg; diagnozuota hemofilija A ir nustatytas didelis inhibitorių titras (≥5 Bethesda vienetai); būtina gydyti apeinančiais preparatais. Vyresniems nei 2 metų pacientams: skiriant epizodinį gydymą apeinančiais preparatais metinis kraujavimų dažnis (angl. *annualized bleeding rate*, ABR) ≥6 (3 kraujavimai per paskutines 24 savaites) arba profilaktinis gydymas apeinančiais preparatais neužtikrina kontrolės (2 kraujavimai nuo profilaktikos pradžios ar 1 gyvybei

pavojingas kraujavimas) ar venos kateteris negalimas dėl medicininių priežasčių arba tyrėjų nuomone nėra saugus.

Į tyrimą neįtraukti pacientai, kurie serga kitokiu nei hemofilija A įgimtu ar įgytu kraujavimo sutrikimu; kuriems atlikta ar tyrimo metu planuota atlikti imunotolerancijos indukcija (ITI), skirtas profilaktinis gydymas FVIII; gydoma ar gydyta tromboembolija (išskyrus su kateteriu susijusias negydomas trombozes). ITI laukiantys pacientai galėjo dalyvauti tyrime. Jei ITI buvo nesėkminga, pacientai galėjo būti įtraukti, iki pirmos emicizumabo injekcijos praėjus 72 val. išsivalymo laikotarpiui.

Į tyrimą įtrauktiems pacientams skirtas profilaktinis gydymas emicizumabu: po 3 mg/kg po oda kartą per savaitę pirmąsias 4 savaites, vėliau po 1,5 mg/kg kartą per savaitę. Tyrimo trukmė – 52 sav. nuo paskutinio paciento įtraukimo į tyrimą.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo su kraujavimu susijusios baigtys: metinis krešėjimo faktoriais gydytų kraujavimų dažnis; kraujavimų, spontaninių kraujavimų, kraujavimų į sąnarius ir kraujavimų į tikslinius sąnarius skaičius; su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas.

Tyrimas šiuo metu dar nėra baigtas ir pateikti tik tarpiniai rezultatai.

Duomenų, surinktų iki 2017 m. gegužės 8 d., analizė rodo, kad metinis kraujavimų dažnis buvo 2,9 (95% PI 1,75–4,94). Gydytiems dėl spontaninio kraujavimo ir gydytiems dėl kraujavimo į sąnarius metinis kraujavimų dažnis buvo 0,1 (95% PI 0,01–0,47). Gydytiems dėl kraujavimo į tikslinius sąnarius ABR nenustatomas, nes tokių atvejų nebuvo fiksuota (2 lentelė).

2 Lentelė. HAVEN 2 veiksmingumo rezultatai (tarpinė duomenų analizė).

Vertinamoji baigtis	ABR vidurkis (95 % PI) N = 23	ABR mediana (IQR) N = 23	%, nulinis kraujavimo dažnis (95 % PI) N = 23
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą	0,2 (0,06; 0,62)	0 (0; 0)	87 (66,4; 97,2)
Visi kraujavimai	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Spontaniniai kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Kraujavimas į sąnari, kai prireikė skirti gydymą	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Kraujavimas į tikslinį sąnari, kai prireikė skirti gydymą	Nevertinamas	0 (0; 0)	100 (85,2; 100)

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vaisto saugumas aprašytas pagal preparato charakteristikų santrauką (3 lentelė).

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), nustatytos Hemlibra klinikinių tyrimų metu, buvo trombozinė mikroangiopatija (TMA) ir trombozės reiškiniai, įskaitant akytojo ančio (sinus cavernosus) trombozę ir paviršinių venų trombozę kartu su odos nekroze.

Dažniausiai pasireiškusios NRV, kurių nustatyta ≥ 10 % pacientų, vartojusių bent vieną Hemlibra dozę, buvo: injekcijos vietos reakcijos (19 %), galvos skausmas (15 %) ir artralgija (10 %).

Iš viso keturi pacientai (2,1 %), kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra, nutraukė šio vaistinio preparato vartojimą dėl pasireiškusių NRV, o būtent nustatytų TMA, odos nekrozės su paviršinių venų tromboflebitu ir injekcijos vietos reakcijos atvejų.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka apibendrintais Hemlibra klinikinių tyrimų duomenimis

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujamos reakcijos (MedDRA klasifikacijos pirmenybiniai terminai)	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Akytojo ančio trombozė	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombozinė mikroangiopatija	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažni
Kraujagyslių sutrikimai	Paviršinių venų tromboflebitas	Nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos nekrozė	Nedažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Dažni
	Mialgija	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija	Labai dažni
	Karščiavimas	Dažni

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 sukiamas 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Emicizumabas yra bispecifiškas monokloninis antikūnas, kuris mėgdžioja VIII plazmos faktorių, jungiasi su aktyvintais IX ir X faktoriais ir tokiu būdu atkuria sutrikusią aktyvinto VIII faktoriaus funkciją, kurios reikia veiksmingai hemostazės sistemai.

Emicizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu hemofilijai A, kai nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių, gydyti.

Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad profilaktiškai vartotas emicizumabas hemofilija A sergantiems pacientams, kuriems nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių, reikšmingai sumažina kraujavimų dažnį.

Šiuo metu hemofilija A sergančių pacientų, kuriems yra nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimo kontrolei centralizuotai perkama aktyvuoto protrombino koaguliacijos komplekso ir eptakogo alfa (aktyvinto). Palyginamųjų efektyvumo duomenų nebuvo pateikta, todėl manoma, kad emicizumabas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau perkamų preparatų terapine nauda.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Vertinimo nėra. https://www.cadth.ca/search?keywords=emicizumab
SMC (Škotija)	Vertinimo nėra. https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=emicizumab&from=&to=
HAS (Prancūzija)	Vertinimo nėra. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=emicizumab&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858
NICE (Jungtinė Karalystė)	NHS England has carefully reviewed the evidence to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in people with haemophilia A who have factor VIII inhibitors with emicizumab. We have concluded that there is enough evidence to consider making the treatment available. https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/commissioning-support-programme/our-work
TLV (Švedija)	Hemlibra is included in the high-cost protection with limitations and conditions. Hemlibra (emicizumab) is used for patients with hemophilia A who have developed inhibitors against factor VIII concentrates. https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=emicizumab&submitButton=S%C3%B6k
iQwig (Vokietija)	Based on the results presented, the likelihood and extent of the added benefit of the active substance emicizumab compared to the ACT are assessed as follows: Additional benefit not proven. https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=emicizumab&date_from=&date_to=

Viršininkas



Gintautas Barcys