



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

2018-09-18

Nr. (1.1.8)AR -
21434



Kopija:

I 2018-07-13 Nr.(1.2.10.3-25)-
5402

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

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
PRAXBIND (IDARUCIRUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

PRAXBIND (idarucizumabas), injekcinis ar infuzinis tirpalas, 2,5 g/50 ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Praxbind yra specifinė dabigatrano poveikį neutralizuojanti medžiaga, skirta Pradaxa (dabigatrano eteksilatu) gydomiems suaugusiems pacientams, kuriems reikia greitai panaikinti jo antikoaguliacinį poveikį:

- dėl neatidėliotinių chirurginių operacijų ir (arba) skubių procedūrų;
- gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo metu

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

Dabigatranu gydomiems suaugusiems pacientams, kuriems reikia greitai panaikinti jo antikoaguliacinį poveikį:

- dėl neatidėliotinių chirurginių operacijų ir (arba) skubių procedūrų;
- gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo metu

TLK-10-AM kodai: Y44.2, T45.5.

1.4. Siūdomi apribojimai

Nesiūloma

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: visi kiti terapiniai vaistiniai preparatai, priešnuodžiai, ATC kodas – V03AB37

Veikimo mechanizmas

Idarucizumabas yra specifinė dabigatraną neutralizuojanti medžiaga. Tai humanizuoto monokloninio antikūno fragmentas (Fab), kuris jungiasi prie dabigatrano su labai didele trauka, maždaug 300 kartų stipresne už dabigatrano jungimosi prie trombino trauką. Idarucizumabo ir dabigatrano kompleksui būdingas spartus susijungimo greitis ir ypač lėtas skilimo greitis, todėl kompleksas yra labai stabilus. Idarucizumabas stipriai ir specifiskai prisijungia prie dabigatrano bei jo metabolitų ir naikina jų antikoaguliacinį poveikį.

Dozavimas

Rekomenduojama Praxbind dozė yra 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeniškai gydyti	5 ■

2.3. Alternatyvūs, šiuo metu kompensuojami ar perkami centralizuotai, vaistiniai preparatai Idarucizumabas – tai specifinė dabigatraną neutralizuojanti medžiaga. Iki šiol dabigatrano antidoto nebuvo.

Tačiau dabigatrano sukeltas kraujavimas, ar dabigatrano vartojusio paciento paruošimas chirurginei intervencijai vykdomas ir dabar. Tam gali būti skiriama protrombino komplekso koncentratas, šviežiai šaldytos plazmos, krioprecipitato, traneksamo r.). Kadangi dažniausiai tai yra urgentinės situacijos, kuomet reikia atstatyti kraujo krešėjimą, tai tokių vaistų kompensuojamųjų vaistų sąraše nėra.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Glund S et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386(9994):680-90.
- Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441.

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**		
Glund S et al. (2015)	1	1		1	1		1	5
Pollack CV Jr et al. (2017)	0	0		0	0		1	1

* - Kokio tipo tyrimas, 1 - randomizuotas, 0 - netaikoma.
 ** - Kokio tipo tyrimas, 1 - netinkamas, 0 - netaikoma.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Glund S. et al. (2015)

Tai randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas I fazės tyrimas, sudarytas iš dviejų dalių: pirmoji dalis – idarucizumabo dozės didinimo sveikiems asmenims vertinimas; antroji dalis – dozės nustatymo sveikiems asmenims, prieš tai gavusiems dabigatrano eksilato, ir koncepcijos patvirtinimo. Šioje publikacijoje pateikta koncepcijos patvirtinimo dalis.

Tyrimo dalyvavo sveiki 18-45 metų vyrai, kurių masės indeksas buvo 18,5-29,9 kg/m². Tiriamieji iš eilės buvo įtraukti į vieną iš keturių dozių grupių. Kiekvienoje grupėje tiriamieji santykiu 3:1 atsitiktinai priskirti idarucizumabo arba placebo grupei. Randomizacijos sąrašas sudarytas naudojant pseudo atsitiktinį skaičių generatorių. Tiriamieji ir tiriantieji nežinojo, koks vaistas skiriamas.

Visiems pacientams tris dienas buvo duodama dabigatrano 220 mg x2, ketvirtą dieną jie gavo paskutinę 220 mg dabigatrano dozę. Praėjus 1 val. 55 min po paskutinės dozės, kai tikimasi didžiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje, buvo duodama idarucizumabo arba placebo. Atsižvelgiant į idarucizumabi grupę, kuriai buvo priskirti tiriamieji, jie gavo 1 g, 2 g ar 4 g intraveninę 5 min 50 mg/ml tirpalo infuziją ar dvi 5 g ir 2,5 g 5 min infuzijas su 1 val. pertrauka.

Buvo vertinama keletas saugumo kintamųjų (nepageidaujami poveikiai, fizikinis ištyrimas, gyvybiniai požymiai, 12 kanalų EKG, nuolatinė EKG ir sPO₂, klininiai laboratoriniai, tyrimai, imunogeniškumas, vietinis toleravimas). Buvo vertinamas antikoaguliacinis dabigatrano poveikis ir jo nutraukimas idarucizumabu (praskiesto trombino laikas, dTT; ekarino krešėjimo laikas, ECT; trombino laikas, TT; aktyvintas dalinis tromboplastino laikas, aPTT; aktyvintas krešėjimo laikas, ACT, ir endogeninio trombino potencialas, ETP). Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo farmakodinaminiai rodikliai, nustatyti 3 ir 4 dienomis: dTT, ECT, aPTT, TT ir ACT.

Šį tyrimą baigė 47 vyrai (po 12 visose grupėse, išskyrus 4 g idarucizumabo grupę, kur buvo 11 asmenų). Su vaistu susiję nepageidaujami poveikiai buvo lengvi ir pasireiškė 7 asmenims: vienam – 1 g grupėje (infuzijos vietos eritema ir karčio pylimas); vienam – 5 g +2,5 g (kraujavimas iš nosies); vienam – placebo grupės (infuzijos vietos hematoma); ir keturiems dabigatrano gydymo laikotarpiu (3 – hematurija, 1 – kraujavimas iš nosies). Idarucizumabas iš karto ir visiškai panaikino dabigatrano

antikoaguliacinį poveikį. Šis poveikis priklausė nuo idarucizumabo dozės. Vidutinis dTT 4 dienos AUEC2-12 ir 3 dienos AUEC2-12 santykis buvo 1,01 placebo grupėje, 0,26 – 1 g idarucizumabo grupėje (74% sumažėjimas), 0,06 – 2 g idarucizumabo grupėje (94% sumažėjimas), 0,02 – 4 g idarucizumabo grupėje (98% sumažėjimas), 0,01 - 5 g + 2,5 g idarucizumabo grupėje (99% sumažėjimas). Jokių rimtų ar sunkių nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

- Pollack CV Jr et al. (2017)

Tai daugiacentris, perspektyvusis, atviras, nekontroliuojamas klinikinis tyrimas.

Tyrimo tikslas – nustatyti ar idarucizumabas gali atstatyti dabigatrano sukeltą antikoaguliacinį poveikį.

Į tyrimą buvo įtraukti ≥ 18 metų pacientai, vartojantys dabigatraną, kuriems įvyksta nekontroliuojamas kraujavimas (grupė A) arba, kuriems būtina neatidėliotina (ne vėliau kaip per 8 valandas) chirurginė arba kita invazinė procedūra, kuriai yra būtina tinkama hemostazė (B grupė). Įtraukimo į tyrimą kriterijai nurodyti 1 lentelėje.

Lentelė 1. Įtraukimo kriterijai (Pollack CV Jr et al., 2017).	
Kriterijai	RE-VERSE AD (2015)
Įtraukimo kriterijai	<p>Grupė A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 metų amžiaus pacientai, kuriems pasireiškė su dabigatranu susijęs gyvybei pavojingas arba nekontroliuojamas kraujavimas ir kurie pateikė sutikimą gydytis; <p>Grupė B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 metų amžiaus pacientai, kurie gydomi su Dabigatranum ir kuriems reikia neatidėliotinos operacijos ar skubių procedūrų bei kurie pateikė sutikimą gydytis;
Neįtraukimo kriterijai	<p>Grupė A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nėra didelio kraujavimo ar hemodinamikos nestabilumo klinikinių požymių ar yra tik nedidelis kraujavimas (pvz. kraujavimas iš nosies, hematurija) kuris gali būti išgydomas standartiniu palaikomuoju gydymu. <p>Grupė B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - procedūros, kurios yra laisvai pasirenkamos ar prie kurių nekontroliuojamo kraujavimo rizika yra maža. <p>Abiejose grupėse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bet kokia kontraindikacija tiriamam vaistui įskaitant padidėjusį jautrumą Idarucizumabum arba sorbitoliui, įgimtas fruktozės netoleravimas, kurie gali sukelti nepageidaujamą reakciją.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo maksimalus dabigatrano antikoaguliacinio poveikio nuslopinimas procentais per 4 valandas nuo idarucizumabo skyrimo, vertinant praskiesto trombino laiką arba ekarino krešėjimo laiką.

Antrinė vertinamoji baigtis buvo hemostazės atstatymas.

Į tyrimą buvo įtraukta 503 pacientai: 301 į grupę A ir 202 į grupę B. Visiems pacientams buvo skirta 5 g intraveninio idarucizumabo (du 50 ml bolusai po 2,5 g idarucizumabo). Jeigu kraujavimas tęsėsi ar išliko kliniškai reikšmingas dabigatrano antikoaguliacinis poveikis, buvo galima skirti dar vieną papildomą 5 g idarucizumabo dozę.

Tyrimo rezultatai parodė, kad maksimalaus dabigatrano antikoaguliacinio poveikio slopinimo procento mediana buvo 100 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas nuo 100 iki 100).

137 A grupės pacientai (45,5 proc.) buvo gydomi dėl kraujavimo iš virškinamojo trakto ir 98 (32,6 proc.) – dėl intrakranijinio kraujavimo. A grupėje laiko iki kraujavimo sustojimo mediana buvo 2,5 val., tačiau laikas iki kraujavimo sustojimo nebuvo įvertintas pacientams su intrakranijiniu kraujavimu.

B grupėje laiko iki suplanuotos intervencijos mediana buvo 1,6 val.; periprocedūrinė hemostazė vertinta, kaip normali 93,4 proc. pacientų, šiek tiek per maža 5,1 proc., o vidutiniškai per maža – 1,5 proc. Tromboziniai įvykiai per 90 dienų įvyko 6,3 proc. A grupės pacientų ir 7,4 proc. B grupės pacientų, mirštamumas atitinkamai buvo 18,8 proc. ir 18,9 proc.

Kraujo produktų ir hemostazinių preparatų vartojimas. Šviežiai šaldyta plazma naudota 16,3 proc. atvejų (A grupėje – 19,3 proc. ir B grupėje – 11,9 proc.), krioprecipitatas – 2,2 proc. atvejų (A grupėje – 2,3 proc. ir B grupėje – 2,0 proc.), plazmos gaminiai 5,6 proc. (A grupėje – 6,6 proc. ir B grupėje – 4,0 proc.), traneksamo r. 8,5 proc. atvejų (A grupėje – 11,6 proc. ir B grupėje – 4,0 proc.).

Šie duomenys rodo, kad idarucizumabas negali visiškai pakeisti bendrųjų priemonių antikoaguliacinio efekto atstatymui.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Glund S. et al. 2015 tyrime iš viso pranešta apie 22 (47% visų pacientų) nepageidaujamus reiškinius, kurių dažniai tarp tyrimo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 2 (17 proc.) iš 12 individų placebo grupėje ir 15 (43 proc.) iš 35 individų idarucizumabo grupėje. Sunkių nepageidaujamų reakcijų neįvyko. Nebuvo nepageidaujamų reakcijų, kurios lemtų gydymo nutraukimą.

Pollack CV Jr. Et al. 2017. Tromboziniai įvykiai per 90 dienų įvyko 6,3 proc. A grupės pacientų ir 7,4 proc. B grupės pacientų. Šiuos trombozinius įvykius galima traktuoti, kaip atsiradusius dėl pacientų protrombozinės būklės, o ne dėl idarucizumabo trombogeninio poveikio.

Imunogeniškumas ir padidėjusio jautrumo reakcijos. Anti-idarucizumabo antikūnai tirti 28 pacientams (5,6 proc.) iš 501. Iš 28 ištirtų pacientų, 19-ai nustatyta antikūnų iki idarucizumabo paskyrimo, 9-iems nustatyta antikūnų, atsiradusių gydymo metu. Antikūnai, kurie buvo rasti iki idarucizumabo paskyrimo, neturėjo efekto idarucizumabo aktyvumui.

Stebėtos 3 padidėjusio jautrumo reakcijos, siejamos su idarucizumabo vartojimu: bėrimas (1 atvejis), įtariama anafilaktinė reakcija (2 atvejai). Sunkios nepageidaujamos reakcijos įvyko 117 pacientų (23,3 proc.): 66 (21,9 proc.) A grupės ir 51 (25,2 proc.) B grupės pacientams.

Grupėje A dažniausia nepageidaujama reakcija buvo kliesdinių sindromas (2,3 proc.), grupėje B – širdies sustojimas (3,5 proc.) ir septinis šokas (3 proc.). Papildoma idarucizumabo dozė buvo skirta 8 pacientams, dažniausiai dėl atsinaujinusio kraujavimo. Šių pacientų pradinė dabigatrano koncentracija buvo nuo 51 iki 1630 ng/ml, kreatinino klirensas nuo 8 iki 43,4 ml/min. Papildoma dozė buvo skirta po 24 val.-3d. Vienam pacientui buvo skirta ir antra papildoma dozė, praėjus 8 d. po pirmosios idarucizumabo dozės.

Atliktuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo nustatyta nepageidaujamų reakcijų, kurios būtų susijusios su skiriamu gydymu, todėl šiuo metu vaistinio preparato charakteristikų santraukoje yra laikomasi nuostatos, kad nepageidaujamų reakcijų dėl Praxbind poveikio nėra nenustatyta.

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 checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	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, pogrupiui***	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 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balų.

Idarucizumabas – tai humanizuoto monokloninio antikūno fragmentas, kuris specifiskai neutralizuojantis dabigatraną. Tai nauja veiklioji medžiaga, skirta būklei, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, patogeniškai gydyti (5 balai už vaistinio preparato farmakologinį naujoviškumą).

Iki šiol specifinio dabigatrano antidoto nebuvo, dabigatrano sukeltam kraujavimui gydyti buvo vartojama šviežiai šaldyta kraujo plazma ir trombocitų masė

Pareiškėjas pateikė I fazės – koncepcijos patvirtinimo – tyrimo bei vieno III fazės tyrimo rezultatus. I fazės tyrime dalyvavo 47 savanoriai, iš kurių 32 buvo gydyti idarucizumabu. III fazės klinikiame tyrime idarucizumabu nebuvo lyginamas su kitomis kraujo krešėjimą atstatančiomis priemonėmis, be to daliai idarucizumabą vartojusių pacientų vistiek priekė kraujo plazmos preparatų bei traneksamo rūgšties.

Įvertinus pateiktą informaciją, manome, kad idarucizumabas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą.

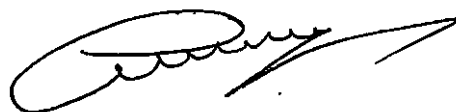
Atkreipiame dėmesį į tai, kad 2017 m. Lietuvoje dabigatrano kasdien vartojo apie 801 pacientas, apiksabano apie 802 pacientai ir rivaroksabano apie 181 pacientas. Tai reiškia, kad šis vaistas neišspręs visų urgentinių situacijų, susijusių su tiesioginių antikoagulantų vartojimu.

Tarnybos nuomone, tai yra urgentinės pagalbos vaistas, todėl jis negali būti įsigyjamas ambulatoriškai ir neturėtų būti įtrauktas į kompensuojamų vaistų sąrašą. Vaistas galėtų būti įsigyjamas centralizuotai arba tiekiamas kaip kiti antidotai.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>https://www.cadth.ca/idarucizumab-drug-plan-submission</p> <p>Submission was voluntarily withdrawn by the manufacturer on 2016-Sep-28</p>
SMC (Škotija)	<p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idarucizumab-praxbind-fullsubmission-117816/</p> <p>Advice: following a full submission:</p> <p>idarucizumab (Praxbind®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran and is indicated in adult patients treated with dabigatran etexilate when rapid reversal of its anticoagulant effects is required for emergency surgery/urgent procedures or in life-threatening or uncontrolled bleeding.</p> <p>In a phase III, non-randomised, case series study, treatment with idarucizumab reversed the effect of dabigatran, with a median maximum percentage reversal of 100%.</p>
HAS (Prancūzija)	<p>https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2635757/en/praxbind-idarucizumab-antidote-for-dabigatranhttps://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/en/home-page?portal=r_1455081</p> <p>No clinical benefit demonstrated when compared with current treatment PRAXBIND is a neutralising agent specific to the anticoagulant effect of dabigatran (PRADAXA).</p> <p>It is a humanized monoclonal antibody fragment that has Marketing Authorisation in adults treated with dabigatran etexilate when a rapid neutralisation of its anticoagulant effects is required due to a surgical emergency or urgent procedures, or in case of uncontrolled or life-threatening bleedings.</p> <p>From the available clinical data it is not possible to estimate the impact of PRAXBIND in terms of morbidity and mortality compared to current symptomatic treatments.</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>https://www.nice.org.uk/advice/esnm73/chapter/Key-points-from-the-evidence</p> <p>Terapinė vertė nenustatyta.</p>
TLV (Švedija)	<p>https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=idarucizumab&submitButton=S%C3%B6k</p> <p>Nevertinta</p>
iQwig (Vokietija)	<p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p> <p>Nevertinta</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys

