



Originalas nebus siunčiamas

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
GAUTA  
2019-11-18  
Nr. 25  
18293

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-11-18 Nr. 11.11.11A-  
I 2019-10-21 Nr. 55 2970

Kopija:  
UAB „ROCHE LIETUVA“  
info.vilnius@roche.com

**DĖL GAUTO PAPILDOMO PAAIŠKINIMO VAISTINIO PREPARATO HEMLIBRA  
(EMICIZUMABAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “ROCHE LIETUVA” (toliau – Pareiškėjas) 2019-10-21 raštą Nr.55, kuriame Pareiškėjas nesutinka Tarnybos 2019-09-12 d. pateikta išvada bei pateikia papildomą informaciją vaistinio preparato terapinės vertės pervertinimui. Siūloma kompensuoti indikacija taikant apribojimus: sergantiems sunkia hemofilija A (gimta VIII faktoriaus stoka, FVIII kiekis < 1 %), kai nėra nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių.

Tarnyba primena, kad pirminio vertinimo metu vaistinio preparato emicizumabo terapinė vertė įvertinta kaip abejotina, kadangi nebuvo atlikta emicizumabo terapinio efektyvumo palyginimo su kitais Lietuvoje prieinamais preparatais, kurie skiriami profilaktiniam sunkios hemofilijos A gydymui ir buvo nustatyta 8 balų terapinė vertė. HAVEN3 pateiktame klinikiniame tyrime nustatyta, jog kraujavimo dažnis buvo 96 % mažesnis emicizumabo 1,5 mg/kg/sav grupėje (gr. A) lyginant su kontroline C grupe, kuri negavo profilaktinio gydymo emicizumabu. Taip pat kraujavimo dažnis 97 % buvo mažesnis emicizumabo 3mg/kg/ kas 2. sav. grupėje (gr. B) lyginant su kontroline C grupe, kuriai profilaktinis gydymas emicizumabu skirtas nebuvo. Gyvenimo kokybės duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp grupių ir buvo nepritaikyti tiriamajai populiacijai.

2019-10-21 d. terapinės vertės pervertinimui Pareiškėjas pateikė papildomą informaciją:

- *Reyes, Adriana, et al. "Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial." Current medical research and opinion (2019): 1-9;*
- „World federation of hemophilia” 2017 m. raportas.

Pateikta tinklinė meta-analizė (Reyes et al. 2019), kurioje emicizumabo efektyvumas lyginamas su VIII faktoriaus preparatais atliekant:

- Pagrindinio atvejo (angl. base-case) analizę (įtrauktos studijos HAVEN3, A-LONG, LEOPOLD2, SPINART);
- Jautrumo analizės (SA1, SA2, SA3) įtraukiant studijas HAVEN3, A-LONG, LEOPOLD2, SPINART + Valentino et al. studija (SA3 analizėje – nerandomizuota, crossover studija).
- HAVEN 3 studijos pogrupių analizę.

Ketrios klinikinės studijos (HAVEN3, A-LONG, LEOPOLD2, SPINART) buvo įtrauktos į pagrindinio atvejo (angl. base-case) tinklinę meta-analizę.

## Atskirų studijų charakteristikos pateikiamos lentelėje apačioje:

Study and locations	Study design	Treatment	Brand name	Sponsor	Start and end dates	Sample size	Age, years	Patients with severe hemophilia A without inhibitors	Study duration
HAVEN 3 <sup>12</sup> Costa Rica, France, Italy, Japan, Germany, South Africa, Spain, US	Randomized, multi-center, open-label, phase 3	P1: arm A: Hemilbra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 1.5 mg/kg QW P2: arm B: Hemilbra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 3 mg/kg Q2W E: arm C: no prophylaxis	Hemilbra <sup>§</sup>	E. Hoffmann-La Roche Ltd	September 2016 August 2020 (expected)	152 P1: 36 P2: 35 E: 18	Median: P1: 36.5 P2: 41.0 E: 40.0 Ranges: P1: 19-77 P2: 20-65 E: 16-57	100% severe (defined as intrinsic FVIII level of <1%)	25 weeks
A-LONG <sup>43</sup> Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Hong Kong, India, Israel, Italy, Japan, New Zealand, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, UK, US	Partially randomized	P1: rFVIII-Fc (individualized) P2: rFVIII-Fc (weekly) E: rFVIII-Fc	Elocta <sup>‡</sup> /Eloctate <sup>§</sup>	Bioverativ Therapeutics, Inc.	November 2010 August 2012	165 P1: 118 P2: 24 E: 23	Median: 30 Range: 12-65	100%	Median: 28 weeks
LEOPOLD 2 <sup>34</sup> Argentina, China, Colombia, Czech Republic, India, Indonesia, Japan, Mexico, Romania, Russian Federation, Serbia, Slovakia, South Africa, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, US	Randomized controlled crossover	P1: rFVIII (BAY81-8973) 2 times/week P2: BAY81-8973 2 times/week E: BAY81-8973	Kovaltry <sup>‡</sup>	Bayer	January 2011 December 2012	80 P1: 28 P2: 31 E: 21	Mean: 29.6 Median: 28.5 Range: 14-59	100%	12 months (crossover after 6 months)
SPINART <sup>13</sup> Argentina, Bulgaria, Romania, US	Randomized controlled	P: rFVIII-FS E: rFVIII-FS	Kogenate <sup>‡</sup>	Bayer	March 2008 September 2011	84 P: 42 E: 42	Median: 29 Range: 15-50	P: 93% <sup>§</sup> E: 100%	Primary endpoint: 1 year; total duration: 3 years
Valentino et al. <sup>36</sup> Austria, Czechia, Greece, Hungary, Italy, Poland, Russian Federation, Slovenia, UK, US	Part 1: non-randomized Part 2: randomized, parallel assignment	Part 1: E: rFVIII Part 2: rFVIII standard P2: rFVIII P-tailored	Advate <sup>‡</sup>	Shire	January 2006 June 2010	Part 1: 69 Part 2: 66 P1: 32 P2: 34	Median: 26 Range: 7-59	86% <sup>§</sup>	Part 1: 6 months Part 2: 12 months

**Rezultatai** parodė, jog bendras kraujavimų dažnis buvo mažesnis skiriant emicizumabo profilaktinį gydymą vieną kartą per savaitę lyginant su VIII faktoriaus profilaktiniu gydymu: RR 0,36 (95 %; CrI 0,13 – 0,95). Kraujavimų dažnis lyginant profilaktinį gydymą emicizumabu kas antrą savaitę su VIII faktoriaus profilaktiniu gydymu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (kertamas *Forest plot* grafikas).

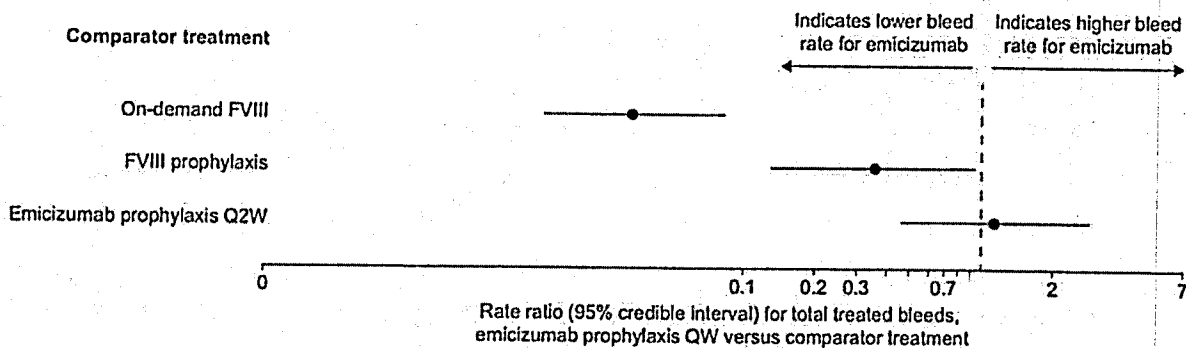
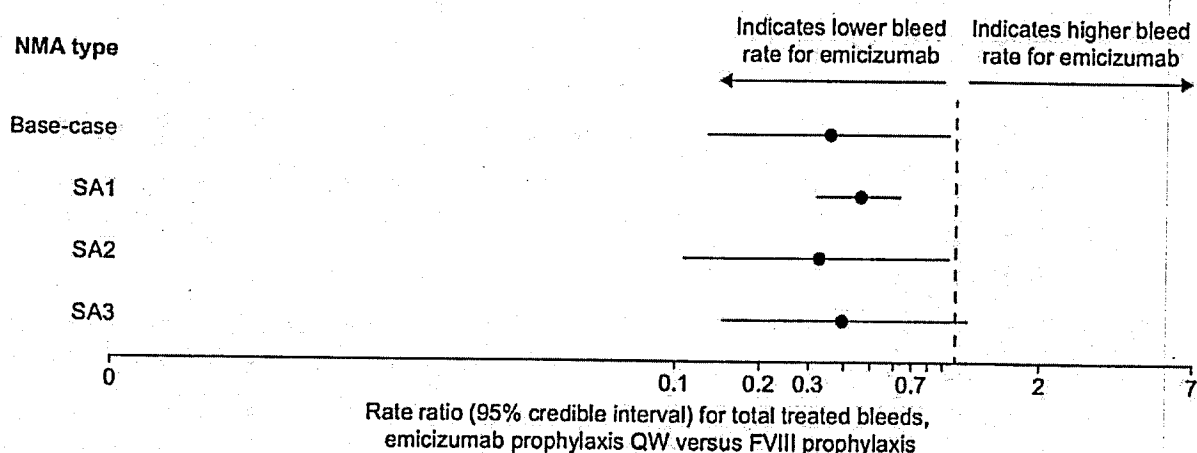


Figure 2. Forest plot of rate ratios for total treated bleeds—base-case network meta-analysis. Plot shows rate ratios (with 95% credible intervals) for total treated bleeds (emicizumab vs all other comparators). Abbreviations: FVIII, factor VIII; QW, once weekly; Q2W, once every 2 weeks.

Atliktos jautrumo analizės (SA1, SA2, SA3). SA1 analizę įtrauktos studijos (HAVEN3, A-LONG, LEOPOLD2, SPINART), į SA2 analizę įtraukta (HAVEN3, A-LONG, ir SPINART) studijos, kuriose kraujavimų įvykiai aiškiai apibrėžiami kaip gydyti. SA3 analizėje įtraukta (HAVEN3, A-LONG, LEOPOLD2, SPINART + Valentino et al. studija).

**Gauti rezultatai:** tiek SA1, tiek SA2, SA3 analizių rezultatai parodė, jog emicizumabo profilaktinis gydymas (skiriant kas antrą sav.) sumažina kraujavimų dažnį lyginant su VIII faktoriaus profilaktiniu gydymu: SA1 analizė: RR = 0,39 (95 % CrI = 0,27 – 0,56); SA2 (aiškiai apibrėžti gydytini kraujavimai): RR = 0,28 (95 % CrI = 0,09 – 0,82); SA3: RR = 0,35 (95 % CrI = 0,13 – 0,96); Skiriant emicizumabą kartą per sav., kraujavimų dažnis buvo mažesnis emicizumabo gr. (SA1 ir SA2 analizėse): SA1 - RR = 0,46 (95 % CrI = 0,32 – 0,63); SA2 - RR = 0,33 (95 % CrI = 0,11 – 0,96). Statistiškai reikšmingo skirtumo SA3 analizėje tarp VIII faktoriaus ir emicizumabo profilaktinio gydymo gauta nebuvo: RR = 0,40 (95% CrI = 0,5 – 1,10).



### HAVEN 3 studijos pogrupių analizė

Taip pat atlikta HAVEN3 studijos pogrupių analizė. Pacientų, gavusių profilaktinį gydymą VIII faktoriumi neinvazinės studijos (NIS) (NIS BH29768, NCT02476942) duomenys palyginti su HAVEN3 studijos rezultatais. NIS studijoje dalyvavo tie patys HAVEN3 studijos pacientai dar prieš juos įtraukiant į HAVEN3 studiją. 43 pacientai buvo padalinti į du pogrupius pagal skirtingą taikytą VIII faktoriaus dozavimą. 1-am pogrupiui (n=21) VIII faktorių buvo dozuojamas remiantis Hemofilijos Federacijos gairėmis (angl. *World Federation of Hemophilia, WFH*), 2-am pogrupiui

(n=22) VIII faktorius buvo dozuojamas remiantis Europoje patvirtintu dozavimu. Pacientų pogrupių charakteristikos pateikiamos lentelėje apačioje:

Table 2. Characteristics of patients included in HAVEN 3 sub-groups.

Patient characteristic	WFH guidelines-based group (n = 21)	European label group (n = 22)
Male, n (%)	21 (100%)	22 (100%)
Age, years, mean (SD) / min-max	37 (15) / 14-68	35 (13) / 14-54
Race, n (%)		
Asian	5 (23.8%)	6 (27.3%)
White	15 (71.4%)	15 (68.2%)
Unknown	1 (4.8%)	1 (4.5%)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic/Latino	2 (9.5%)	3 (13.6%)
Not Hispanic/Latino	17 (81.0%)	19 (86.4%)
Not reported	2 (9.5%)	0 (0%)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	24.8 (3.1)	24.8 (2.9)
BSA, m <sup>2</sup> , mean (SD)	1.9 (0.2)	1.9 (0.2)

Abbreviations: BMI, body mass Index; BSA, body surface area; SD, standard deviation; WFH, World Federation of Hemophilia.

**Rezultatai:** retesnis kraujavimų dažnis buvo nustatytas abiejuose emicizumabo pogrupiuose lyginant su VIII faktoriaus profilaktiniu gydymu: RR = 0,38 (95 % PI 0,186 – 0,79) 1-ame pogrupyje ir RR 0,472 (95 % PI 0,258 – 0,866) 2-ame pogrupyje.

Klinikinėse studijose kraujavimai įvardijami ir apibrėžiami skirtingai. Lentelėje pateikiama kiekvienos studijos kraujavimo kaip vertinamosios baigties apibrėžimai, kuriais vadovaujantis buvo vertinama preparatų efektyvumas:

Klinikinis tyrimas	Kraujavimo apibrėžimas
<b>A-LONG</b>	Standartinis kraujavimo apibrėžimas buvo naudojamas tyrime. Kraujavimo epizodas, užfiksuotas nuo pradžios ir pasibaigęs po 72 val. po paskutinio kraujavimo gydymo toje pačioje kūno vietoje traktuotas kaip tas pats kraujavimo epizodas. Bet kuris kraujavimas, užfiksuotas skirtingose kūno vietose skaičiuojamas kaip atskiras kraujavimo epizodas nepriklausomai nuo laiko, kada buvo skirtas i/v kraujavimo gydymas. Neįskaičiuojami kraujavimai dėl operacijų, intervencijų.
<b>HAVEN3</b>	Įskaitomi visi kraujavimai, kuomet buvo taikytas kraujavimo gydymas nepriklausomai nuo laiko intervalų tarp kraujavimų bei tarp taikytų kraujavimo gydymų. Du to paties tipo kraujavimai (pvz. į sąnarius, raumenis) ar toje pačioje anatomicinėje vietoje skaičiuojami kaip vienas įvykęs kraujavimas, jeigu tarp šių kraujavimų laiko tarpas yra iki 72 val.
<b>LEOPOLD2</b>	Aiškaus kraujavimo apibrėžimo nepateikta
<b>SPINART</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kraujavimo epizodas apibrėžtas kaip bet koks išorinio pobūdžio kraujavimas (pvz. epistaxis), hematomos, atsiradęs skausmas, apribotos funkcijos, ar bet koks atvejis dėl kurio buvo skirta VIII faktorius.</li> <li>Sudėtiniai kraujavimai buvo apibrėžiami kaip galūnės skausmas, patinimas, dilgčiojimas, padidėjusi temperatūra,</li> </ul>

	apribotas judrumas, atvejai, dėl kurių buvo skiriama VIII faktorius.
Valentino 2012	Aiškaus kraujavimo apibrėžimo nepateikta

**Pastaba Nr. 1**


Kiekvieniame į meta-analizę įtrauktuose klinikiniuose tyrimuose pateikiami skirtingi kraujavimo apibrėžimai, tai galėjo turėti įtakos rezultatams ir jų interpretavimui. Trumpai veikiantys ir ilgai veikiantys VIII faktoriaus preparatai buvo įtraukti į vieną analizę ir analizuoti kartu, tai taip pat galėjo turėti įtakos galutiniams meta-analizės rezultatams. Maža į analizę įtrauktų studijų imtis neleidžia daryti patikimų efektyvumo rezultatų įrodymų.

Papildomai Pareiškėjo pateiktame 2017 m. „*World federation of hemophilia*“ raporte teigiama, jog 38 % Lietuvos pacientų, sergančių hemofilija A ir B gauna profilaktinį gydymą. Tačiau iš pateiktų duomenų nėra aišku, kiek iš viso (procentiškai) yra sunkia hemofilija sergančių pacientų ir kiek pacientų toks profilaktinis gydymas reikalingas.

**Išvada:** Tarnyba įvertinusi pateiktus duomenis bei tai, kad šiuo metu Lietuvoje nėra konkrečiai apibrėžto sunkios hemofilijos profilaktinio gydymo nuostatų, o tai reiškia, kad gydytojas gali rinktis skirti profilaktinį ar pagal poreikį gydymą. Iš pateikto klinikinio tyrimo HAVEN-3 matoma, jog lyginant su gydymu pagal poreikį profilaktinis gydymas emicizumabu yra neprastesnis. Skiriant emicizumabą profilaktiniam kraujavimo gydymui HAVEN3 tyrime buvo įrodyti geresni rezultatai prieš VIII faktorių, kuris buvo skiriamas pagal poreikį (esant kraujavimui): kraujavimo dažnis buvo 96 % mažesnis emicizumabo 1,5 mg/kg/sav grupėje (gr. A) lyginant su kontroline C grupe, kuri negavo profilaktinio gydymo (buvo taikytas gydymas VIII faktoriumi pagal poreikį). Taip pat kraujavimo dažnis 97 % buvo mažesnis emicizumabo 3mg/kg/ kas 2 sav. grupėje (gr. B) lyginant su kontroline C grupe (kur gydymas buvo taikytas gydymas pagal poreikį). Nustatoma preparato terapinė vertė – 10 balų.

Viršininkas

Viršininkas  
 Gytis Andrulionis  
 Valstybinis maisto ir veterinarijos  
 tyrimų centras  
 Naugardų g. 10  
 LT-01001 Vilnius  
 Tel. +370 5 236 4100  
 Faksas +370 5 236 4101  
 E-pastas: info@vty.lt


 Gytis Andrulionis