



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-08-12

Nr. (118) AR
2.1821

Kopija:
UAB Orivas
El. paštas: info@orivas.lt

2019-08-05

Nr.

**DĖL GELEŽIES (III) IZOMALTOZIDO (MONOFER) PIRMINĖS PARAIŠKOS
PERVERTINIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ 2.2 papunkčio, pagal kompetenciją pateikia naujai nustatytą geležies (III) izomaltozido (Monofer) terapinės vertės balą.

Atliktas pervertinimas, esant Pareiškėjo siūlytai skyrimo sąlygai: „*esant sunkiai geležies deficito anemijai, sąlygotai lėtinių ligų (Hb < 100 g/l) arba pacientams, kuriems geriami geležies preparatai neefektyvūs (Hb per 2 sav. nepadidėjo 20 g/l arba nepasiekė 120 g/l moterims, 130 g/l vyrams TLK-10-AM kodai - D63; K50; K51)*“. Pastaba: TLK-10 AM kodai K50 ir K51 atitinka Krono ligos ir opinio kolito diagnozes. Remiantis ankstesniu paraiškos priedu, vaistinis preparatas vertintas kodams – D63, D50. TLK 10 AM kodas D51 – vit. B12 stokos anemija neatitinka registruotos indikacijos.

Pirminiam vertinimui Pareiškėjas pateikė du klinikinius tyrimus (C. Holm *et al.* bei S. Bhandari *et al.*):

1. C. Holm *et al.* – pirminio vertinimo metu Tarnyba atkreipė dėmesį, kad klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis yra subjektyvi ir neparodo tiesioginio vaistinio preparato poveikio. Tokios vertinamosios baigtys yra tinkamos kaip papildomos (pvz. gyvenimo kokybė ir kitos pacientų praneštos baigtys). Be to, šis klinikinis tyrimas neturėjo pakankamos statistinės galios, kad būtų galima atlikti pogrupių analizę, todėl pogrupių analizės rezultatai nebrandūs. Antrinių baigčių rezultatai neaprašyti, pateikti tik grafikai, todėl lieka neaišku, ar pateikti skirtumai buvo kliniškai reikšmingi.

2. S. Bhandari *et al.* – pirminio vertinimo metu Tarnyba atkreipė dėmesį, kad klinikinio tyrimo įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai atranka pacientus, kurie yra iš anksto palankūs geležies preparatams IV skirti. Kliniškai reikšmingi duomenys gali būti sąlygoti eritropoezę skatinančių vaistų vartojimo iki patikrinimo likus 4 savaitėms. Pateiktas klinikinis tyrimas neatitinka registruotos geležies izomaltozido indikacijos. Geležies stokos anemija yra pirminė, o inkstų kilmės – antrinė. Registruota indikacija yra tik pirminei geležies stokos anemijai gydyti. Be to, pasirinkta pagrindinė

vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriai Hb koncentracija išliko 95-125 g/l po 6 savaičių, todėl kyla klausimas, kodėl tyrėjai nesuplanavo, kad gydymas pakeis anemijos lygį (galbūt tiriamieji sirgo kitos kilmės anemija?), todėl vertinta, kad šis klinikinis tyrimas neatitiko registruotos Monofer indikacijos.

Pirminio vertinimo metu nustatyta abejotina terapinė nauda dėl aukščiau minėtų priežasčių.

Antriam vertinimui Pareiškėjas papildomai pateikė straipsnį Kalra PA et al. „A randomized trial of iron isomaltoside versus oral iron in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients with anaemia.“ *Nephrol Dial Transplant* (2015):1-10.

Kalra PA et al.

Prospektyvinis, randomizuotas, palyginamasis, atviras, ne prastesnio dizaino (angl. *non-inferiority*), daugiacentris klinikinis tyrimas, trukęs nuo 2010 m. birželio mėn. Iki 2014 m. balandžio mėn.

351 tiriamieji randomizuoti (blokinė) santykiu 1:1:1 į dvi grupes (2:1). A gr. (233) tiriamiesiems buvo išskirstyti į A1, kuriems skirta geležies izomaltosido 1000 mg infuzijos ir A2, kuriems skirta 500 mg bolusu. B gr. (118) tiriamiesiems skirta peroralinio geležies sulfato 100 mg 2 k/d 8 savaites. Tyrimą baigė 314 (89,5%) tiriamųjų. Pacientų pradinės charakteristikos nesiskyrė.

Tiriamieji lankėsi 7 kartus: patikrinimo vizitas, pradinių rodiklių nustatymo (angl. *baseline*) vizitas, keturi vizitai gydymo metu ir paskutinis tyrimo vizitas po gydymo per 8 savaites.

Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai:

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

- Patients ≥ 18 years of age with NDD-CKD with MDRD calculated eGFR between 15 and 59 mL/min/1.73 m²
- Hb < 11.0 g/dL (6.80 mmol/L)
- Either or both of the following iron stores indicators below target (s-ferritin < 200 μ g/L and TSAT $< 20\%$)
- Life expectancy beyond 12 months by principal investigator's (PI's) judgement
- Willingness to participate after signing informed consent and any authorization as required by local law (e.g. protected health information for North America)

Exclusion criteria

- Anaemia predominantly caused by factors other than renal impairment or iron deficiency (according to PI's judgement)
- Iron overload or disturbances in utilization of iron (e.g. haemochromatosis and haemoliderosis)
- Drug hypersensitivity (i.e. previous hypersensitivity to iron dextran or iron mono- or disaccharide complexes or iron sulphate or any excipients of the study drug)
- History of multiple allergies
- Decompensated liver cirrhosis or active hepatitis (alanine aminotransferase more than three times upper normal limit)
- Active acute or chronic infections (assessed by clinical judgement), supplied with white blood cells and C-reactive protein
- Rheumatoid arthritis with symptoms or signs of active joint inflammation
- Pregnancy or nursing. In order to avoid pregnancy, women had to be post-menopausal (at least 12 months since last menstruation), surgically sterile or women of child bearing potential must have used one of the following contraceptives during the whole study period and after the study had ended for at least five times plasma biological half-life of the investigational medicinal product (5 days): contraceptive pills, intrauterine devices, contraceptive depot injections (prolonged-release gestagen), subdermal implantation, vaginal ring and transdermal patches
- Extensive active bleeding necessitating blood transfusion
- Planned elective surgery during the study
- Participation in any other clinical study within 3 months prior to screening
- Known intolerance to oral iron treatment
- Untreated vitamin B₁₂ or folate deficiency
- IV or oral iron treatment or blood transfusion within 4 weeks prior to screening visit
- ESA treatment within 8 weeks prior to screening visit
- s-Ferritin > 500 μ g/L
- Any other medical condition that, in the opinion of the PI, may have caused the patient to be unsuitable for the completion of the study or placed the patient at potential risk from being in the study or interfere with study drug evaluation (e.g. uncontrolled hypertension, unstable ischaemic heart disease or uncontrolled diabetes mellitus)
- Body weight < 30 kg

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hemoglobino koncentracijos pokytis po 4 savaičių (gydymo pabaigos).

Biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Antrinės vertinamosios baigtys: hemoglobino koncentracijos pokytis 2 ir 8 savaitių, serumo geležies, transferino saturacijos (TSAT) ir bendro geležį surišančio tūrio (TIBC) po 1, 2, 4 ir 8 savaitių, gyvenimo kokybės pokytis po 4 ir 8 savaitių.

Rezultatai:

Table 4. Laboratory parameters: estimated effect size and its precision, Group A versus B

Hb (g/dL)—FAS				
Week 2 (Group A: 210, Group B: 110)	0.33	0.27	0.059 (–0.11; 0.23)	0.49
Week 4 (Group A: 209, Group B: 108)	0.60	0.37	0.22 (0.012; 0.43)	<0.001/0.039*
Week 8 (Group A: 210, Group B: 112)	0.94	0.49	0.45 (0.20; 0.69)	<0.001
Hb (g/dL)—PP analysis set				
Week 4 (Group A: 204, Group B: 106)	0.61	0.39	0.22 (0.003; 0.43)	<0.001/0.047*
Serum iron (µg/dL)—FAS				
Week 1 (Group A: 217, Group B: 109)	6.22	2.66	3.55 (1.90; 5.31)	<0.001
Week 2 (Group A: 209, Group B: 110)	4.05	2.02	2.03 (0.72; 3.34)	0.003
Week 4 (Group A: 208, Group B: 108)	2.89	1.99	0.90 (–0.31; 2.10)	0.14
Week 8 (Group A: 209, Group B: 112)	2.81	1.86	0.95 (–0.16; 2.06)	0.091
Serum ferritin (ng/mL)—FAS				
Week 1 (Group A: 217, Group B: 109)	353	32	321 (270; 373)	<0.001
Week 2 (Group A: 209, Group B: 110)	387	52	335 (252; 418)	<0.001
Week 4 (Group A: 208, Group B: 108)	289	54	235 (170; 301)	<0.001
Week 8 (Group A: 209, Group B: 112)	222	66	156 (105; 206)	<0.001
TSAT (%)—FAS				
Week 1 (Group A: 217, Group B: 109)	11.01	2.64	8.37 (5.17; 11.57)	<0.001
Week 2 (Group A: 209, Group B: 110)	8.34	2.14	6.20 (3.96; 8.54)	<0.001
Week 4 (Group A: 208, Group B: 108)	7.34	2.57	4.77 (2.43; 7.08)	<0.001
Week 8 (Group A: 209, Group B: 112)	6.73	3.54	3.20 (1.06; 5.33)	0.004
TIBC (µmol/L)—FAS				
Week 1 (Group A: 217, Group B: 109)	–4.64	–0.72	–3.92 (–5.43; –2.41)	<0.001
Week 2 (Group A: 209, Group B: 110)	–7.52	–2.33	–5.18 (–7.01; –3.36)	<0.001
Week 4 (Group A: 208, Group B: 108)	–9.85	–2.70	–7.16 (–8.99; –5.32)	<0.001
Week 8 (Group A: 209, Group B: 112)	–9.97	–5.19	–4.78 (–6.33; –3.20)	<0.001

Conversion factor for serum iron: µmol/L/0.179 = µg/dL.

*Least-square means from repeated measures model with treatment, visit, treatment x visit interactions, country and stratum [post treatment with parenteral iron (yes/no) and current eGFR between 15 and 45 mL/min/1.73 m² or 46 and 59 mL/min/1.73 m²] as factors and baseline Hb as covariate.

*The first P-value represents the non-inferiority test and the second P-value represents the superiority test.

Lentelėje pateikti rezultatai, kurie rodo, kad Hb konc. pokytis, lyginant A ir B grupes, po dviejų savaitių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, po 4 savaitių *non-inferiority* testu gautas statistinis reikšmingumas ($p < 0,001$), todėl atliktas iš anksto numatytas *superiority* testas ($p = 0,039$), po 8 savaitių – $p < 0,001$.

Serumo geležies konc., lyginant A ir B grupes, statistiškai reikšmingai skyrėsi po 1 ir 2 savaitių ($p < 0,001$ ir $p = 0,003$, atitinkamai). Serumo feritino konc., lyginant A ir B grupes, statistiškai reikšmingai skyrėsi po 1, 2, 4 ir 8 savaitių ($p < 0,001$ visoms). Transferino saturacija, lyginant A ir B grupes, statistiškai reikšmingai skyrėsi po 1, 2, 4 ir 8 savaitių ($p < 0,001$; po 8 savaitių $p = 0,004$). TIBC, lyginant A ir B grupes, statistiškai reikšmingai skyrėsi po 1, 2, 4 ir 8 savaitių ($p < 0,001$).

Gyvenimo kokybės vertinimo rezultatų šiame straipsnyje pateikta nebuvo.

Išvada

Tarnyba nustato, kad geležies izomaltosido 1000 (Monofer) terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu (Kalra PA et al.), kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnei (angl. *non-inferiority*), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis (laboratorinius rodiklius) lyginant su peroraliniu geležies sulfatu – 10 balų.

Pirminio vertinimo metu įvertinti klinikiniai tyrimai S. Bhandari et al. bei C. Holm et al. neatitinka registruotų indikacijų, nei siūlomų kompensuoti TLK 10 AM kodų. Be to, pacientai, įtraukti į juos, neatitinka norimos gydyti populiacijos.

Į klinikinį tyrimą (*Kalra PA et al.*) įtraukti nedializuojami pacientai, kuriems diagnozuota lėtinė geležies stokos anemija, todėl Tarnyba siūlo taikyti šiam vaistiniam preparatui apribojimą „*Monofer yra skirtas geležies stokos gydymui, kai negalima vartoti geriamųjų geležies preparatų arba jų vartojimas yra neveiksmingas, esant lėtinei geležies stokos anemijai, išskyrus dializuojamus pacientus*“. Laboratoriniai rodikliai yra pakaitinės baigtys, tačiau pastarojo tyrimo dizainas, pasirinkta pagrindinė vertinamoji baigtis ir vertinimo laikotarpis yra pakankami, todėl Tarnybos siūlomą skyrimo sąlygą atitiktų .

Tarnyba atkreipia dėmesį, jog registruota preparato indikacija yra „*Monofer yra skirtas geležies stokos gydymui, esant toliau išvardintoms būklėms: kai negalima vartoti geriamųjų geležies preparatų arba jų vartojimas yra neveiksmingas ir kliniškai būtina greitai papildyti geležies atsargas*“, tačiau nei viename pateiktame klinikiniame tyrime neaprašyta, kaip pacientai buvo gydyti prieš įtraukimą į tyrimą.

Viršininkas



Gytis Andrulionis