



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB „Glaxosmithkline Lietuva“

info.lt@gsk.com

2019-03-12 Nr. (1.2.10.3-737)

Kopija:

2018-11-20

Nr.(1.2.10.3-25)10-8130

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

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SARAŠUS VAISTINIO PREPARATO NUCALA TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

NUCALA (mepolizumabas), milteliai injekciniam tirpalui, 100 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Nucala yra skirtas suaugusiųjų, paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TI.K-10-AM kodai)

Vaikų astma (J45).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūlomi.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, kiti sisteminio poveikio vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, ATC kodas – R03DX09.

Veikimo mechanizmas

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas (IgG1, kappa), kuris su dideliu afinitetu ir specifiškumu jungiasi su žmogaus interleukinu 5 (IL-5). IL-5 yra pagrindinis citokinas, atsakingas už eozinofilų augimą ir diferenciaciją, telkimąsi, aktyvavimą ir gyvavimą. Mepolizumabas nanomoline potencija slopina IL-5 biologinį aktyvumą, slopindamas IL-5 prisijungimą prie eozinofilų paviršiuje esančio receptoriaus komplekso alfa grandinės ir taip slopina IL-5 signalizavimą bei mažina eozinofilų gamybą bei gyvavimą.

Dozavimas

Suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nuo 6 iki 11 metų vaikams

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 40 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir paūmėjimų kontroliavimo laipsnį.

Šis vaistas nenumatytas vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

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. Mepolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga bronchinei astmai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. MENSA (2014). Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198-1207.
2. SIRIUS (2014). Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189-1197.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							Baly suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. MENSA	1			1			1	3
2. SIRIUS	1			1			1	3

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

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

MENSA ir SIRIUS tyrimai jau buvo įvertinti NUCALA protokole **suaugusiųjų** asmai gydyti.

• MENSA.

Tai 3 fazės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 32 sav. trukmės, tyrimas, kurio metu buvo vertintas mepolizumabo efektyvumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkia, atsparia, eozinofiline astma (periferiniame kraujyje $\geq 300/\mu\text{l}$ eozinofilų per paskutinius 12 mėn.). Pacientai randomizuoti į 3 grupes: M75 – 75 mg į mepolizumabo veną (n=191), M100 – 100 mg mepolizumabo po oda (n=194) ir P – placebo (n=191). Vaistai buvo leidžiami kas 4 savaites. Vidutinis amžius M75, M100 ir P grupėse buvo atitinkamai 50 m. (13 – 82), 51 m. (12 – 81) ir 49 m. (12 – 76).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo astmos paūmėjimų dažnis. Paūmėjimas buvo apibūdintas kaip būtinybė 3 d. gydyti sisteminiiais gliukokortikoidais arba skubi pagalba ar hospitalizacija.

Kliniškai reikšmingų astmos paūmėjimų dažnis M75, M100 ir P grupėse atitinkamai buvo: 0,93, 0,81 ir 1,75. Pacientų, kuriems dėl astmos paūmėjimo prireikė skubios pagalbos ar hospitalizacijos M75, M100 ir P grupėse atitinkamai buvo 9%, 6% ir 13%. Astmos paūmėjimų dažnis M75 ir M100 grupėse atitinkamai sumažėjo 47% (95% PI 29-61) ir 53% (95% PI 27-65) lyginant su placebo (abiems atvejais $p < 0,001$). Skubiai hospitalizuoti dėl astmos paūmėjimo epizodų reikėjo 32% ir 61% mažiau pacientų atitinkamai M75 ir M100 grupėse lyginant su placebo grupe ($p < 0,05$). Intraveninis ar poodinis mepolizumabas statistiškai reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų dažnį lyginant su placebo.

• SIRIUS:

Tai 3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, vertinęs mepolizumabo poveikį mažinant geriamųjų gliukokortikoidų, skiriamų palaikomajai terapijai, dozę sunkia, atsparia, eozinofiline astma sergantiems pacientams. Tyrime dalyvavo sunkia astma sergantys pacientai, kurie ne mažiau kaip 6 mėn. vartojo sisteminio poveikio gliukokortikoidų (5-35 mg prednizolono ar jo ekvivalento) ir kurių periferiniame kraujyje per paskutinius 12 mėn. buvo $\geq 300/\mu\text{l}$ eozinofilų. Pacientai buvo randomizuoti į 2 grupes: 100 mg mepolizumabo inj. po oda kas 4sav. (n=69) ir placebo (n=66). Mepolizumabas ir placebo buvo vartojami 20 sav. Tyrimas turėjo 4 etapus: 1) optimizacijos – mažiausios efektyvios geriamųjų gliukokortikoidų dozės parinkimas kiekvienam pacientui; 2) indukcijos (0-4sav.) – pacientai tęsė gliukokortikoidų terapiją

ir pradėjo vartoti mepolizumą arba placebo; 3) redukcijos (4-20 sav.) – gliukokortikoidų dozė buvo laipsniškai, kas 4 sav., mažinama; 4) palaikomasis (20-24 sav.) – tęsiamas atitinkamais vaistais.

Vidutinis amžius mepolizumabo ir placebo grupėse atitinkamai buvo 50 m. (16 – 74) ir 50 m. (28 – 70).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis geriamųjų gliukokortikoidų (GGK) dozės sumažėjimas po 20-24 sav., lyginant su optimizacijos etape nustatyta doze. Dozės mažinimas buvo vertinamas taip nuo 90 iki 100% sumažėjimas, nuo 75 iki mažiau kaip 90% sumažėjimas, nuo 50 iki mažiau kaip 75% sumažėjimas, daugiau kaip 0 bet mažiau kaip 50% sumažėjimas, ir nepakitusi gliukokortikoidų dozė, astma nekontroliuojama. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurių gliukokortikoidų dozė sumažėjo 50% ar daugiau, dalis, pacientų, kurių gliukokortikoidų paros dozė sumažėjo iki 5,0 mg ar mažiau, dalis ir kurie visai nustojo vartoti gliukokortikoidus. Kitos vertinamosios baigtys buvo astmos paūmėjimų dažnis per metus, FEV1 pokytis, ACQ-5, SGRQ rodikliai, saugumas ir imunogeniškumas.

Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad daugiau pacientų mepolizumabo grupėje negu placebo grupėje GGK dozė buvo sumažinta 90-100% (23% vs. 11%) ir 70 iki mažiau nei 90% (17% vs. 8%). Priešingai daugiau placebo grupės pacientų nepavyko sumažinti GGK dozę ir pasiekti astmos kontrolę (56% vs. 36%). Per 20-24 savaites daugiau kaip pusė mepolizumą vartojusių pacientų (54%) buvo $\geq 50\%$ sumažinta GGK dozė lyginant su 33% placebo grupės tiriamųjų ($p=0,027$). Daugiau kaip pusė mepolizumabu gydytų tiriamųjų (54%) GGK paros dozę pavyko sumažinti iki ≤ 5 mg lyginant su 32% tiriamųjų placebo grupėje ($p=0,025$). Nors daugiau pacientų mepolizumabo grupėje pavyko visiškai sumažinti GGK dozę (100%) (10 asmenų, 14%) lyginant su placebo grupe (5 asmenys, 8%), imtis buvo per maža ir šansų santykis buvo statistiškai nepatikimas. Procentinio GGK paros dozės sumažėjimo mediana mepolizumabo grupėje buvo 50% ir 0% placebo grupėje ($p=0,007$). Mepolizumabo grupėje astmos paūmėjimų dažnis buvo 32% mažesnis nei placebo grupėje (1,44 vs 2,12; $p=0,04$).

Atsakymų į Astmos kontrolės klausimyną – 5 (ACQ-5) vertinimas parodė, kad tyrimo pradžioje mepolizumabo grupės ACQ-5 rodiklis buvo aukštesnis negu placebo grupės (2,15 ir 1,99); šie rodikliai rodo, kad abiejose grupėse astma buvo nepakankamai kontroliuojama. Pradedant nuo antrosios savaitės ir iki 24 savaitės mepolizumabo grupės ACQ-5 rodiklis sumažėjo daugiau negu placebo grupėje. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai patikimai reikšmingi visą laikotarpį, išskyrus 1, 12, ir 17 savaites. 24 savaitę mepolizumabo grupės pacientų būklė statistiškai patikimai ($p=0,004$) pagerėjo (rodiklis vidutiniškai sumažėjo -0,61) lyginant su placebo (-0,09). Astmos kontrolės klausimyno rodiklio sumažėjimas iki 12 savaitės siejosi su mažesniu albuterolio/salbutamolio poreikiu ir retesniais atsibudimais naktį, kai reikėdavo vaistų. Tačiau šis pagerėjimas neišliko iki 24 savaitės.

Iš vaistinio preparato charakteristikų santraukos:

Farmakokinetinės savybės vaikų populiacijoje

Yra tik nedideli farmakokinetikos vaikų populiacijos pacientų (59 tiriamiesiems buvo diagnozuotas eozinofilinis ezofagitas, 55 tiriamieji sirgo sunkia atsparia eozinofiline astma) organizme duomenys. Į veną suleisto mepolizumabo farmakokinetika buvo įvertinta, analizuojant farmakokinetikos populiacijoje duomenis, gautus tyrimų su 2–17 metų vaikų populiacijos pacientais, kuriems buvo diagnozuotas eozinofilinis ezofagitas, metu. Farmakokinetika vaikų populiacijos pacientų organizme buvo daugiausiai nuspėjama pagal suaugusiųjų, atsižvelgiant į kūno masę. Mepolizumabo farmakokinetika tiriamųjų paauglių, kuriems buvo diagnozuota sunki atspari eozinofilinė astma, dalyvavusių III fazės tyrimuose, organizme atitiko suaugusiųjų.

Farmakokinetika vaikų populiacijos nuo 6 iki 11 metų tiriamųjų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, organizme po vaistinio preparato suleidimo po oda buvo tirta 12 savaičių trukmės atviro nekontroliuojamojo tyrimo metu. Atsižvelgiant į kūno masę ir biologinį prieinamumą, farmakokinetikos vaikų populiacijos tiriamųjų organizme duomenys iš esmės atitiko suaugusiųjų ir paauglių duomenis.

Iš Europos viešo vertinimo protokolo (angl. *European public assessment report, EPAR*):

Sunkios eozinofilinės astmos paplitimas vaikų populiacijoje yra <1%. Tai apsunkina randomizuotų palyginamųjų klinikinių tyrimų atlikimą. Atsižvelgiant į tai Europos vaistų agentūros Pediatrijos komitetas (angl. *Paediatric Committee*) priėmė sprendimą vadovautis ekstrapoliuotais duomenimis iš III fazės klinikinių tyrimų.

Duomenys ekstrapoliacijai paimti iš klinikinių tyrimų MEA112997, MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS), 200862 bei 200363.

MEA11299	IIb/III fazės dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas daugiacentris paralelinių grupių 52-ių savaičių trukmės tyrimas. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti 3-jų skirtingų mepolizumabo dozavimo režimų efektyvumą (75, 250 ir 750 mg).
MEA115588 (MENSA)	Šis tyrimas jau aprašytas aukščiau.
MEA115575 (SIRIUS).	Šis tyrimas jau aprašytas aukščiau. Vidutinis amžius mepolizumabo ir placebo grupėse atitinkamai buvo 50 m. (16 – 74) ir 50 m. (28 – 70), todėl šis tyrimas neatspindi vaikų populiacijos.
200862	Dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas daugiacentris 24-ių savaičių IIIb fazės klinikinis tyrimas, kurio pagrindinis tikslas buvo įvertinti 100 mg poodinės injekcijos efektyvumą gyvenimo kokybei (angl. <i>health-related quality of life</i>). Taip pat turėjo antrinių vertinamųjų baigčių, įskaitant astmos paūmėjimų dažnį. Dalyvavo 34 paaugliai (nuo 12 iki 17 metų). 12 iš šių 34 tiriamųjų vartojo placebo, 9 buvo leidžiama 75 mg mepolizumabo dozė į veną ir 13 buvo leidžiama 100 mg vaistinio preparato dozė po oda.
200363	II fazės 2-jų dalių tebevykstantis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvauja 6 – 11 m. pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma. A dalis (jau baigta) vertino 40 mg mepolizumabo (skirto pacientams sveriantiems <40 kg) ir 100 mg mepolizumabo (skirto sveriantiems >40 kg) efektyvumą, skiriant kas 4 savaites, viso 12 savaičių.

MEA115588 (MENSA) tyrime ir dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame 200862 tyrime dalyvavo 34 paaugliai (nuo 12 iki 17 metų). 12 iš šių 34 tiriamųjų vartojo placebo, 9 buvo leidžiama 75 mg mepolizumabo dozė į veną ir 13 buvo leidžiama 100 mg vaistinio preparato dozė po oda. Remiantis jungtine šių tyrimų duomenų analize, paaugliams po gydymo mepolizumabu buvo nustatytas kliniškai reikšmingų paūmėjimų sumažėjimas 40 %, palyginti su placebo (santykinė rizika 0,60; 95 % PI: 0,17, 2,10). Pažymėtina, kad paauglių imtis buvo maža ir pasikliautiniai intervalai platus, tačiau rezultatai rodo didesnę mepolizumabo efektyvumą palyginus su placebo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- SIRIUS:

Abiejose grupėse dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas ir nazofaringitas (dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė). Dažniausios rimtos nepageidaujamos reakcijos buvo astmos paūmėjimas, reikalaujantis hospitalizacijos ir plaučių uždegimas.

- MENSA

Nepageidaujamų reakcijų dažnis visose M75, M100 ir P grupėse buvo panašus, atitinkamai 84%, 78%, 83%. Visose grupėse iš nepageidaujamų reakcijų dažniausiai pasireiškė nazofaringitas ir galvos skausmas. Su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis M75, M100 ir P grupėse atitinkamai buvo 17%, 20% ir 16%. Injekcijos vietos reakcijos dažniau pasireiškė poodinio mepolizumabo grupėje, palyginus su intraveninio mepolizumabo ar placebo grupe (po 3%).

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

IIAS (Prancūzija)	Vertinimo siūlomai indikacijai nėra. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2655935/en/nucala-mepolizumab-anti-il5-monoclonal-antibody
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo siūlomai indikacijai nėra. https://www.nice.org.uk/search?q=nucala
TLV (Švedija)	Vertinimo siūlomai indikacijai nėra. https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=nucala&submitButton=S%C3%B6k
iQwig (Vokietija)	Vertinimo siūlomai indikacijai nėra.

	https://www.igwig.de/en/search.1029.html
SMC (Škotija)	Vertinimą numatoma paskelbti 2019 m. balandžio 8 d. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mepolizumab-nucala-abbreviated-smc2139/

3. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, slopinantis interleukiną-5 (IL-5) ir tokiu būdu mažinantis eozinofilų gamybą ir gyvavimą. Vaistinis preparatas skirtas suaugusiųjų, paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui. Mepolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga bronchinei astmai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.


Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, sergantiems sunkia, gydymui atsparia eozinofiline bronchine astma, 32 savaites vartotas mepolizumabas statistiškai reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų dažnį (0,83) lyginant su placebo (1,74; $p < 0,001$). Taip pat vartojant mepolizumabą daugiau pacientų buvo galima sumažinti geriamųjų kortikosteroidų dozę.

Būtina pastebėti, kad ilgalaikių mepolizumabo efektyvumo ir saugumo duomenų nėra – klinikinių tyrimų metu vaistas ilgiausiai vartotas 32 savaites.

Atsižvelgiant į turimus duomenis, galima teigti, kad sunkia, gydymui atsparia eozinofiline astma sergantiems pacientams, mepolizumabas, vartojamas kaip papildomas vaistas, gali turėti pridėtinės terapinės naudos.

Vertinimui pateiktuose tyrimuose dalyvavo pacientai nuo 12 m. amžiaus, didžiąją dalį pacientų sudarė suaugę pacientai. 2018m. rugpjūčio 27 d. Europos vaistų agentūros sprendimu buvo išplėsta *Nucala* indikacija paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui. Remiantis jungtine MENSA ir 200862 tyrimų duomenų analize, paaugliams po gydymo mepolizumabu buvo nustatytas kliniškai reikšmingų paūmėjimų sumažėjimas 40 %, palyginti su placebo. Šis vaistas nenumatytas vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

Viršininkas

 Gintautas Barcys