

E. Radauskas  
P. Radauskas  
2015-11-18

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**GAUTA**  
2015-11-18  
Nr. 26393

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-11-18 Nr. V1810R4  
085

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

**PLEGRIDY** (peginterferono beta-1a) 63 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
**PLEGRIDY** (peginterferono beta-1a) 94 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
**PLEGRIDY** (peginterferono beta-1a) 125 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Plegridy skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze.

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

Išsėtinė sklerozė; TLK-10-AM kodas – G35.

1.4. Siūlomi apribojimai

Plegridy siūloma kompensuoti recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės pirmo pasirinkimo gydymui.  
Siūloma kompensuoti indikacija ir jos apribojimai atitinka Europos Komisijos patvirtintą Plegridy preparato charakteristikų santrauką.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

Valstybės 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

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai preparatai ir imunomodulatoriai; imunostimuliatoriai; interferonai (ATC kodas – L03AB13).

### Veikimo mechanizmas

Plegridy yra interferonas beta-1a, konjuguotas su viena tiesine 20 000 Da metoksipoli(etilenglikol)-O-2-metilpropionaldehido (20 kDa mPEG-O-2-metilpropionaldehido) molekule pakaitos laipsniu 1 molis polimero/molis baltymo. Vidutinė molekulinė masė yra maždaug 44 kDa, iš kurių baltymo funkcinė dalis sudaro maždaug 23 kDa.

Aiškus peginterferono beta-1a veikimo mechanizmas gydant išsėtinę sklerozę (IS) nežinomas. Plegridy susijungia su I tipo interferono receptoriais ląstelių paviršiuje ir ląstelės viduje sukelia įvykių, lemiančių į interferoną reaguojančių genų ekspresijos reguliavimą, grandinę. Plegridy reguliuojamas biologinis poveikis gali būti priešuždegiminių citokinų (pvz., IL-4, IL-10, IL-27) funkcijos skatinimas, uždegimo citokinų (pvz., IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) funkcijos slopinimas ir aktyvintų T ląstelių migracijos per kraujo ir smegenų barjerą slopinimas, bet gali veikti papildomi mechanizmai. Nežinoma, ar Plegridy veikimo mechanizmas gydant IS reguliuojamas tuo (tais) pačiu (-iais) keliu (-ais), kaip anksčiau aprašytas biologinis poveikis, nes IS patofiziologija žinoma tik iš dalies.

### Dozavimas

Plegridy veiksmingumas nustatytas lyginant su placebo. Nėra tiesioginių tyrimų, kuriuose būtų lyginami Plegridy ir nepegiliuotas interferonas beta, duomenų arba duomenų apie Plegridy veiksmingumą pakeitus gydymą iš nepegiliuoto interferono. Į tai reikia atsižvelgti pradėdant pacientams, kurie vartojo nepegiliuotą interferoną, skirti pegiliuotą interferoną ir atvirkščiai. Dažniausiai rekomenduojama pradėti pacientų gydymą viena 63 mikrogramų doze (0-inę dieną), 2 kartą (14-ąją dieną) skirti didesnę 94 mikrogramų dozę, 3 kartą (28-ąją dieną) skirti visą 125 mikrogramų dozę ir tęsti gydymą skiriant visą dozę (po 125 mikrogramus) kas 2 savaites (14 dienų).

## 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 checked="" 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 patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Išsėtinės sklerozės gydymui pirmos eilės gydymui kompensuojami interferonas beta-1a ir interferonas beta-1b todėl peginterferonas beta-1a yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **ADVANCE.** Calabresi PA et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. Epub 2014 Apr 30 (Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.).

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
ADVANCE	1	1		1	1		1	5

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinė vertė nustatyta pagal ADVANCE tyrimo duomenis.

ADVANCE – randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 48 savaičių trukmės 3 fazės klinikinis tyrimas peginterferono beta-1a efektyvumui ir saugumui nustatyti. Tyrime dalyvavo anksčiau negydyti 18-65 m. pacientai, kuriems pagal McDonald'o kriterijus buvo diagnozuota dauginė recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė ir kuriems per paskutinius 3 m. pasireiškė bent 2 ligos recidyvai, iš kurių bent vienas buvo per paskutinius 12 mėn. 1512 pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 į 3 grupes: placebo (P; n=500), peginterferono beta-1a 125 µg kas 2 sav. (P/2; n=512) ir peginterferono beta-1a 125 µg kas 4 sav. (P/4; n=500).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo recidyvų dažnis per metus. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: naujai atsiradusių ar progresuojančių gadolinį kaupiančių hiperintensivių židinių, matomų MRT T2 režime skaičius; pacientų, patyrusių recidyvą, skaičius; pacientų, kuriems po 48 sav. nustatytas negalios padidėjimas, dalis.

Tyrimą baigė 88% pacientų. Visose grupėse dažniausia dalyvavimo nutraukimo priežastis buvo sutikimo dalyvauti tyrime atsiėmimas. P/2 grupės pacientams po 48 sav. metinis recidyvų dažnis sumažėjo 36% lyginant su placebo (p=0,0007), recidyvų rizika – 39% (p=0,0003), po 12 savaičių ilgalaikis negalios progresavimas sumažėjo 38% (p = 0,0383), po 24 savaičių (*post-hoc* analizė) – 54% (p=0,0069), naujų ar didėjančių T2 pažeidimų skaičių 67% (p<0,0001), Gd išryškintų pažeidimų skaičių 86% (p<0,0001) ir naujų T1 mažesnio intensyvumo pažeidimų skaičių 53% (p<0,0001), palyginti su placebo. Atsižvelgiant į recidyvų ir MRT vertinamąsias baigtis, P/2 gydymas buvo efektyvesnis už P/4 gydymą.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios su peginterferonu beta-1a susijusios nepageidaujamos reakcijos P, P/2 ir P/4 grupėse atitinkamai buvo injekcijos vietos eritema (atitinkamai 7% ir 62% ir 56%) ir skausmas (3% ir 15% ir 13%), į peršalimą panašūs simptomai (13% ir 47% ir 47%), karščiavimas (15% ir 45% ir 44%) ir galvos skausmas (33% ir 44% ir 41%). Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis P, P/2 ir P/4 grupėse atitinkamai buvo 15% ir 11% ir 14%, dažniausiai ligos recidyvas, plaučių uždegimas ar šlapimo takų infekcija.

#### 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.).

#### 1. Išvada

Terapinė vertė: 9 balai.

Peginterferonas beta-1a yra interferonas beta-1a, konjuguotas mPEG-O-2-metilpropionaldehidu ir skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, gydyti. Vaistinis preparatas priklauso interferonams, vaistų grupei, kuri yra kompensuojama išsėtinei sklerozei gydyti. Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo metu peginterferonas beta-1a buvo lygintas su placebo ir skirtas prieš tai negydytiems pacientams, kuriems buvo dauginė recidyvuojanti remituojanti išsėtinė skleroze ir kuriems per paskutinius 3 m. pasireiškė bent 2 ligos recidyvai, iš kurių bent vienas buvo per paskutinius 12 mėn. Tyrimo duomenys parodė, kad po 48 sav. peginterferonas beta-1a statistiškai patikimai geriau negu placebo sumažino metinį recidyvų dažnį, recidyvų riziką ir negalios progresavimą. Šiuo metu pirmaeiliam išsėtinės sklerozei gydymui kompensuojami interferonas beta 1a, interferonas beta 1b bei glatiramero acetatas.

Vertinto klinikinio tyrimo metu peginterferono beta-1a efektyvumas ir saugumas buvo lygintas tik su placebo, bet ne su jau kompensuojamais pirmos vaistiniais preparatais. Įvertinus turimus duomenis, galima teigti, kad peginterferonas beta-1a gali suteikti papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvt.lt