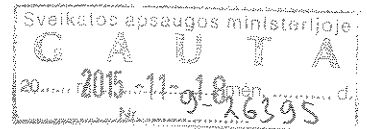


E. Rodkuvė  
P. Prochioras  
2015-11-19



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

2015-11-19 Nr. (118) RZ 25  
I Nr. 086

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

**TECFIDERA** (dimetilfumaratas) 120 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės  
**TECFIDERA** (dimetilfumaratas) 240 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Tecfidera skirtas suaugusiesiems, kurie serga recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, gydyti.

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

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

1.4. Siūlomi apribojimai

Tecfidera siūloma kompensuoti recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės antro pasirinkimo gydymui, kai pirmo pasirinkimo gydymas (interferonai ir (arba) glatiramero acetatas) yra neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kiti nervų sistemą veikiantys vaistai ATC kodas – N07XX09.

### Veikimo mechanizmas

Dimetilfumarato veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Nustatyta, kad dimetilfumarato farmakodinaminis poveikis visų pirma pasireiškia aktyvinant branduolio faktoriaus (eritroidinės kilmės 2)-tipo 2 (Nrf2) transkripcijos mechanizmą. Pastebėta, kad pacientams dimetilfumaratas suaktyvina nuo Nrf2 priklausomus antioksidantų genus.

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad Tecfidera pasižymi priešuždegiminėmis ir imunomoduliacinėmis savybėmis, slopindamas imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir mažindamas po jo išskiriamų uždegiminių citokinų atpalaidavimą.

### Dozavimas

Pradinė dozė yra po 120 mg du kartus per parą. Po 7 dienų dozė didinama iki rekomenduojamos po 240 mg du kartus per parą skiriamos dozės. Laikina sumažinus dozę iki po 120 mg du kartus per parą, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su odos paraudimu ir virškinimo trakto sutrikimais, gali pasireikšti rečiau. Per 1 mėnesį reikėtų vėl pradėti vartoti rekomenduojamą dozę po 240 mg du kartus per parą.

### 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 patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Dimetilfumarato yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu recidyvuojančiai remituojančiai suaugusiųjų išsėtinei sklerozei, kuriai vaistai kompensuojami, gydyti.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. **DEFINE** tyrimas: Gold R. et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1098-107 (Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.)
2. **CONFIRM** tyrimas: Fox RJ. et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1087-97 (Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.)

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**		
1. DEFINE	1	1		1	1		1	5
2. CONFIRM	1			1	1		1	4

\*Tinkamas = aprašytas metodas, kuris atitinka JADAD kriterijus.  
 \*\*Netinkamas = aprašytas metodas, kuris neatitinka JADAD kriterijus.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateikti dviejų randomizuotų, dvigubai aklų klinikinių tyrimų duomenys.

#### • DEFINE

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 2 metų trukmės 3 fazės tyrimas, kurio metu dimetilfumarato (BG-12) efektyvumas ir saugumas gydant recidyvuojančią remituojančią išsėtinę sklerozę buvo lyginamas su placebo. Tyrime dalyvavo 1237 18-55 metų pacientai, kuriems pagal buvo diagnozuota dauginė recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė, ir kurie patyrė bent vieną ligos recidyvą per paskutinius 1 metus ar buvo nustatytas bent vienas gadolinį kaupiantis smegenų pažeidimas (MRT) per paskutines 6 savaites iki randomizacijos. 42% P grupės pacientų ir po 40% Dx2 ir Dx3 grupių pacientų anksčiau buvo gydyti vaistais nuo išsėtinės sklerozės. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 į 3 grupes: dimetilfumarato 240 mg x 2k/d (Dx2; n=411), dimetilfumarato 240 mg x 3 k/d (Dx3; n=416) ir placebo (P; n=410). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, patyrusių ligos recidyvą per 2 m., dalis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo recidyvų dažnis per metus, laikas iki negalios progresavimo ir MRT matomų gadolinį kaupiančių židinių didėjimas ar naujų atsiradimas.

Pacientų, per 2 m. patyrusių recidyvą, dalis buvo statistiškai patikimai mažesnė abiejose dimetilfumarato grupėse: 27% (Dx2), 26% (Dx3) palyginus su placebo (46%) ( $p < 0,001$ ). Recidyvų dažnis per metus taip pat buvo statistiškai patikimai mažesnis dimetilfumarato grupėse: 0,17 (Dx2), 0,19 (Dx3) palyginus su placebo grupe (0,36). Recidyvų skaičius Dx2 ir Dx3 grupėse sumažėjo atitinkamai 53% ir 48% labiau negu placebo grupėje (abiem atvejais  $p < 0,001$ ). Pacientų, kurių negalia progresavo, dalis Dx2, Dx3 ir P grupėse buvo atitinkamai 16%, 18% ir 27%. Statistiškai patikimas negalios progresavimo rizikos sumažėjimas lyginant Dx2 ir Dx3 grupes su placebo grupe atitinkamai buvo 38% ( $p = 0,005$ ) ir 34% ( $p = 0,01$ ). Naujai atsiradusių ar progresuojančių gadolinį kaupiančių židinių, matomų MRT T2 režime, mažiau stebėta dimetilfumarato grupėse. Palyginus abi dimetilfumarato grupes su placebo, šių pažeidimų dažnis Dx2 buvo mažesnis 85% ( $p < 0,001$ ), Dx3 – 74% ( $p < 0,001$ ).

#### • CONFIRM

Tai randomizuotas, placebo kontroliuojamas 2 metų trukmės klinikinis tyrimas, skirtas dimetilfumarato (BG-12) efektyvumui ir saugumui įvertinti, skiriant pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtinė skleroze. Tyrime dalyvavo 1430 18-55 metų pacientų, kuriems buvo dauginė recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė ir kurie patyrė bent vieną ligos recidyvą per paskutinius 1 metus ar buvo nustatytas bent vienas gadolinį kaupiantis smegenų pažeidimas (MRT) per paskutines 6 savaites iki randomizacijos. Pacientai 1:1:1:1 santykiu buvo randomizuoti į 4 grupes: BG-12 240 mg 2k/d. (BG/2; n=362), BG-12 240 mg 3k/d. (BG/3; n=345), placebo (P;

n=363) ir kontrolinė glatiramero acetato 20 mg (poodinės injekcijos kasdien) (GA; n=360). Glatiramero acetato ir BG-12 efektyvumas ir saugumas nebuvo lyginti. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ligos recidyvų skaičius per metus. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: naujai atsiradusių ar progresuojančių hiperintensinių židinių, matomų MRT T2 režime, skaičius; naujų hipointensinių židinių, matomų MRT T1 režime, skaičius; pacientų, patyrusių recidyvą, dalis; laikas iki negalios progresijos.

Po dviejų metinis ligos recidyvų dažnis BG/2, BG/3 ir GA grupėse buvo statistiškai patikimai mažesnis (atitinkamai: 0,22; , 0,2, 0,29) negu placebo grupėje (0,4). Reliaytvus sumažėjimas BG/2 grupėje 44%, P<0,001; BG/3 51%, P<0,001; GA 29%, P = 0,01. Neįgalumo progresijos mažėjimas BG/2, BG/3 ir GA grupėse lyginant su placebo buvo atitinkamai 21%, 24% ir 7%, tačiau skirtumas buvo statistiškai nepatikimas. Vidutinis naujai atsiradusių ar progresavusių hiperintensinių židinių, matomų MRT T2 režime, skaičius BG/2, BG/3 ir GA grupėse lyginant su placebo statistiškai patikimai sumažėjo atitinkamai 71%, 73% ir 54 %.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- DEFINE:

Visose tiriamųjų grupėse nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus (nuo 95 % iki 96 %). Dažniausi nepageidaujami poveikiai, susiję su dimetilfumarato vartojimu buvo karščio pylimas ir virškinimo sistemos sutrikimai: viduriavimas, pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, taip pat buvo stebėtas limfocitų kiekio sumažėjimas ir kepenų aminotransferazių kiekio padidėjimas. Nors nepageidaujamos reakcijos, lemiančios dalyvavimo tyrime nutraukimą, visose grupėse pasireiškė panašiu dažniu (nuo 13 % iki 16 %), dimetilfumarato vartojimas dažniau buvo nutraukiamas dėl karščio pylimo ir virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių.

- CONFIRM

Bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis visose tiriamųjų grupėse buvo panašus: 87-94%. Su BG-12 susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo karščio pylimas, virškinimo trakto sutrikimai (viduriavimas, pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir eritema. Karščio pylimas P, BG/2, BG/3 ir GA grupėse pasireiškė atitinkamai 6%, 35%, 28% ir 3% pacientų; virškinimo trakto sutrikimai stebėti atitinkamai 26%, 36%, 41% ir 15% pacientų. Bendras nepageidaujamų reakcijų, lėmusių pacientų dalyvavimo tyrime nutraukimą, dažnis visose grupėse buvo panašus (10-12%).

Europos vaistų agentūra išanalizavusi informaciją apie nepageidaujamas reakcijas, stebėtas po vaisto registracijos, patvirtino, kad Tecfidera gali sukelti progresuojančią daugiažidinė leukoencefalopatiją (PML). Tecfidera sukelia limfocitopeniją, dėl ko sumažėja atsparumas infekcijoms, ir gali aktyvuotis John Cunningham (JC) virusas (kuris bendroje populiacijoje yra dažnas ir sveikam žmogui nekenksmingas) ir sukelti gali smegenų infekcija – PML. Europos vaistų agentūra (2015-10-23) patvirtino preparato charakteristikų santraukos keitimus ir rekomendavo rizikos mažinimo priemones: prieš skiriant Tecfidera ir kas 3 mėn. vaisto vartojimo metu turi būti įvertinamas limfocitų kiekis; prieš gydymą ar per pirmus 3 gydymo mėnesius turi būti atliktas MRT ir kartojamas įtarus PML. Jeigu gydymo metu limfocitų kiekis kraujyje ilgiau nei 6 mėn. būna mažesnis negu  $0,5 \times 10^9/l$  turi būti iš naujo įvertintas vaisto skyrimo naudoti/rizikos santykis ir sprendžiama dėl gydymo alternatyvos.

### 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.).

### 1. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

Dimetilfumarato yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu recidyvuojančiai remituojančiai suaugusiųjų išsėtinei sklerozei, kuriai vaistai kompensuojami, gydyti.

Vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų metu dimetilfumaratas buvo lygintas su placebo. Remiantis pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis, dimetilfumaratas buvo statistiškai patikimai efektyvesnis negu placebo. Su kitais, šiuo metu kompensuojamais vaistais Tecfideros efektyvumas ir saugumas lygintas nebuvo. Todėl, Tarnybos nuomone, Tecfidera suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti Tecfidera antraeiliam recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės gydymui, kai pirmo pasirinkimo gydymas (interferonai ir (arba) glatiramero acetatas) yra neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas. Nors tyrimuose dalyvavo anksčiau gydyti ir negydyti pacientai, tačiau pogrupių analizės duomenų nepateikta, ir Tarnyba negali atsakyti, ar vaisto efektyvumas skiriasi anksčiau negydytiems ir anksčiau gydytiems pacientams.

Viršinininkas



Gintautas Barcys

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

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