



ŠIŲ TŪ 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

2016-01-27 Nr. (118) VRA-808

I

Nr.

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

1. Bendroji informacija

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

ORENCIA (abataceptas), 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Reumatoidinis artritas

ORENCIA kartu su metotreksatu vartojama vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam suaugusių pacientų reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu vienas arba keli ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato (LEMVNR), įskaitant metotreksatą (MTX) ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)-alfa inhibitorius, sukėlė nepakankamą atsaką.

Nustatyta, kad kartu vartojant abataceptą ir metotreksatą, lėčiau progresuoja sąnarių pažeidimai ir pagerėja fizinė funkcija.

Poliartikulinis jaunatvinis idiopatinis artritas

ORENCIA vartojama kartu su metotreksatu 6 metų ir vyresnių vaikų vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam poliartikuliniam jaunatviniam idiopatiniam artritui (JIA) gydyti, jeigu kiti ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, tarp kurių buvo bent vienas TNF inhibitorius, sukėlė nepakankamą atsaką.

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

Reumatoidinis artritas (M05, M06)

Valstybės biudžetinė įstaiga, Zirmūnų 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

1.4. Siūdomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA24

Veikimo mechanizmas

Abataceptas yra susietas baltymas, kurį sudaro su žmogaus citotoksiniiais T limfocitais susijusio antígeno-4 (CTLA-4) ekstraląstelinis domenas, prijungtas prie žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) modifikuoto Fc fragmento. Abataceptas gaminamas rekombinacinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Abataceptas selektyviai moduliuoja esminę reikšmę turintį kostimuliacinį signalą, būtiną CD28 ekspresiją turinčių T limfocitų pilnam suaktyvėjimui. Pilnam T limfocitų suaktyvėjimui būtini 2 signalai, kuriuos duoda antigenus pateikiančios ląstelės: T ląstelės receptoriaus atliekamas specifinio antígeno atpažinimas (signalas Nr. 1) ir kostimuliacijos signalas. Pagrindinis kostimuliacijos kelias - CD80 ir CD86 molekulių ant antigenus pateikiančių ląstelių paviršiaus prisijungimas prie T limfocitų CD28 receptorių (signalas Nr. 2). Abataceptas, specifiskai prisijungęs prie CD80 ir CD86, selektyviai slopina šį kostimuliacijos kelią. Tyrimų duomenimis, naiviųjų T limfocitų atsaką abataceptas veikia stipriau negu atminties T limfocitų.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Suaugusiems

Suleidžiama į veną infuzijos būdu 1 lentelėje nurodyta dozė per 30 min. Kita ORENCIA dozė vartojama praėjus 2 ir 4 savaitėms po pirmosios infuzijos, vėliau šio vaisto vartojama kas 4 savaites.

1 lentelė.		ORENCIA dozė ^a	Flakonų skaičius ^b
Paciento kūno svoris	Dozė		
< 60 kg	500 mg		2
nuo ≥ 60 kg iki ≤ 100 kg	750 mg		3
> 100 kg	1 000 mg		4

^a Maždaug 10 mg/kg.

^b Flakone yra 250 mg abatacepto.

Kartu vartojant kitus ligos eigą modifikuojančius vaistus nuo reumato (LEMVNR), kortikosteroidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar analgetikus, dozės koreguoti nereikia.

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Abataceptas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu reumatoidiniam artritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition (ATTAIN). New Engl J Med 2005; 353: 1114-23.*
- *Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis (AIM). Ann Intern Med. 2006; 144: 865-876.*

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**		
ATTAIN	1			1	1		1	4
AIM	1	1		1	1		1	5

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

ATTAIN – šešių mėnesių trukmės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas abatacepto efektyvumui ir saugumui įvertinti reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo nepakankami kontroliuojama TNF inhibitoriais ir kurie kartu vartojo ligą modifikuojančius vaistus nuo reumatoidinio artrito (LMVRA). Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 metų pacientai, kurie mažiausiai vienerius metus sirgo RA, atitiko atrankos kriterijus ir kuriems negauta reikiamo atsako gydant infliksimabu ar etanerceptu, ar abiem. Tiriamieji buvo randomizuotu santykiu 2:1 gauti abataceptą (n=258) ar placebo (n=133). Pacientai gavo fiksuotą 10 mg/kg abatacepto dozę ar placebo kartu su bent vienu LMVRA vaistu.

Buvo vertinamos dvi pagrindinė vertinamosios baigtys: pacientų dalis, kuriems pasiektas ACR 20 atsakas, ir pacientų dalis, kuriems pasiektas bent 0,3 Sveikatos vertinimo klausimyno (HAQ) indekso pagerėjimas nuo pradinio lygmens (minimalus kliniškai reikšmingas pagerėjimas – 0,22). Antrinės vertinamosios baigtys buvo: ACR 50 ir ACR 70 po 6 mėnesių gydymo. Ligų aktyvumo pokyčiai vertinti pagal DAS28. Gyvenimo kokybės pokyčiai buvo vertinti pagal SF-36.

Tyrimo rezultatai parodė, kad po šešių mėnesių gydymo ACR20 atsakas gautas 50,5% abatacepto grupės pacientų ir 19,5% placebo grupės pacientų ($p < 0,001$); ACR 50 ir ACR 70 atsako dažnis buvo statistiškai patikimai geresnis abatacepto grupėje (atitinkamai 20,3% ir 3,8%, $p < 0,001$; ir 10,2% ir 1,5%, $p = 0,003$). Po šešių mėnesių reikšmingai didesnė pacientų, kuriems pasiektas bent 0,3 HAQ indekso pagerėjimas nuo pradinio lygmens, dalis nustatyta abatacepto grupėje lyginant su placebo (47,3% ir 23,3%, $p < 0,001$).

AIM – vienerių metų randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu abatacepto poveikis buvo lygintas su placebo RA sergantiems pacientams, kuriems gydymas vien metotreksatu buvo neefektyvus. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 gauti abataceptą ($n = 433$) ar placebo ($n = 219$). Abi pacientų grupės kartu vartojo metotreksato. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo pacientų dalis, kuriems pasiektas ACR 20 atsakas po 6 mėn., pacientų dalis, kuriems pasiektas bent 0,3 Sveikatos vertinimo klausimyno (HAQ) indekso pagerėjimas nuo pradinio lygmens po 1 metų, ir radiografinė sąnarių erozija po 1 metų. Po 6 mėnesių ACR 20, ACR 50 ir ACR 70 rodikliai abatacepto ir placebo grupėse atitinkamai buvo 67,9% vs 39,7% (skirtumas 28,2%; 95% PI 19,8%-36,7%); 39,9% vs 16,8% (skirtumas 23,0%; 95% PI 15,0%-31,1%) ir 19,8% vs 6,5% (skirtumas 13,3%; 95% PI 7,0%-19,5%). Po 1 metų ACR 20 atsakas padidėjo abatacepto grupėje iki 73,1% lyginant su 39,7% placebo grupėje. Fizinė funkcija reikšmingai pagerėjo 63,7% abatacepto grupės tiriamiesiems ir 39,3% placebo grupės tiriamiesiems ($P < 0,001$). Po 1 metų gydymo abataceptas statistiškai patikimai sulėtino sąnarių struktūrinių pažeidimų progresavimą lyginant su placebo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

ATTAIN: tyrimo metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių (NR) dažnis (79,5% abatacepto grupėje ir 71,4% placebo grupėje) ir sunkių NR dažnis (atitinkamai 10,5% ir 11,3%) abiejose grupėse buvo panašus. Infekcijų daugiau stebėta abatacepto grupėje (37,6% vs 32,3%), dažniausios buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Ūminės infuzijos sukeltos reakcijos dažnesnės buvo abatacepto grupėje (5,0% vs 3,0%).

AIM: tyrimo metu bendras NR dažnis buvo panašus abiejose grupėse (87,3% abatacepto grupėje ir 84,0% placebo grupėje). Abatacepto grupėje dažniau stebėta tam tikrų iš anksto numatytų infekcijų: 2,5% ir 0,9%, ir su infuzija susijusių reakcijų: ūminių – 8,8% ir 4,1%, periinfuzinių – 24,5% ir 16,9%.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Pareiškėjo pateikti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad abataceptas buvo efektyvesnis negu placebo pacientams dar negydytiems ir jau gydytiems TNF inhibitoriais.

Pareiškėjas siūlo abataceptą, vartojamą kartu su metotreksatu, įrašyti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam suaugusių pacientų reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu vienas arba keli ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato (LEMVNR), įskaitant metotreksatą (MTX) ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)-alfa inhibitorius, sukėlė nepakankamą atsaką.

Šiuo metu RA sergantiems pacientams, kuriems gydymas LEMVNR nepakankami efektyvus, centralizuotai perkami TNF inhibitoriai, o pacientams, kuriems TNF inhibitoriai nesukėlė reikiamo atsako – interleukinų inhibitorius. T.y., abataceptas galėtų būti pasirenkamas vietoj TNF inhibitorių jais negydytiems pacientams arba vietoj tocilizumabo TNF inhibitoriais gydytiems pacientams.

Kadangi jokių palyginamųjų duomenų, įrodančių abatacepto pranašumą prieš TNF inhibitorius, jais negydytiems pacientams, ar prieš tocilizumabą TNF inhibitoriais gydytiems pacientams nepateikta, galima teigti, kad abataceptas suteikia papildomą pasirinkimą su tokia pat kaip jau kompensuojamų vaistų terapine nauda.

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.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais: 10 balų

Abataceptas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu reumatoidiniam artritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Pareiškėjo pateikti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad abataceptas buvo efektyvesnis negu placebo pacientams dar negydytiems ir jau gydytiems TNF inhibitoriais.

Šiuo metu RA sergantiems pacientams, kuriems gydymas LEMVNR nepakankami efektyvus, centralizuotai perkami TNF inhibitoriai, o pacientams, kuriems TNF inhibitoriai nesukėlė reikiamo atsako – interleukinų inhibitorius. T.y., abataceptas galėtų būti pasirenkamas vietoj TNF inhibitorių jais negydytiems pacientams arba vietoj tocilizumabo TNF inhibitoriais gydytiems pacientams. Kadangi jokių palyginamųjų duomenų, įrodančių abatacepto pranašumą prieš TNF inhibitorius, jais negydytiems pacientams, ar prieš tocilizumabą TNF inhibitoriais gydytiems pacientams nepateikta, galima teigti, kad abataceptas suteikia papildomą pasirinkimą su tokia pat kaip jau kompensuojamų vaistų terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys