

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**G A U T A**  
2017-04-26, mėn. 9-9848 d.  
Nr. 9-9848



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2017-04-25 Nr. (118) 8/P-1024  
I 2017-02-21 Nr. (1.2.10.3-25)10-1551

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI OTEZLA  
(APREMILASTAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino Celgene International Sarl Atstovybės Lietuvoje (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Otezla* (apremilasto) terapinės vertės gydant suaugusius pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze.

Šiuo metu psoriazei (TLK AM-10 L40) gydyti yra kompensuojama acitretino ir metotreksato, centralizuotai perkama TNF-alfa inhibitorių - infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo bei interleukino 12 inhibitoriaus - ustekinumabo.

Pirminiame *Otezla* terapinės vertės nustatymo protokole, vaistinis preparatas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriazei, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti. Klinikinei naudai nustatyti pateiktų ESTEEM1 ir ESTEEM2 klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad apremilastas yra geresnis už placebo gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine paprastąja (plokšteline) psoriaze. Kadangi *Otezla* efektyvumas ir saugumas buvo lygintas tik su placebo, nebuvo aiški jo vieta gydant psoriazę lyginant su jau kompensuojamais vaistiniais preparatais (infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu ir ustekinumabu).

Todėl Pareiškėjo buvo paprašyta papildomai pateikti duomenų apie apremilasto efektyvumą ir saugumą lyginant su jau kompensuojamais vaistiniais preparatais (infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu ir ustekinumabu), taip pat duomenų apie jo efektyvumą pacientams, gydytiems TNF inhibitoriais.

Pareiškėjas pateikė raštą, kuriuo išdėstė savo nuomonę dėl *Otezla* pirminio vertinimo išvados, priedą bei nuorodas į papildomus internetinius šaltinius.

Pareiškėjo papildomai pateiktas priedas:

A. Priedas Nr 2. Use of *Otezla* (apremilast) in patients with psoriasis (Outcomes Based on History of Prior Biologic Therapy).

Pareiškėjo pateiktos nuorodos į internetinius šaltinius::

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf).
2. Coates L et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis , Arthritis & Rheumatology, 2016:Vol.68,No.5,1060-1071;  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39573/pdf>
3. Papp K et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial

(Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1. J Am Acad Dermatol. 2015; 73 (1):37-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089047>

4. Paul C et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). Br J Dermatol. 2015;173(6):1387-99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26357944>

Rašte Pareiškėjas nesutinka, kad *Otezla* terapinė vertė nebuvo nustatyta, argumentuodamas tuo, kad Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002-04-05 d. įsakyme Nr. 159 (toliau - Tvarcos aprašas) nėra nurodoma, jog palyginamųjų tyrimų su placebo duomenys yra nevertintini. Pareiškėjas taip pat pateikė nuorodą į Europos vaistų agentūros (EMA) gaires dėl kontrolinės grupės pasirinkimo klinikinuose tyrimuose, pažymėdamas, kad remiantis gairėmis placebo pasirinkimas kontrolei klinikiname tyrime yra tinkamas [1]. Tarnyba sutinka, kad pareiškėjo pateikti klinikiniai tyrimai yra tinkami ir atitinka Tvarcos aprašo 1 priede aprašomus vaistinių preparatų vertinimo schemas reikalavimus, tačiau pažymi, kad registruojant vaistą vertinamas vaisto naudos ir rizikos santykis, o vertinant terapinę naudą ir sprendžiant dėl kompensavimo vertinamas lyginamasis efektyvumas. *Otezla* efektyvumas ir saugumas buvo lygintas tik su placebo, todėl nebuvo aiški jo vieta gydant suaugusius, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, įvertinus tai, kad psoriazei gydyti jau kompensuojami kiti vaistai (infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu ir ustekinumabu), todėl terapinė nauda nebuvo nustatyta. Tiesioginių palyginamųjų tyrimų su jau kompensuojamais vaistiniais preparatais pateikta nebuvo.

Pareiškėjo pateiktose nuorodose yra dviejų klinikinių tyrimų ESTEEM1 [3] ir ESTEEM2 [4] publikacijos, kurių rezultatai buvo pateikti pirminėje paraiškoje ir buvo įvertinti. Remiantis minėtų dviejų daugiacentrių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų tyrimu rezultatais Europos vaistų agentūra (EMA) nustatė teigiamą apremilasto naudos ir rizikos santykį. Tačiau šių duomenų nepakanka nustatant vaistinio preparato vietą kompensavimui lyginant su jau kompensuojamais vaistais.

Pažymėtina, kad abiejuose ESTEEM1 ir ESTEEM2 klinikinuose tyrimuose dalyvavo heterogeninė pacientų grupė: prieš tai negydyti nei sisteminė terapija, nei fototerapija, anksčiau gydyti bei kelis kartus nesėkmingai gydyti pacientai. maždaug trečdalis pacientų prieš tyrimą nebuvo gavę gydymo sisteminė terapija ir/ar fototerapija. Taip pat, prieš tai sistemškai gydytiems pacientams, ankstesnis gydymas nebūtinai buvo nesėkmingas, kontraindikuotinas ar jie jo netoleravo. Tokie pacientai neatspindi populiacijos, kuriai pagal registruotą indikaciją gali būti skiriama apremilasto. Tai pažymima ir Škotijos vaistų konsorciumo (angl. *Scottish Medicines Consortium* - SMC) išvadoje apie apremilasto skyrimą gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze.

Pareiškėjas pateikė psoriazinio artrito gydymo rekomendacijas [2], tačiau gydymo rekomendacijos įtakos apremilasto terapinės naudos vertinimui gydant psoriazė neturi.

Taip pat Pareiškėjas pateikė priedą [A], kurio autoriai nėra nurodyti, taip pat neaišku, kur ši informacija yra skelbiama. Minėtame priede yra aprašomi ESTEEM1 ir ESTEEM2 klinikiniai tyrimai, kurie Tarnybos jau buvo įvertinti pirminio vaisto vertinimo protokole, remiamasi apremilasto charakteristikų santrauka bei įvairiose konferencijose pristatytais pranešimais. Tarnyba pažymi, kad vertinant vaistinio preparato terapinę naudą yra remiamasi recenzuojamuose žurnaluose publikuotais straipsniais. Santraukos, standiniai pranešimai, pristatyti įvairiose konferencijose ir kongresuose, nevertinami. Naujos informacijos apremilasto terapinės naudos nustatymui priedas nepateikia.

Remiantis NICE rekomendacijomis apremilastas gali būti dar vienas pasirinkimas gydant suaugusius vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze sergančius pacientus, kuriems nebuvo reakcijos į sisteminį gydymą, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ir psoraleno bei A spektro ultravioletinių spindulių (PUVA) terapiją, kuriems šis gydymas yra kontraindikuotinas arba jie jo netoleruoja.

Palyginamųjų tyrimų su kitais kompensuojamais vaistiniais preparatais nepateikta, todėl nėra pagrindo teigti, kad apremilastas yra efektyvesnis už kitus preparatus gydant vidutinio sunkumo ar sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę yra didesnis. Tarnybos nuomone, apremilastas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu vidutinio sunkumo ar sunkiai plokštelinei psoriazei, kuriai gydyti vaistiniai preparatai jau kompensuojami, bei suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda. Terapinė vertė 10 balų (naujoviškumas - 4, terapinė nauda - 6).

Viršininkas



Gintautas Barcys