

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G A U T A  
2017-04-28  
Nr. 10034

RAŠTU 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

2017-04-28 Nr. (1.18) B.R.  
2017-02-21 Nr. (1.2.10.3-1316)  
25)10-1551

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO OTEZLA  
(APREMILASTAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino Celgene International Sarl (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl apremilasto terapinės vertės.

Šiuo metu psoriazinio artrito (TLK AM-10 M07) gydymui yra kompensuojama metotreksato ir sulfasalazino, centralizuotai perkama TNF-alfa inhibitorių - infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo, bei interleukino 12 inhibitoriaus - ustekinumabo.

Pirminiame *Otezla* terapinės vertės protokole, vaistinis preparatas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriaziniam artritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Klinikinei naudai įvertinti pateiktų PALACE1 ir PALACE3 klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad apremilastas yra geresnis už placebo gydant pacientus, sergančius aktyviu psoriazinio artritu. Kadangi *Otezla* efektyvumas ir saugumas buvo lygintas tik su placebo, nebuvo aiški jo vieta gydant psoriazinį artritą 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. *Use of Otezla (apremilast) in patients with psoriatic arthritis (Prior Biologic Therapy Outcomes).*

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. Gossec L et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. <http://ard.bmj.com/content/early/2015/12/07/annrheumdis-2015-208337.full>
3. Cutolo M et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. doi: 10.3899/jrheum.151376.
4. Kavanaugh A et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*.

2014;73(6):1020-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595547>.doi:10.1136/annrheumdis-2013-205056

5. Wells AF et al. Apremilast in the Treatment of DMARD-Naive Psoriatic Arthritis Patients: Results of a Phase 3 Randomised Controlled Trial (PALACE 4) [Meeting Abstract]. Presented at 77th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (ACR) and the 48th Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP); October 25-30, 2013; San Diego, CA, USA. Abstract#L4. <https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/38949>.
6. Edwards CJ et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1065-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26792812>

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 - Tvarkos aprašas) nėra nurodoma, jog palyginamųjų tyrimų su placebo duomenys yra nevertintini. Pareiškėjas taip pat pateikė nuorodą į Europos vaistų agentūros (EMA) gaires [1] dėl kontrolinės grupės pasirinkimo klinikinuose tyrimuose, pažymėdamas, kad remiantis gairėmis placebo pasirinkimas kontrolei klinikiname tyrime yra tinkamas. Tarnyba pažymi, kad pareiškėjo pateikti klinikiniai tyrimai yra tinkami ir atitinka Tvarkos aprašo 1 priede aprašomus vaistinių preparatų vertinimo schemas reikalavimus. Tačiau *Otezla* efektyvumas ir saugumas buvo lygintas tik su placebo, todėl nebuvo aiški jo vieta gydant psoriazinį artritą lyginant su jau kompensuojamais vaistiniais preparatais (infliksimabu, etanerceptu ir adalimumabu ir ustekinumabu), todėl terapinė nauda nebuvo nustatyta, ir paprašyta pateikti papildomos medžiagos.

Pareiškėjo pateiktose nuorodose yra dviejų klinikinų tyrimų PALACE1 [4] ir PALACE3 [6] publikacijos, kurių rezultatai jau buvo įvertinti pirminio vertinimo metu. Taip pat pateikta nuoroda į PALACE2 klinikinio tyrimo, kuriame apremilastas buvo efektyvesnis už placebo, publikaciją [3]. Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 3 daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus panašios metodologijos tyrimus (PALACE1, PALACE2 bei PALACE3). Remiantis trijų minėtų klinikinų tyrimų rezultatais Europos vaistų agentūra (EMA) nustatė teigiamą apremilasto naudos ir rizikos santykį. Tačiau šių duomenų nepakanka nustatant vaistinio preparato terapinę naudą, kai vertinamasis lyginamasis efektyvumas.

Pareiškėjas taip pat pateikė priedą [A], kurio autoriai nenurodyti, taip pat neaišku, kur ši medžiaga publikuota. Minėtame priede yra aprašomi PALACE1, PALACE2 ir PALACE3 tyrimai, kurie Tarnybos jau buvo įvertinti anksčiau, bei pateikiami apremilasto charakteristikų santraukos duomenys, tačiau naujos informacijos apremilasto terapinės naudos nustatymui priedas nepateikia.

Pareiškėjas pateikė nuorodą į pranešimą, pristatytą Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology* - ACR) ir Reumatologijos asociacijos (angl. *Association of Rheumatology Health Professionals* - ARHP) susitikime [5]. Tarnyba pažymi, kad vertinant vaistinio preparato terapinę naudą yra remiamasi recenzuojamuose žurnaluose publikuotais straipsniais. Santraukos, standiniai pranešimai, pristatomi įvairiose konferencijose ir kongresuose, nevertinami.

Pareiškėjo pateiktose Europos lygos prieš reumatizmą (angl. *European League Against Rheumatism* - EULAR) rekomendacijose [2] patariama psoriazinio artrito gydymą pradėti nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), nesant efekto skirti ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LEMVNR - metotreksatas, sulfasalazinas, leflunomidis). Nesant efekto skiriami TNF inhibitoriai. Interleukino inhibitorių – ustekinumabo ar sekukinumabo – gali būti skiriama, jei netinka TNF inhibitoriai. Apremilasto gali būti skiriama nesant efekto į gydymą ankstesniu biologiniu preparatu.

Palyginamųjų tyrimų su kitais kompensuojamais vaistiniais preparatais nepateikta, todėl nėra pagrindo teigti, kad apremilasto efektyvumas kitų preparatų atžvilgiu yra didesnis. Remiantis NICE

rekomendacijomis apremilastas gali suteikti papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda, suaugusiesiems sergantiems aktyviu psoriaziniu artritu, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba jie jo netoleravo.

Tarnybos nuomone, apremilastas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda. Terapinė vertė 10 balų (naujoviškumas - 4, terapinė nauda - 6).

Viršininko pavaduotojas,  
laikiniai vykdančias viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas