

J. Tomasius
2016-12-07



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

2016-12-07 Nr. (118)BR-
1
Nr. 1855

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

OTEZLA (apremilastas) 10 mg, 20 mg, 30 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

• Psoriazinis artritas

Otezla, vienas arba kartu su ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVNR), skirtas aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba kurie jo netoleravo.

• Psoriazė

Otezla skirtas vidutinio sunkumo ar sunkiai lėtinei paprastajai (plokštelinei) psoriazei gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo reakcijos į sisteminių gydymą, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir A spektro ultravioletinių spindulių (PUVA) terapiją, kuriems negalima jo taikyti arba kurie jo netoleruoja.

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

Psoriazė (L40.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AA32.

Veikimo mechanizmas

Apremilastas, geriamasis mažos molekulos fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius, veikia ląstelių viduje, moduluodamas uždegiminių ir priešuždegiminių mediatorių tinklą. FDE4 yra cikliniam adenozinomonofosfatui (cAMF) specifinė fosfodiesterazė (FDE), vyraujanti uždegiminėse ląstelėse. Slopinant PDE4, didėja cAMF koncentracija ląstelės viduje ir keičiantis TNF- α , IL-23, IL-17 ir kitų uždegiminių citokinų raiškiai, uždegiminė reakcija mažėja. Ciklinis AMF taip pat keičia priešuždegiminių citokinų, pvz., IL-10, koncentraciją. Šie uždegiminiai ir priešuždegiminiai mediatoriai yra susiję su psoriaziniu artritu ir psoriaze.

Dozavimas

Rekomenduojama Otezla dozė yra 30 mg, vartojama per burną du kartus per parą, ryte ir vakare, su maždaug 12 valandų pertrauka. Reikia laikytis preparatų charakteristikų santraukoje nurodyto pradinio preparato titravimo grafiko.

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

2.3 Šiuo metu sisteminiam psoriazės gydymui yra kompensuojama acitretino ir metotreksato. Centralizuotai perkama infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo. Apremilastas yra fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius mažinantis uždegiminę reakciją susijusią su psoriaze. Apremilasto veikimo mechanizmas skiriasi nuo jau kompensuojamų vaistinių preparatų, todėl tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriazei, kuriai gydyti vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *ESTEEM 1 (2015). 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 Jul;73(1):37-49.

2. ESTEEM 2 (2015). 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). *British Journal of Dermatology* (2015) 173, pp1387–1399.

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. ESTEEM 1	1			1			1	3
2. ESTEEM 2	1			1			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

1.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų randomizuotų, dvigubai aklų, III fazės placebo kontroliuojamų tyrimų (ESTEEM 1 ir ESTEEM 2) metu. Tyrimuose dalyvavo 1257 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergantys pacientai, kurių pažeisto kūno paviršiaus plotas sudarė $\geq 10\%$, psoriazės ploto ir sunkumo indekso (PASI) balas buvo ≥ 12 , statinio bendro gydytojo vertinimo (angl. *Physicians' Global Assessment*, sPGA) balas buvo ≥ 3 (vidutinio sunkumo arba sunkus) ir kurie buvo tinkami gydyti fototerapija arba sisteminė terapija.

Maždaug 30% visų pacientų anksčiau buvo taikyta fototerapija, 54% anksčiau buvo taikyta tradicinė sisteminė ir (arba) biologinė terapija (įskaitant nesėkmingą gydymą), 37% pacientų anksčiau buvo taikyta sisteminė terapija, 30% – biologinė terapija. Maždaug trečdaliui pacientų anksčiau nebuvo taikyta fototerapija, tradicinė sisteminė arba biologinė terapija. Iš viso 18% pacientų anksčiau sirgo psoriaziniu artritu.

Abiejuose tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas PASI-75, santykis (lyginamas žvynelinės ploto ir sunkumo sumažėjimas nuo pradinio lygio iki lyginamojo momento, procentais). Antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas nulinis (0) arba beveik nulinis (1) sPGA balas, dalis.

Šių tyrimų planas buvo panašus iki 32 savaitės. Abiejuose tyrimuose pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1, buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto 2 kartus per parą arba placebo 16 savaitėms.

- A fazė (placebu kontroliuojama fazė) 0-16 sav.: pacientai santykiu 2:1 randomizuoti į 2 grupes: apremilasto ir placebo.
- B fazė (palaikomoji) 16-32 sav.: pacientams, vartojusiems placebo skirtas apremilastas.
- C fazė (atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazė) 32-52 sav.: pacientai, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilastą ir kurių PASI balas sumažėjo mažiausiai 75% (PASI-75) (ESTEEM 1) arba 50% (PASI-50) (ESTEEM 2), 32 savaitę buvo pakartotinai randomizuoti į 2 grupes ir skirta vartoti placebo arba 30 mg apremilasto 2 kartus per parą. Pacientai, kuriems atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti placebo ir

kuriems 32 savaitę PASI-75 atsakas išnyko (ESTEEM 1) arba PASI pagerėjimas sumažėjo 50 %, lyginant su pradiniu (ESTEEM 2), buvo pakartotinai gydomi 30 mg apremilasto 2 kartus per parą. Pacientai, kuriems iki 32 savaitės nebuvo pasiektas numatytas PASI atsakas arba kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo, toliau vartojo apremilastą iki 52 savaitės.

Viso tyrimo metu buvo leidžiama vartoti vietinius nestiprius kortikosteroidus ant veido, pažastų ir kirkšnių, deguto šampūną ir (arba) salicilo rūgšties preparatus galvos odai. 32 savaitę tiriamiesiems, kuriems nebuvo pasiektas PASI-75 atsakas ESTEEM 1 metu arba PASI-50 atsakas ESTEEM 2 metu, kartu su 30 mg apremilasto vartojimu 2 kartus per parą buvo leidžiama vartoti vietinio poveikio vaistus nuo psoriazės ir (arba) naudoti fototerapiją.

- ESTEEM 1

Tiriamieji santykiu 2:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: apremilasto (n=562) ir placebo (n=282). Tyrimo pradžioje vidutinis PASI rodiklis apremilasto grupėje buvo 18,7, placebo grupėje 19,4. Psoriazės trukmė apremilasto ir placebo grupėse atitinkamai buvo 19,8 m. ir 18,7 m.

16 sav. PASI-75 atsaką pasiekė statistiškai reikšmingai didesnė apremilasto grupės pacientų dalis negu placebo grupės, atitinkamai 33,1% ir 5,3%, $p < 0,0001$. Pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas nulinis (0) arba beveik nulinis (1) sPGA balas, dalis buvo statistiškai reikšmingai didesnė apremilasto negu placebo grupėje, atitinkamai 21,7% ir 3,9%, $p < 0,0001$.

154 pacientai apremilasto grupėje po 32 savaitių pasiekė PASI-75 atsaką ir buvo pakartotinai randomizuoti į apremilasto arba placebo grupę (C fazė). Po 52 savaitių apremilasto grupėje PASI-75 atsaką pasiekė 61% pacientų, 83,1% pacientų, kurie per 32 sav. pasiekė PASI-75 atsaką ir po pakartotinės randomizacijos pateko į placebo placebo grupę, PASI-75 atsakas neišliko.

Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) sumažėjimą ≥ 5 balų apremilasto grupėje palyginus su placebo grupe, atitinkamai 70,2% vs 33,5%, $p < 0,001$.

- ESTEEM 2

Tyrimo pradžioje vidutinis PASI rodiklis apremilasto grupėje buvo 20,0, placebo grupėje – 18,9. Psoriazės trukmė apremilasto ir placebo grupėse atitinkamai buvo 18,7 m. ir 17,9 m. Tyrime dalyvavo 137 pacientai placebo grupėje ir 274 pacientai apremilasto grupėje.

16-ą savaitę statistiškai reikšmingai daugiau pacientų apremilasto grupėje pasiekė PASI-75 atsaką (pagrindinė vertinamoji baigtis) palyginus su placebo, atitinkamai 28,8% vs 5,8% ($p < 0,001$). Antrinę vertinamąją baigtį - nulinį arba beveik nulinį sPGA balą 16-ą savaitę – taip pat pasiekė statistiškai reikšmingai daugiau pacientų apremilasto grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 20,4% vs 4,4%; $p < 0,001$. PASI-50 atsakas dažniau pasireiškė apremilasto grupėje nei placebo, atitinkamai 55,5% vs 19,7%. Dauguma pacientų (80%) 32-ą savaitę pakartotinai randomizuotų į apremilasto grupę pasiekė PASI-50 atsaką 52-ą savaitę. Pacientai, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilasto ir kurių PASI balas sumažėjo mažiausiai 50 % (PASI-50) 32 savaitę buvo pakartotinai randomizuoti į 2 grupes ir skirta vartoti placebo arba 30 mg apremilasto 2 kartus per parą. Iš 62 pacientų pakartotinai randomizuotų į apremilasto grupę, 80% pasiekė PASI-50 atsaką po 52 sav. 30 (48%) apremilasto pacientų po pakartotinės randomizacijos patekusių į placebo grupę neprarado PASI-50 ar didesnio atsako pasiekto 32 savaitę. Likę 32 pacientai prarado PASI atsaką, tačiau iš jų 21 pacientui atsakas grįžo pakartotinai paskyrus apremilasto C fazėje. Apremilasto vartojimas sumažino daugybinius psoriazės pasireišimo simptomus, įskaitant niežėjimą, nagų ligą, pažeistą galvos odą bei pagerino gyvenimo kokybės rodiklius. Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė dermatologinio gyvenimo kokybės indekso sumažėjimą ≥ 5 balų apremilasto grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 70,8% vs 42,9%, $p < 0,001$.

1.3. Vaistinio preparato saugumas

• ESTEEM 1 ir ESTEEM 2

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pacientams vartojantiems apremilasto buvo virškinimo trakto sutrikimai – viduriavimas (15,7 %) ir pykinimas (13,9 %). Šios reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškėdavo per pirmąsias 2 gydymo sav. bei praeidavo per 4 sav. Tarp kitų dažniausiai nustatytų nepageidajamų reakcijų buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (8,4 %), galvos skausmas (7,9 %) ir įtampos galvos skausmas (7,2 %). Dauguma nepageidajamų reakcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo.

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 type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	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, pogrūpiui***	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 sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidajamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrūpis – 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: nenustatyta

Apremilastas yra fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius mažinantis uždegiminę reakciją susijusią su psoriaze, skirtas vidutinio sunkumo ar sunkiai lėtinei paprastajai (plokštelinei) psoriazei gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo reakcijos į sisteminį gydymą, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir A spektro ultravioletinių spindulių (PUVA) terapiją, kuriems negalima jo taikyti arba kurie jo netoleruoja. Apremilasto veikimo mechanizmas skiriasi nuo jau kompensuojamų vaistinių preparatų, todėl tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriazei, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

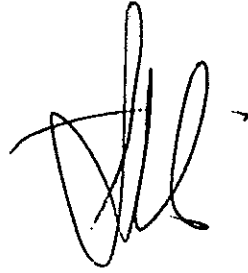
Pareiškėjas pateikė klinikinių tyrimų, kuriuose apremilastas buvo lyginamas su placebo, duomenis. Klinikinių tyrimų duomenimis, apremilastas buvo pranašesnis negu placebo.

Šiuo metu sisteminiam psoriazei gydyti yra kompensuojama acitretino ir metotreksato bei centralizuotai perkama infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo. Kadangi nepateikta duomenų apie

apremilasto efektyvumą ir saugumą lyginant su dabar kompensuojamais vaistiniais preparatais (infliksimabu, etanerceptu ir adalimumabu), vaisto terapinės naudos nustatyti negalima.

Pareiškėjas turėtų pateikti duomenų apie apremilasto efektyvumą ir saugumą lyginant su dabar kompensuojamais vaistiniais preparatais (infliksimabu, etanerceptu ir adalimumabu), taip pat duomenų apie jo efektyvumą pacientams, gydytiems TNF inhibitoriais.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas