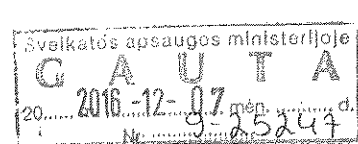


J. Taviolis  
vald.-11-DT C



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)AK-1851  
I Nr.

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 sisteminį 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)

Psoriazinis artritas (M07).

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 adozinmonofosfatui (cAMF) specifinė fosfodiesterazė (FDE), vyraujanti uždegiminėse ląstelėse. Slopinant PDE4, didėja cAMF koncentracija ląstelės viduje ir keičiantis TNF- $\alpha$ , 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 psoriazinio 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 toliau vaisto 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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Šiuo metu psoriaziniam artritui gydyti yra kompensuojama metotreksato ir sulfasalazino, centralizuotai perkama infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo. Apremilastas yra fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius mažinantis uždegiminę reakciją susijusią su psoriazinio artritu. Apremilasto veikimo mechanizmas skiriasi nuo jau kompensuojamųjų vaistinių preparatų, todėl tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu PsA, kuriam 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. PALACE 1 (2014). 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;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205056.
2. PALACE 3 (2016). 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 Jun;75(6):1065-73.

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. PALACE1 (2014)	1			1			1	3
2. PALACE3 (2016)	1			1			1	3

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

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

## 1.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 randomizuotus, dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus PALACE 1 ir PALACE 3, kuriuose dalyvavo >18m. amžiaus aktyviu psoriaziniu artritu ( $\geq 3$  patinę sąnariai ir  $\geq 3$  skausmingi sąnariai) sergantys pacientai, nepaisant ankstesnio gydymo sintetiniais arba biologiniais LEMVNR. Abiejuose tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ARK20) nustatytą 20% atsaką (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius sumažėjo bent 20%), procentinė dalis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo sveikatos įvertinimo anketos negalios indekso (HAQ-DI, angl. *disability index of the health assessment questionnaire*) pokytis nuo pradinio lygio; pacientų, turėjusių  $\geq 3\%$  pažeistos odos plotą tyrimo pradžioje, dalis, pasiekusi bent 50% psoriazės pažeidimo ir sunkumo laipsnio sumažėjimą (PASI 50, ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Tiriamųjų vaistinių preparatų visose pacientų grupėse buvo skirta gerti 2 kartus per parą. Buvo laikoma, kad pacientams, kuriems 16 savaitę skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius nesumažėjo bent 20%, atsakas nepasireiškė. Po 16 savaičių placebo grupės pacientai, kuriems atsakas nepasireiškė, santykiu 1:1 pakartotinai randomizuoti į dvi grupes: apremilasto 20 mg arba apremilasto 30 mg. 24 savaitę visiems likusiems placebo vartojusiems pacientams vietoj placebo buvo skirta vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto.

### • PALACE 1 (2014)

Tyrimo trukmė 24 sav. Tiriamieji santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į 3 grupes: placebo (n=165), apremilasto 20 mg (n=163) ir apremilasto 30mg (n=161). Tyrimo pradžioje 327 (64,9%) pacientai vartojo LEMVNR, iš kurių 273 (83,5%) vartojo metotreksato, 30 (9,2%) vartojo leflunomido ir 54 (16,5%) pacientai vartojo sulfasalazino. 119 (23,6%) pacientų prieš tyrimą buvo gavę biologinę terapiją, 47 (9,3%) pacientams biologinė terapija nebuvo veiksminga. Pacientų, kurie prieš tai nebuvo gavę biologinės terapijos ir tyrimo metu vartojo 30 mg apremilasto pogrupyje AKR 20 atsakas buvo statistiškai reikšmingai 19% didesnis palyginus su placebo grupe, atitinkamai 43% vs

24%,  $p < 0,007$ . 16 savaitę statistiškai reikšmingai didesnė pacientų dalis pasiekė ARK20 atsaką apremilasto 20 mg, ir apremilasto 30 mg grupėse palyginus su placebo grupe, atitinkamai 31%, 40% vs 19% ( $p < 0,001$ ). Pagal antrinę vertinamąją baigtį, sveikatos įvertinimo anketos negalios indeksas (HAQ-DI) statistiškai reikšmingai labiau sumažėjo 30 mg ir 20 mg apremilasto grupėse, atitinkamai -0,2 ( $p = 0,0252$  vs placebo), -0,25 ( $p = 0,0015$  sv placebo) palyginus su placebo -0,09.

- PALACE3 (2016)

Pacientai santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į tris grupes: placebo ( $n=169$ ); apremilasto 20 mg ( $n=169$ ) ir apremilasto 30 mg ( $n=167$ ). Tyrimo pradžioje 306 (60,6%) pacientai vartojo LEMVNR, iš kurių 262 (85,6%) vartojo metotreksato, 25 (8,2%) vartojo leflunomido ir 34 (11,1%) vartojo sulfasalazino. 141 (27,9%) pacientas prieš tyrimą buvo gavęs biologinę terapiją, 44 pacientams biologinė terapija buvo neveiksminga.

Po 16 sav. didesnė pacientų dalis apremilasto 20 mg ir apremilasto 30 mg grupėse pasiekė ARK 20 atsaką palyginus su placebo, atitinkamai 28% ( $p = 0,0295$  vs placebo), 41% ( $p < 0,0001$  vs placebo) ir 18%. Atsakas išliko ir 52-ąją tyrimo savaitę: apremilasto 20 mg grupėje AKR 20 atsaką pasiekė 56% pacientų, apremilasto 30 mg grupėje 63% pacientų. Sveikatos įvertinimo anketos negalios indeksas (HAQ-DI) apremilasto 30 mg grupėje sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau negu placebo grupėje, atitinkamai -0,2 vs -0,07;  $p = 0,0073$ . Apremilasto 20 mg grupėje šis pokytis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo. Iš pacientų, kurių pažeistos odos plotas tyrimo pradžioje buvo  $\geq 3\%$ , statistiškai reikšmingą PASI 50 atsaką pasiekė daugiau pacientų apremilasto 30 mg grupėje, palyginus su placebo grupe, atitinkamai 41% vs 24%,  $p = 0,0098$ . Apremilasto 20 mg grupėje taip pat stebėtas didesnis PASI 50, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo. Po 52 tyrimo savaičių teigiamas HAQ-DI ir PASI 50 atsakas išliko. Pagerėjimas taip pat buvo stebėtas ir pacientams, kuriems tyrimo pradžioje skirtas placebo ir po 16 ar 24 savaičių po pakartotinės randomizacijos skirta apremilasto.

### 1.3. Vaistinio preparato saugumas

- PALACE1 (2014) ir PALACE3 (2016)

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Apremilasto vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Pykinimas ir vėmimas apremilasto grupėse dažniausiai pasireiškė per pirmas 2 savaites ir vėliau mažėjo. Nepageidaujamų reakcijų pobūdis ir dažnis buvo panašus nepriklausomai nuo to, ar pacientai kartu vartojo ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato.

### 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, pogrupiui	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	9 <input type="checkbox"/>

būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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: nenustatyta

Apremilastas yra fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius mažinantis uždegiminę reakciją susijusią su psoriazinio artritu, kuris vienas arba kartu su ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato, skirtas aktyviam psoriaziniam artritui gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato arba kurie jo netoleravo. Apremilasto veikimo mechanizmas skiriasi nuo jau kompensuojamų vaistinių preparatų, todėl tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu PsA, kuriam gydyti vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Pareiškėjas pateikė klinikinių tyrimų, kuriuose apremilastas buvo lyginamas su placebo, duomenis. Klinikinių tyrimų duomenimis, apremilastas buvo pranašesnis negu placebo. Šiuo metu psoriaziniam artritui gydyti yra kompensuojamas metotreksatas ir sulfasalazinas, 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