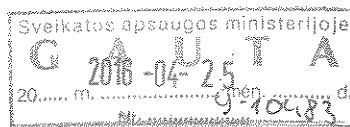


Genb. T. Alenderris

4/Bohg
2016-04-26

P. J. Tomasius



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

2016-04-25

Nr. *(118) R.R.-2016*

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

HUMIRA (adalimumabas), 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Reumatoidinis artritas

Humira, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Humira gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Humira sumažino sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai Humira buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Humira, kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus ir paaugliams, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kai vieno ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis yra nepakankamas. Humira monoterapijai gali būti skiriama, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima. Humira vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

Humira skiriamas gydyti aktyviam su entezitu susijusiam artritui 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems atsakas į gydymą buvo nepakankamas ar kurie netoleruoja įprasto gydymo.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Humira vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Humira skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčius objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia CRP koncentracija ir / ar MRT duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais ar kurie netoleruoja šių vaistų.

Psoriazinis artritas

Humira vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas. Nustatyta, kad Humira lėtina rentgenų nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, kurie serga daug sąnarių simetriškai pažeidžiančia ligos forma, ir gerina jų fizinę funkciją.

Psoriazė

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui tada, kai nebuvo gauta atsako į kitą sisteminį gydymą, įskaitant gydymą ciklosporinu, metotreksatu arba PUVA, arba buvo kontraindikacijų, arba jie netoleravo tokio gydymo.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Humira skirtas sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui paaugliams ir vaikams nuo 4 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas

Humira vartojamas aktyviam vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui (pūlingam prakaito liaukų uždegimui) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą sisteminį supūliavusio hidradenito gydymą.

Krono liga

Humira vartojamas vidutinio sunkumo ar sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiems pacientams tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymą kortikosteroidais ir (ar)

imunosupresantais kursą, ar kai suaugęs pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Krono liga vaikams

Humira skiriamas sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta, kortikosteroidais ir imunomoduliatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

Humira yra skirtas vidutinio ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokių vaistų netoleruoja ar turi kontraindikacijų tokiam gydymui.

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

Plokštelinė psoriazė vaikams.

TLK kodas L40. Psoriazė (Pediatriinė psoriazė iki 18m.)

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, naviko nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor alpha – TNF- α*) inhibitorius, ATC kodas: L04AB04

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja biologinę jo funkciją, blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelės paviršiaus TNF receptoriais. Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC50 – 0.1-0.2 nM), kiekio pokyčius.

Dozavimas

Plokštelinė psoriazė vaikams

Rekomenduojama Humira dozė yra 0,8 mg/kg kūno svorio (iki didžiausios 40 mg dozės), dvi pirmosios dozės suleidžiant po oda kartą per savaitę, o vėliau – kas dvi savaites. Reikia rūpestingai apsvaistyti, ar tęsti gydymą po 16 savaičių tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį negauta gydymo atsako.

Jei Humira reikia gydyti pakartotinai, turi būti laikomasi pirmiau nurodytų dozės ir gydymo trukmės rekomendacijų.

Humira saugumas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, buvo vertintas stebint vidutiniškai 13 mėnesių.

Humira nėra skirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai. Injekcijos tūris parenkamas pagal paciento svorį.

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

2.3. Šiuo metu yra kompensuojami kitų grupių vaistiniai preparatai su kitokiu nei adalimumabas veikimo mechanizmu pediatriiniams pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- M04-717. *Clinical Study Report R&D/12/736: A multicenter, randomized, double-dummy, double-blind study evaluating two doses of adalimumab versus methotrexate (MTX) in pediatric subjects with chronic plaque psoriasis (Ps).*

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**		
M04-717	1			1	1		1	4

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

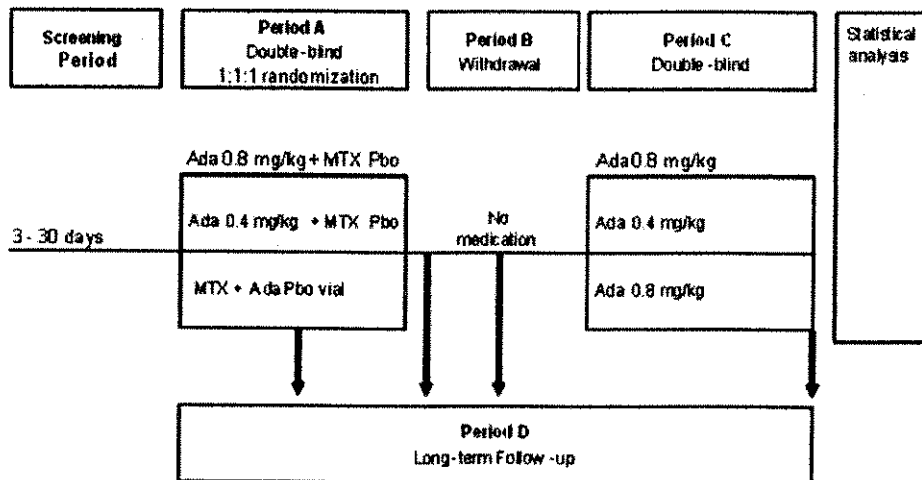
- M04-717

Tai klinikinis randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas klinikinis tyrimas, kurio metu adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su metotreksato efektyvumu ir saugumu gydant lėtinę plokšteline psoriaze sergančius vaikus.

Tyrimo dalyvavo lėtinę plokšteline psoriaze sergantys vaikai nuo 4 iki 18 metų, sveriantys ≥ 13 kg, kuriems negauta atsako gydant vietiniais vaistais ir kuriems reikėjo skirti sisteminį gydymą; bendrasis gydytojo įvertinimas (angl. *Physicians global assessment – PGA*) buvo ≥ 4 balai, pažeista >20 % kūno paviršiaus ploto, arba pažeista >10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pažeidimais, psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. *PASI – Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10

kartu esant aktyviam, atspariam nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų/pėdų pažeidimui, vaikų dermatologinė gyvenimo kokybė >10. Tyrime negalėjo dalyvauti anksčiau biologinę terapiją, kitokią nei etanerceptas, gavę pacientai, MTX paskutiniiais metais gydyti pacientai ir kt.

114 pacientų santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti gauti 0,8 mg/kg adalimumabo arba 0,4 mg/kg adalimumabo, arba metotreksato. Tyrimas tyrėjo 4 periodus: A, B, C ir D. Žemiau pateiktos tyrimo plano schemas;



Period	Description	Duration (For an Individual Subject)
Period A	Primary Treatment Phase: Subjects received treatment via randomization to adalimumab 0.8 mg/kg, ^a adalimumab 0.4 mg/kg, ^b or MTX ^c in 1:1:1 ratio	16 weeks
Period B	Withdrawal Phase: Responders from Period A were withdrawn from active treatment and monitored for loss of disease control	Up to 36 weeks
Period C	Re-Treatment Phase: Subjects from Period B who had experienced loss of disease control were treated with adalimumab	16 weeks
Period D	Long-Term Follow-Up Phase: Subjects from Periods A, B, and C who met entry criteria to Period D received adalimumab or were observed off-treatment (if disease remained under control during Period B)	52 weeks

- Adalimumab 0.8 mg/kg: single SC loading dose of 0.8 mg/kg (up to a maximum dose of 40 mg) at Week 0_A, followed by eow dosing beginning at Week 1_A.
- Adalimumab 0.4 mg/kg: single SC loading dose of 0.4 mg/kg (up to a maximum dose of 20 mg) at Week 0_A, followed by eow dosing beginning at Week 1_A.
- MTX: a MTX dose of 0.1 mg/kg at Week 0_A (up to a maximum dose of 7.5 mg/week), followed by weekly MTX dosing up to 0.4 mg/kg (up to a maximum dose of 25 mg/week) for the remainder of Period A if there were no tolerability issues.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo 0,8 mg/kg adalimumabo vartojusių pacientų, kuriems po 16 sav. pasiektas PASI \geq 75, dalis lyginant su MTX, ir pacientų, kurių PGA po 16 sav. įvertintas 0 ar 1 („švarus/ minimalus pažeidimas“), dalis lyginant su MTX.

Testuota iš anksto numatyta statistinė hipotezė, kad gydymas 0,8 mg/kg adalimumabo yra pranašesnis už gydymą MTX vertinant pagal pacientų, po 16 savaičių pasiekusių PASI75, dalį ir pagal pacientų, kurių PGA po 16 sav. įvertintas 0 ar 1, dalį.

Periodas A: Po 16 sav. statistiškai reikšmingai didesnę pagerėjimą pasiekė 0,8 mg/kg adalimumabo grupės pacientai palyginus MTX grupe: 57,9 % vs 32,4 %; p=0,027. Pacientų su PGA įvertinimu 0

ar I po 16 sav. dalis tiriamųjų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: 0,8 mg/kg adalimumabo grupėje – 60,5 % , o MTX – 40,5 %; $p=0,083$.

Antrinės vertinamosios baigtys taip pat statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė.

Periodas B: Pacientams, pasiekusiems PASI 75 ir PGA 0, 1 įvertinimą, gydymas buvo nutrauktas iki 36 sav. Laikas iki ligos kontrolės praradimo, vertinto kaip PGA nepablogėjimas bent 2 balais lyginant su 16A sav. skaitmeniškai buvo trumpesnis 0,8 mg/kg adalimumabo grupėje negu MTX grupėje. Nebuvo nė vieno paciento, kuriam liga būtų atsinaujinusi, t.y. PASI rodiklis per 90 dienų nuo gydymo nutraukimo padidėtų 125%.

Periodas C: Pacientai, kuriems periodo B metu buvo prarasta ligos kontrolė, vėl buvo gydomi 16 savaičių pagal ankstesnę randomizaciją, tik pacientai, kurie A periodo metu gavo MTX, dabar buvo gydomi 0,8 mg/kg adalimumabo. Pacientams, kurie buvo priskirti 0,8 mg/kg adalimumabo grupei, PGA 0, 1 atsakas po pirminio gydymo (periodas A) ir pakartotinio gydymo (periodas C) buvo panašus (PASI 75 atsakas 78,9% ir PGA 0, 1 atsakas 52,6%). Pacientams, kurie buvo randomizuoti į MTX grupę, atsakaas į adalimumabą C periodo metu buvo didesnis ir pasireiškė greičiau negu atsakas į MTX A periodo metu.

Palaikomasis D periodas buvo 52 ilgalaikis stebėjimo laikotarpis, kurio metu pacientams toliau buvo skiriama 0,4 mg/kg arba 0,8 mg/kg adalimumabo, arba jie buvo stebimo be gydymo, jei liga buvo kontroliuojama nutraukus gydymą B periodu. Iki 40D savaitės PASI 75 ir PGA 0, 1 toliau išliko tokie patys, kokie buvo pasiekti ankstesniais periodais.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- M04-717

Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus visose tiriamųjų grupėse. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos, pasireiškusios 52,6% visų tiriamųjų. Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos pasireiškė 5,3% pacientų, vartojusių adalimumabo 0,8 mg/kg dozę ir 16,2% pacientų, vartojusių metotreksato. Su virškinimo trakto funkcijomis susijusios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė metotreksato vartojusiems pacientams negu adalimumabo: 24,3% vs 18,2%. Apskritai šio tyrimo metu naujų duomenų apie vaisto saugumą neišryškėjo.

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 checked="" 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 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.).

1. Išvada

Terapinė vertė: 12 balų

Adalimumabas – monokloninis antikūnas TNF- α inhibitorius. Vaistas yra įtrauktas į centralizuotai perkamų vaistinių preparatų sąrašą sunkiai suaugusiųjų psoriazei gydyti. Iki šiol sunki vaikų plokštelinė psoriazė nebuvo išskirta į atskirą ligų grupę. Todėl šiai indikacijai adalimumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu.

Klinikinio tyrimo metu adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su metotreksato, gydant vaikus, sergančius sunkia lėtine plokšteline psoriaze. Tyrimo duomenys parodė, kad po 16 gydymo savaitių statistiškai patikimai daugiau adalimumabu gydytų pacientų stebėtas būklės pagerėjimas (vertinant PASI 75) lyginant su metotreksatu gydytais pacientais.

Adalimumabas gali suteikti pridėtinę terapinę naudą daugumai sunkia plokšteline psoriaze sergančių vaikų (nuo 4 iki 18 metų), kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Viršinininkas

 Gintautas Barcys