

E. Radvilaitis
2016-05-09



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

2016-05-09 Nr. *(118) AR-289*
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 idiopatinio poliartritu, kai vieno ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis yra nepakankamas. Humira monoterapijai gali būti skiriama, kai

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

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 rentgenu 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 imunomodulatoriais, 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)

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 (L73.2)

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, tumoro nekrozės faktoriaus alfa 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

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojama pradinė Humira dozė suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 160 mg 1-ąją dieną (skiriant keturias injekcijas po 40 mg per parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to po dviejų savaitių skiriant 80 mg 15-ąją dieną (skiriant dvi 40 mg injekcijas per parą). Po dviejų savaitių (29-ąją dieną) kas savaitę skirti po 40 mg dozė. Jei reikia, kartu su gydymu Humira gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Humira metu pacientas kasdien supūliavusio hidradenito pažeidimams naudotų vietinį antiseptinį pavilgą.

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar po 12 savaitių tęsti gydymą tiems pacientams, kurių būklė per šį laikotarpį nepagerėjo.

Jei gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinus gydymą vėl vartojama 40 mg Humira kas savaitinė dozė.

Reikia periodiškai įvertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką Humira saugumas ir veiksmingumas gydant supūliavusį hidradenitą 12-17 metų amžiaus vaikams dar neištirti. Humira taikymas šiai indikacijai jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams nėra pagrįstas.

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. Iki šiol liga – supūliavęs hidradenitas – nebuvo įrašyta į kompensuojamų ligų sąrašą. Liga yra gydoma vietinškai ir sistemškai, taikant įvairių grupių vaistus (pvz., eksfoliantus, antibiotikus, kortikosteroidus, imunosupresantus, hormonus), bei chirurgiškai. Pagal Europos supūliavusio hidradenito gydymo gaires adalimumabas nėra pirmiausia pasirenkamas vaistas šiai ligai gydyti. Atsižvelgiant į aukščiau išdėstytas sąlygas adalimumabo naujumas vertinamas 4 balais – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, kuri gali būti vartojama supūliavusiam hidradenitui gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Pareiškėjas vertinimui pateikė klinikinių tyrimų M11-313 (POINEER I) ir M11-810 (PIONEER II) konfidencialias ataskaitas.

1. M11-313: *A Phase 3 Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Adalimumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa* – PIONEER I
2. M11-810: *A Phase 3 Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Adalimumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa* – PIONEER II

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**		
PIONEER I	1			1			1	3

PIONEER II	1			1			1	3
------------	---	--	--	---	--	--	---	---

† Tyrimas tarp serbentus 1 dalis, n2 – 11 dalis.

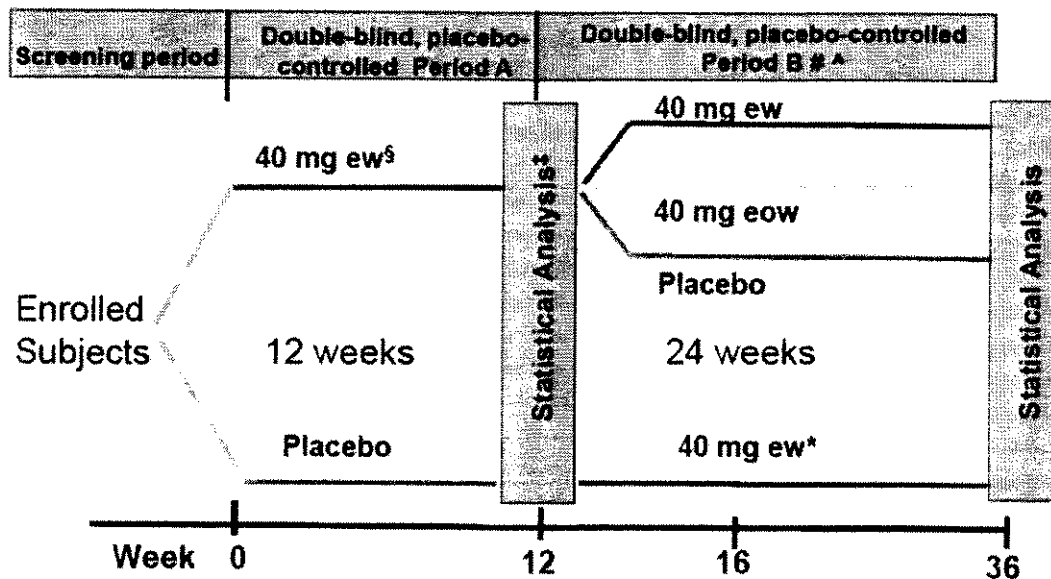
‡ Tyrimas tarp serbentus 1 dalis, n2 – 11 dalis.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

M11-313 (PIONEER I) ir M11-810 (PIONEER-II)

Adalimumabo saugumas ir efektyvumas gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkiu supuliusiu hidradenitu (toliau HS) buvo vertinamas dviejų 3 fazės randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų dviejų laikotarpių klinikinių tyrimų metu. Tyrimuose dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, kuriems gautas nepakankamas atsakas į mažiausiai 3 mėnesių trukmės bandomąjį gydymą sisteminiais antibiotikais arba kurie jų netoleravo, ar jie buvo kontraindikuotini. Atrinktų pacientų HS turėjo būti stabilus bent 2 mėn. su ne mažiau nei 2 pažeistomis anatomicinėmis zonomis, ir jie turėjo sirgti HS ne trumpiau nei 1 m. Abiejuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo panašus pacientų skaičius: PIONEER I – adalimumabo ir placebo grupėse po 163 pacientus; PIONEER II – adalimumabo grupėje – 153, placebo – 154 pacientai. Visi pacientai naudojo antiseptikus. Abu tyrimai turėjo 2 laikotarpius: A (12 savaičių) ir B (24 savaičių). Abiejų tyrimų A laikotarpiui pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauto placebo arba adalimumabą (pradinė dozė 160 mg, 2 savaitę 80 mg ir 40 mg per savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės). Pacientai, kuriems buvo gautas atsakas A laikotarpiu, galėjo toliau tęsti tyrimą B laikotarpyje. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 į 3 grupes (Humira 40 mg 1k./sav., Humira 40 mg 1k./2sav. arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). A laikotarpiu placebo vartoję pacientai B laikotarpiu PIONEER I tyrime gavo adalimumabo (40 mg kas savaitę), o PIONEER II tyrime – toliau gavo placebo. Žemiau pateikiamos gydymo schemos.

Tyrimo PIONEER I planas:



† Primary Endpoint: Week 12 HiSCR rate

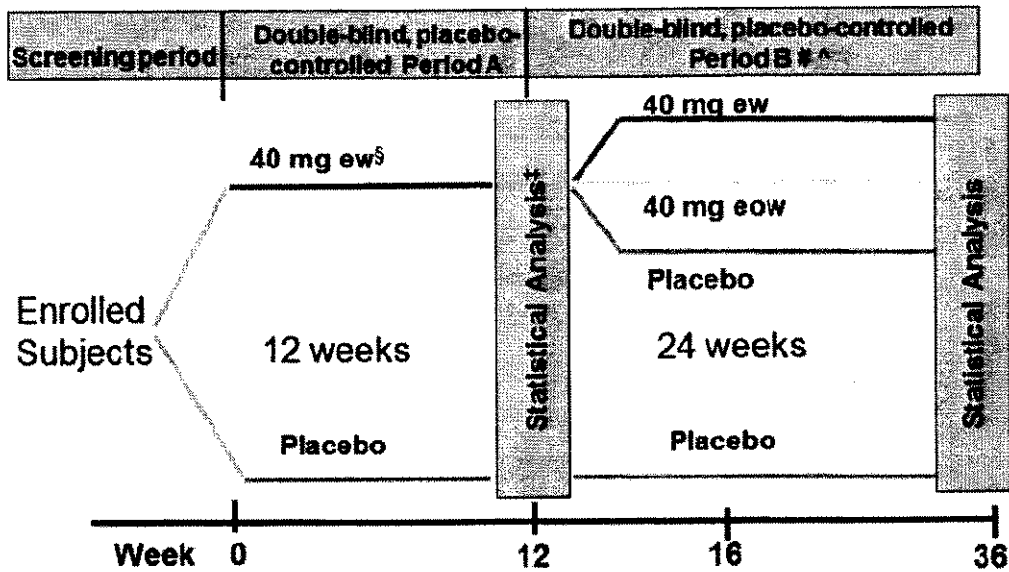
§ Starting at Week 4 after 160 mg at Week 0, 80 mg at Week 2

Week 12 responders continued in Period B through Week 36 or until loss of response (LOR)

* Week 12 non-responders continued in Period B through at least Week 16 (and up to Week 36)

* Blinded adalimumab load of 160 mg at Week 12, 80 mg at Week 14

Tyrimo PIONEER II planas



‡Primary Endpoint: Week 12 HiSCR rate

§Starting at Week 4 after 160 mg at Week 0, 80 mg at Week 2

#Week 12 responders continued in Period B through Week 36 or until loss of response (LOR)

^Week 12 non-responders continued in Period B through at least Week 16 (and up to Week 36)

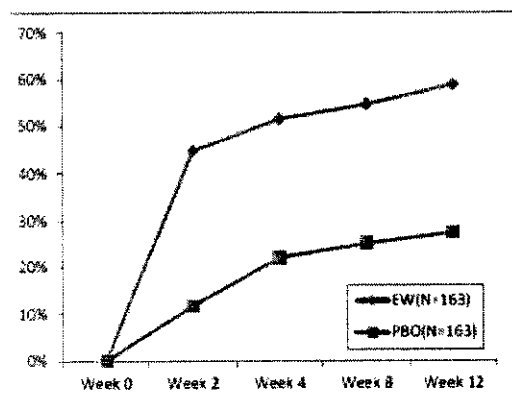
Pagrindinė vertinamoji baigtis abiejuose tyrimuose buvo pacientų dalis, kurių HiSCR (HiSCR-*Hidradenitis Suppurativa Clinical Responce* – skaičiuojamas bendras abscesų ir uždegiminių mazgelių skaičius, nesant abscesų skaičiaus padidėjimo ir nesant nutekamųjų fistulių skaičiaus padidėjimo) rodmuo pagerėjo 50% nuo pradinio lygmens, 12 savaitę.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo su pacientų dalis, kuriems 12 savaitę abscesų ir uždegiminių mazgelių (AN) skaičius buvo 1-0, 1 ar 2, dalis; pacientų, kuriems nustatyta bent 30% sumažėjimas ir bent 1 vienetu sumažėjimas nuo pradinio lygmens pagal pacientų bendrą odos skausmo vertinimo skalę (NRS30), dalis; modifikuoto Sartorius rodiklio pokytis nuo pradinio lygmens 12 savaitę.

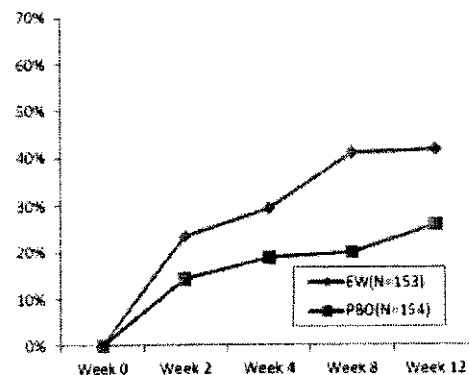
A periodo rezultatai. Po 12 sav. statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, gydytų adalimumabu, dalis pasiekė HiSCR 50% sumažėjimą, palyginus su placebo gavusiais pacientais: PIONEER I – placebo 26% vs adalimumabas 41,8% ($p=0,003$); PIONEER II – placebo 27,6% vs adalimumabas 58,9% ($p=0,001$) (pav. žemiau).

Pacientų, pasiekusių numatytą HiSCR, dalis

Panel A (Study M11-810):



Panel B (Study M11-313):



Antrinės vertinamosios baigtys PIONEER I tyrime statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė (AN 0,1 2, p=0,961; NRS30, p=0,628; Sartorius, p=0,124), o PIONEER II – statistiškai patikimai buvo geresnės adalimumabo grupėje (AN 0,1 2, p=0,01; NRS30, p<0,001; Sartorius, p<0,001).

Pacientų, gydytų adalimumabu, gyvenimo kokybė 12 savaitę padidėjo labiau negu gydytų placebo lyginant su pradiniu lygmeniu.

B periodo rezultatai. Planuojant tyrimą numatyta, kad šio periodo rezultatai bus tik žvalgomieji. Atlikus integruotą B laikotarpio analizę nustatyta, kad B laikotarpio pradžioje iš naujo buvo randomizuoti 596 asmenys, iš kurių 286 (48%) baigė tyrimą. Dažniausia tyrimo nutraukimo priežastis buvo iš anksto numatytas nurodymas, kad pacientai, kuriems išnyko atsakas ar būklė pablogėjo, turi palikti tyrimą. Įvertinus visų re-randomizuotų pacientų rezultatus nustatyta, kad 36 savaitę daugiau pacientų, gavusių adalimumabo kas savaitę A ir B laikotarpiais, pasiekė numatytą HiSCR, negu pacientai, kurie gavo adalimumabo kas savaitę A laikotarpiu ir adalimumabo kas antrą savaitę B laikotarpiu ar tie, kurie gavo adalimumabo kas savaitę A laikotarpiu, o poto gavo placebo. Tačiau visų gydymo grupių HiSCR rodiklis ilgainiui mažėjo B laikotarpiu.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus lyginant placebo ir adalimumabo vartojusių pacientų grupes. 11% adalimumabo vartojusių pacientų patyrė sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant anemiją, poodinio sluoksnio uždegimą (celiulitas), ektopinį nėštumą, hidradenitą, nekardialinės kilmės krūtinės skausmą, stiprų širdies plakimą, piloidines cistas, plaučių uždegimą, pooperacinių žaizdų infekcijas, sepsį ir sepsinį šoką. Odos ir minkštųjų audinių infekcijų dažnį galėjo sumažinti vietiniai antiseptikai, kuriuose naudojo visi abiejuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavę pacientai.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui ?	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*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 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: 11 balų

Iki šiol liga – supūliavęs hidradenitas – nebuvo įrašyta į kompensuojamų ligų sąrašą. Koks ligos paplitimas Lietuvoje ir kaip ji buvo gydyta iki šiol, nežinoma. Europos supūliavusio hidradenito gydymo gairėse (JEADV 2015; 29: 619-644) nurodyta, kad liga gydoma vietiškai ir sistemiškai, taikant įvairių grupių vaistus (pvz., eksfoliantus, antibiotikus, kortikosteroidus, imunosupresantus, hormonus), bei chirurgiškai. Jose taip pat nurodyta, kad adalimumabas nėra pirmiausia pasirenkamas vaistas šiai ligai gydyti. Atsižvelgiant į aukščiau išdėstytas sąlygas adalimumabo naujumas vertinamas 4 balais – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, kuri gali būti vartojama supūliavusiam hidradenitui gydyti.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad adalimumabas, vartojamas kas savaitę efektyviau negu placebo slopina supūliavusio hidradenito simptomus ir gerina pacientų gyvenimo kokybę. Tačiau abu pateikti tyrimai buvo trumpalaikiai – pagrindinė vertinamoji baigtis vertinta po 12 savaičių, nors tyrimas tęstas 36 savaites. Įvertinus visus prieinamus duomenis, manoma, kad adalimumabas gali suteikti pridėtinę terapinę naudą daliai pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus supūliavęs hidradenitas.

Viršininkas



Gintautas Barcys