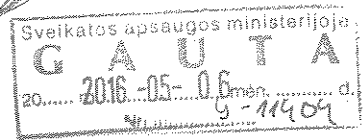


E. Kodkavici
2016-05-06



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

2016-05-06 Nr. (118) R.R.-B.R.
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), injekcinis tirpalas vaikams, 40 mg/0,8ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Humira kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinu poliartritu, kai vieno ar daugiau, ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis yra nepakankamas. Humira monoterapija 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 skirtas aktyviu su entezitu susijusiu artritu sergantiems 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams gydyti, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas ar kurie netoleruoja įprasto 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.

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.

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

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas. Su entezitu susijęs artritas.
TLK kodas M08.1 - Jaunatvinis (juvenilinis) ankilozinis spondilitas, dauginės vietos

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas:

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

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

6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, rekomenduojama Humira dozė yra 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiant po oda kas antrą savaitę. Ji turi būti ne didesnė nei maksimali vienkartinė 40 mg adalimumabo dozė. Kiek vaistinio preparato reikia leisti, atsižvelgiant į paciento ūgį ir kūno svorį.

Humira vartojimas jaunesniems kaip 6 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

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. Adalimumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu aktyviam su entezitu susijusiam artritui (jaunatviniam ankiloziniam spondilitui) gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Burgos-Vargas R et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. Arthritis Care & Research 2015; 67, 1503–1512. (M11-328)*

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**		
M11-328	1			1	1		1	4

* Ar tyrimas randomizuotas? – 1 balas, jei taip, 0 – jei ne.
 ** Ar tyrimas randomizuotas? – 1 balas, jei ne, 0 – jei taip.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

M11-328 – tai daugiacentris, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas tyrimas adalimumabo efektyvumui ir saugumui įvertinti lyginant su placebo nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu (ERA), kuris atitiko ILAR klasifikacijos kriterijus. Tyrime dalyvavo 46 pacientai, kurie santykiu 2:1 buvo randomizuoti 12 savaičių gauti adalimumabo poodines injekcijas (24 mg/m² iki 40 mg kas antrą savaitę) arba atitinkamą placebo. Pacientai, kurie baigė dvigubai aklą periodą, gydymą galėjo tęsti gydymą (adalimumabo grupė) arba pradėti gydymą adalimumabu (placebo grupė) atviro tyrimo metu iki 192 savaičių. Nutraukti gydymą dėl nepakankamo efektyvumo (pagal numatytus kriterijus) galima buvo po 4 ar 8 savaičių. Pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimą, galėjo vartoti pastovią nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, ligą modifikuojančių vaistų (sulfasalazino, metotreksato, gliukokortikoidų) dozę, kuri nebuvo keičiama per 12 tyrimo savaičių. Pacientams taip pat galėjo būti skiriama nemedikamentinė terapija.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis aktyvaus artrito pažeistų sąnarių skaičiaus pokytis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo entezito vietų skaičius, jautrių sąnarių skaičius (iš 72 sąnarių), sutinusių sąnarių skaičius (iš 68 sąnarių), ACR Pedi30 atsakas, ACR Pedi50 atsakas, ACRPedi70 atsakas.

Humira vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -62,6 % (procentinio pokyčio mediana -88,9 %), lyginant su -11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana -50,0 %) placebo vartojusiems pacientams ($p=0,039$). Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 52-osios tyrimo savaitės. Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė. Tyrimo rezultatai pavaizduoti paveikslėlyje žemiau.

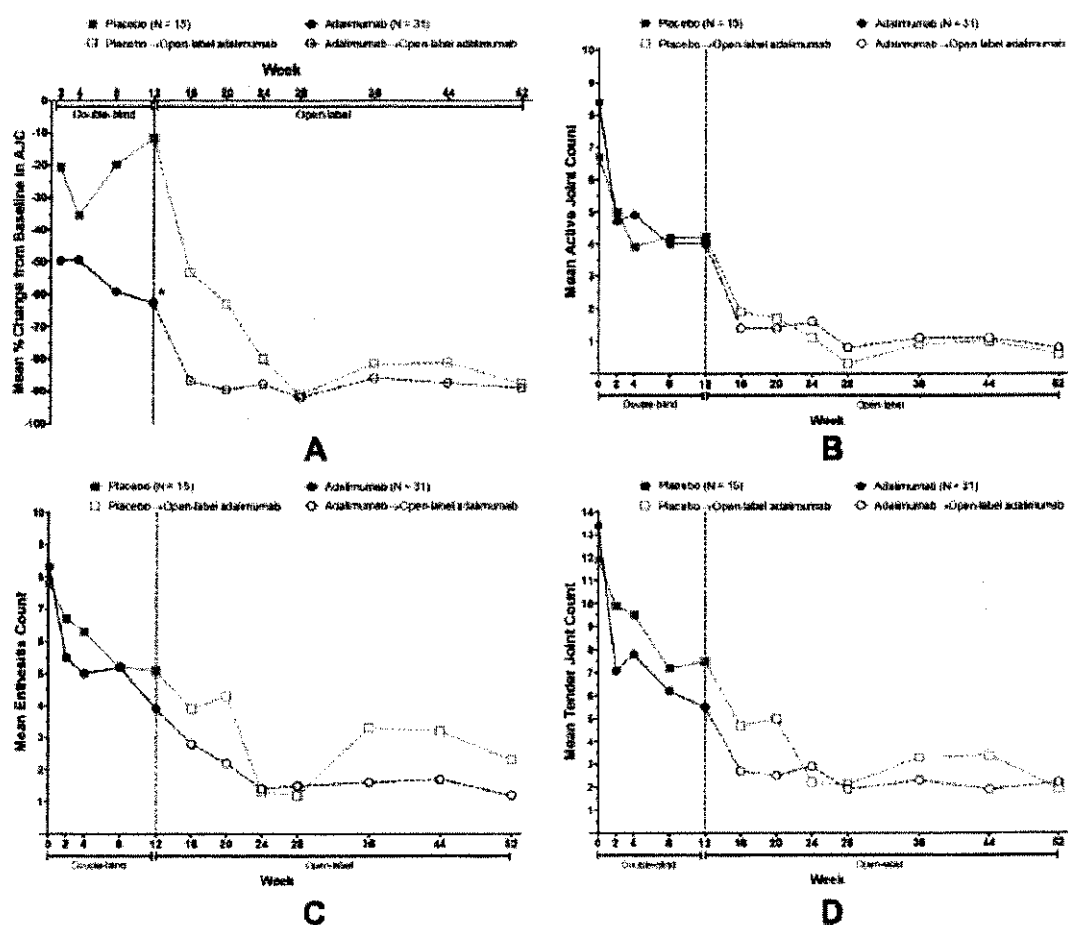


Figure 2. Clinical response during the 12-week, double-blind period and 40-week, open-label adalimumab period. A, mean percent change from baseline in active joints with arthritis (AJC) by treatment over time through week 52; * indicates $P=0.039$, adalimumab versus placebo. B, mean active joint count by treatment over time through week 52. C, mean enthesitis count by treatment over time through week 52. D, mean tender joint count by treatment over time through week 52. Analyses are last observation carried forward.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vaisto saugumas tyrimo metu nesiskyrė nuo žinomo adalimumabo saugumo.

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 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" 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, pogrupiui***	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: 11 balų

Adalimumabas – monokloninis antikūnas TNF- α inhibitorius. Vaistas yra įtrauktas į centralizuotai perkamų vaistinių preparatų sąrašą juveniliniam artritui gydyti (TLK-10-AM kodas – M08). Iki šiol liga – su entezitu susijęs artritas (TLK-10-AM kodas – M08.1), nebuvo išskirta kaip atskira liga, todėl manoma, kad ji buvo gydoma juveniliniam idiopatiniam artritui skirtais vaistais, nes su entezitu susijęs artritas yra viena iš juvenilinio idiopatinio artrito formų, o TLK kodas M08 apima visas jo formas. Įrašius šią ligą į kompensuojamųjų ligų sąrašą, į šiai ligai gydyti kompensuojamųjų vaistų sąrašą reikėtų įtraukti vaistus, kurie vartojami jai gydyti ir kompensuojami pagal TLK-10-AM kodą M08. Siūlomai kompensuoti indikacijai adalimumabas būtų nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu.

Klinikinio tyrimo metu adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo, gydant vaikus, sergančius su entezitu susijusiu artritu. Tyrimo metu nustatyta, kad adalimumabu gydytų vaikų procentinis aktyvaus artrito pažeistų sąnarių skaičiaus pokytis buvo statistiškai patikimai didesnis negu vartojusių placebo. Nors antrinės vertinamosios baigtys statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė, skaitmeniškai jos buvo didesnės adalimumabo grupėje. Kadangi tyrimas buvo labai mažas (tik 46 pacientai), dvigubai aklas periodas buvo tik 12 savaičių, adalimumabo efektyvumas nelygintas su kitais vaistais, todėl sunku įvertinti vaisto privalumus prieš kitą prieinamą gydymą.

Įvertinus pateiktus duomenis, manoma, kad adalimumabas gali suteikti pridėtinę terapinę naudą daliai vaikų, sergančių aktyviu su entezitu susijusiu artritu, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas ar kurie netoleruoja įprasto gydymo.

Viršininkas



Gintautas Barcys