

J. Tomoševič
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)VR-AB0E
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

COSENTYX (sekukinumabas) 150 mg milteliai injekciniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Psoriazinis artritas

Cosentyx, vienas ar derinyje su metotreksatu (MTX), skirtas aktyviu psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai ankstesnis gydymas ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LEMVNR) buvo nepakankamai veiksmingas.

Plokštelinė psoriazė

Cosentyx skirtas vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų, kuriems numatyta sisteminio poveikio terapija, gydymui.

Ankilozinis spondilitas

Cosentyx skirtas aktyviu ankiloziiniu spondilitu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai jiems įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas.

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

M45.0 Ankilozinis spondilitas.

1.4. Siūlomi apribojimai

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

Nesiūlomi.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, interleukino inhibitoriai. ATC kodas – L04AC10.

Veikimo mechanizmas

Sekukinumabas yra IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas, identiškas žmogaus antikūnui; jis selektyviai jungiasi prie uždegiminių procesus skatinančio citokino interleukino-17A (IL-17A) ir jį neutralizuoja. Sekukinumabo poveikis pasireiškia per IL-17A ir šio citokino sąveikos su IL-17 receptoriu slopinimą, o pastarasis receptorių ekspresuojamas įvairių ląstelių tipų, įskaitant keratinocitus, paviršiuje. Dėl šio veikimo mechanizmo sekukinumabas slopina uždegimą skatinančių citokinių, chemokinių ir audinių pažeidimo mediatorių atpalaidavimą bei sumažina IL-17A poveikio įtaką autoimuninėms ir uždegiminėms ligoms. Kliniškai reikšmingi sekukinumabo kiekiai pasiekia odą ir sumažina vietinių uždegiminių žymenų. Dėl tiesioginio poveikio gydymas sekukinumabu plokštelinės psoriazės pažeistos odos srityse sumažina eritemos, sukietėjimo ir odos pleiskanojimo požymius.

IL-17A yra natūraliai organizme susidarantis citokinas, kuris dalyvauja normalaus uždegiminio ir imuninio atsako procesuose. IL-17A itin svarbus plokštelinės psoriazės, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito patogenezėje, jo kiekis padidėja pažeistos odos srityse, lyginant su nepažeista oda plokšteline psoriaze sergantiems pacientams ir sinovijos audiniuose psoriaziniu artritu sergantiems pacientams. IL-17 gaminančių ląstelių kiekis taip pat buvo reikšmingai didesnis ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų facetinių sąnarių subchondriniuose kaulų čiulpuose.

Dozavimas

Ankilozinis spondilitas

Rekomenduojama dozė yra 150 mg; ji leidžiama po oda, iš pradžių skiriant 0, 1, 2 ir 3-iają savaitėmis, o vėliau tęsiant kas mėnesines palaikomąsias dozes pradėdant nuo 4-osios savaitės.

Vaistinio preparato skiriant visoms anksčiau nurodytoms indikacijoms, turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 16 savaitių nuo gydymo pradžios. Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę tiems pacientams, kuriems per 16 gydymo savaitių nepasireiškia jokios reakcijos į gydymą. Kai kuriems pacientams, kuriems iš pradžių pasireiškia dalinė reakcija į gydymą, tęsiant gydymą ilgiau kaip 16 savaitių būklė ilgainiui gali pagerėti.

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

2.3. Sekukinumabas yra IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas, interleukino-17A (IL-17A) inhibitorius. Šiuo metu ankiloziniam spondilitui yra kompensuojami priešūždegiminiai vaistiniai preparatai, sulfasalazinas. Centralizuotai perkama tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorių - infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo. Sekukinumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ankiloziniam spondilitui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *Baeten D et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373:2534-2548 (MEASURE-1 ir MEASURE-2 tyrimai).*

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**		
MEASURE-1 ir MEASURE-2	1			1			1	3

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

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Sekukinumabo efektyvumas ir saugumas gydant ankilozinį spondilitą įvertinti dviejų randomizuotų, dvigubai aklų placebo kontroliuojamų, III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys pacientai, metu. Visiems tiriamiesiems nustatytas Bath ankilozinio spondilito aktyvumo indeksas ≥ 4 (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI; vertinama nuo 0 iki 10, kai didesnis balas atitinka sunkesnę ligos eigą) ir nugaros skausmas, kurį pacientai įvertino 4 cm vizualinės analogijos skalėje (nuo 0 iki 10 cm), nepaisant vartojamų nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), kortikosteroidų ar ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LEMVNR). Vidutinis tyrimuose MEASURE 1 ir MEASURE 2 dalyvavusių pacientų BASDAI balas buvo atitinkamai 6,1-6,5 ir 6,6-6,8. Pacientams ankilozinio spondilito diagnozė buvo nustatyta prieš 2,7-5,8 metų. Dalis pacientų prieš tyrimą buvo vartoję LEMVNR ar TNF alfa inhibitorių (ne daugiau nei 1), tyrimo metu jų vartoti nebuvo galima. MEASURE 1 ir MEASURE 2 tyrimuose atitinkamai 27% ir 38,8 % prieš tyrimą buvo vartoję TNF alfa inhibitorių. Buvo leistas sulfasalazino (≤ 3 g/d.), metotreksato (≤ 25 g/sav.) ir prednizolono (≤ 10 mg/d.) vartojimas. MEASURE 1 tyrime atitinkamai 14,8 % ir 33,4 % pacientų kartu vartojo metotreksato arba sulfasalazino. MEASURE 2 tyrime metotreksato arba sulfasalazino atitinkamai vartojo 11,9 % ir 14,2 % pacientų.

Abiejuose tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis 16-ąją savaitę pasiekusi bent 20 % pagerėjimą vertinant pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos (angl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society* – ASAS 20) kriterijus. Antrinė vertinamoji baigtis buvo ASAS 40 atsakas - pacientų dalis 16-ąją savaitę pasiekusi bent 40 % pagerėjimą. Abiejuose tyrimuose

po 16 sav. pacientams, vartojusiems placebo buvo pradėta skirti poodinio sekukinumabo 150 mg ar 75 mg.

- MEASURE-1

Tyrime dalyvavo 371 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys pacientai. Tiriamieji santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į 3 grupes: sekukinumabo 150 mg (n=125); sekukinumabo 75 mg (n=124) ir placebo (n=122). Iš pradžių pacientams skirta intraveninio sekukinumabo (10 mg/kg kūno svorio) arba placebo 0, 2 ir 4 savaitę, vėliau skirtos poodinės preparatų injekcijos kas 4 savaites pradedant nuo 8 savaitės. ASAS 20 atsakas 16-ą savaitę sekukinumabo 150 mg, sekukinumabo 75 mg ir placebo grupėse atitinkamai buvo 61%, 60% ir 29% pacientų (p<0,001 lyginant abi sekukinumabo grupes su placebo). ASAS 40 atsako dažnis sekukinumabo 150 mg, sekukinumabo 75 mg ir placebo grupėse atitinkamai buvo 42%, 33% ir 13% (p<0,001 lyginant abi sekukinumabo dozes su placebo). Pagerėjimas nepriklausė nuo to, ar prieš tai buvo vartota TNF alfa inhibitorių ir išliko iki 52 sav.

- MEASURE-2

219 pacientų santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į tris grupes: sekukinumabo 150 mg (n=72); sekukinumabo 75 mg (n=73) ir placebo (n=74). Pacientams skirta intraveninio sekukinumabo (10 mg/kg kūno svorio) arba placebo 1, 2 ir 3 savaitę, vėliau skirtos poodinės tiriamųjų preparatų injekcijos kas 4 savaites pradedant nuo 4 savaitės. ASAS 20 atsakas 16-ą savaitę sekukinumabo 150mg, sekukinumabo 75 mg ir placebo grupėse atitinkamai pasiektas 61%, 41% ir 28% pacientų, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas buvo tik tarp sekukinumabo 150 mg ir placebo grupių. ASAS 40 atsako dažnis sekukinumabo 150 mg, sekukinumabo 75 mg ir placebo grupėse atitinkamai buvo 36%, 26% ir 11%, tačiau tik sekukinumabo 150 mg rezultatai statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo placebo. Pagerėjimas nepriklausė nuo to, ar prieš tai buvo vartota TNF alfa inhibitorių ir išliko iki 52 sav.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- MEASURE-1 ir MEASURE-2

Sekukinumabo ir placebo grupėse nepageidaujamų reakcijų atitinkamai patyrė 61-68% ir 56-64% pacientų. Sekukinumabo vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė infekcijos palyginus su placebo grupe: MEASURE-1 tyrime sekukinumabo ir placebo grupėse infekcijos pasireiškė atitinkamai 30% ir 12% pacientų, MEASURE-2 tyrime atitinkamai 32% ir 27% pacientų. Pastebėta dažnesnių gleivinių ar odos kandidozės atvejų, tačiau jie buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo, paskirtas standartinis gydymas buvo veiksmingas, o vaistinio preparato vartojimo nutraukti neprireikė. Nazofaringitas pasireiškė 10-12% pacientų, vartojusių sekukinumabo ir 4-7% pacientų placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos nebuvo sunkios ir dėl jų pašireiškimo vaistinio preparato vartojimo nutraukti neprireikė.

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, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti	8 □

gydomi nauju vaistiniu preparatu	
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.).

4. Išvada

Terapinė vertė: nenustatyta

Sekukinumabas yra IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas, interleukino-17A (IL-17A) inhibitorius, skiriamas aktyviu ankilozinium spondilitu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai jiems įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas. Sekukinumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ankiloziniam spondilitui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Šiuo metu ankiloziniam spondilitui yra kompensuojami priešuždehiminiai vaistiniai preparatai, sulfasalazinas, centralizuotai perkama TNF alfa inhibitorių - infliksimabo, etanercepto ir adalimumabo. Kadangi pateiktuose tyrimuose sekukinumabo efektyvumas ir saugumas lygintas tik su placebo, terapinė nauda nenustatyta.

Siekiant įvertinti lyginamąjį sekukinumabo efektyvumą ir saugumą bei jo vietą gydant ankilozinį spondilitą, pareiškėjas prašomas pateikti duomenų apie sekukinumabo efektyvumą ir saugumą lyginant su jau kompensuojamais vaistiniais preparatais (infliksimabu, etanerceptu ir adalimumabu).

Viršinininko pavaduotojas,
laikinei vykdančias viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas