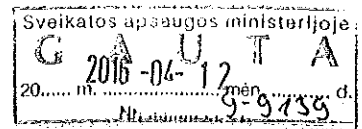


U. Podnievas  
2016 04 12



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

2016-04-12 Nr. (118) A.P.-113  
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

**RoActemra** (tocilizumabas), 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

RoActemra ir metotreksato (angl., MTX) derinys yra skirtas:

- sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negydytiems suaugusiesiems gydyti;
- vidutinio arba didelio aktyvumo RA sergantiems suaugusiesiems gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) ar navikų nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra.

Nustatyta, kad gydymas RoActemra mažina sąnarių pažeidimo, nustatyto rentgeniniu tyrimu, progresavimo greitį ir gerina fizinę pacientų būklę, skiriant jo kartu su metotreksatu.

RoActemra skiriamas 2 metų amžiaus ir vyresnių ligonių, sergančių aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatininiu artritu (sJIA), gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Ligonius galima gydyti vien RoActemra (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka) arba kartu su MTX.

RoActemra kartu su metotreksatu (MTX) skiriamas 2 metų amžiaus ir vyresnių ligonių, sergančių jaunatviniu idiopatinio poliartritu (pJIA; kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jei ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas. Ligonius galima gydyti vien RoActemra, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX.

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

Seropozityvus reumatoidinis artritas (M05), kitas reumatoidinis artritas (M06).

### 1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal indikaciją.

Teikiama paraiška skirti pagal indikaciją:

„Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra.“

**Komentaras:** RoActemra yra registruota vartoti kartu su MTX pacientams, sergantiems sunkiu, aktyviu, progresuojančiu RA ir dar negydytiems MTX (pirmaeilis gydymas), ir pacientams, sergantiems vidutinio arba didelio aktyvumo RA gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato ar tumoro nekrozės faktoriaus antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo (antraeilis gydymas). Abiem atvejais, jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra. Todėl Pareiškėjo siūlomas apribojimas: skirti pagal indikaciją „Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra“ netinkamas.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, interleukino inhibitoriai; ATC kodas – L04AC07.

#### Veikimo mechanizmas

Tocilizumabas specifiskai jungiasi tiek prie tirpių, tiek prie susijungusių su membrana IL-6 receptorių (sIL-6R ir mIL-6R). Nustatyta, kad tocilizumabas slopina signalo perdavimą per sIL-6R ir mIL-6R. IL-6 yra pleotropinis uždegimą palaikantis citokinas, kurį gamina įvairios ląstelės, įskaitant T ir B ląsteles, monocitus ir fibroblastus. IL-6 dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, pavyzdžiui, T ląstelių aktyvinime, imunoglobulinų sekrecijos skatinime, kepenų ūminės fazės baltymų sintezės skatinime ir kraujodaros skatinime. IL-6 dalyvauja ligų patogenezėje, įskaitant uždegimu pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

#### Dozavimas

##### RA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas yra po 8 mg/kg kūno svorio kartą kas keturias savaites.

Asmenims, kurių kūno svoris didesnis kaip 100 kg, nerekomenduojama skirti didesnės kaip 800 mg dozės infuzijų.

Nustačius kepenų fermentų koncentracijos padidėjimą, absoliutaus neutrofilų skaičiaus ar trombocitų skaičiaus sumažėjimą, dozę būtina koreguoti.

### 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 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 patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Vaistinis preparatas RoActerna yra kompensuojamas (perkamas centralizuotai) reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems gydymas tumoro nekrozės faktoriaus inhibitoriais buvo neefektyvus ar kontraindikuotinas. Vaisto skyrimo sąlygos nedraudžia skirti vaisto be metotreksato. Pareiškėjas nepateikė prašymo kompensuoti vaistą pirmaeiliam gydymui - sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negydytiems suaugusiesiems gydyti. Atsižvelgiant į tai, kad vaistas ir dabar antraeiliam gydymui gali būti skiriamas be MTX, naujumas nevertinamas.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

*Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013 May 4;381(9877):1541-50.*

*Erratum in: Lancet. 2013 May 4;381(9877):1540. Dosage error in article text. Lancet. 2013 Dec 7;382(9908):1878.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai akklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
ADACTA	1	1		1			1	

\*Atitiktis kriterijams (1 taškas), netikėtumas (0 taškų)

\*\*Atitiktis kriterijams (0 taškų), netikėtumas (1 taškas)

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Tocilizumabo ir adalimumabo monoterapijos poveikis buvo palyginimas IV fazės randomizuoto, dvigubai aklo, dvigubai maskuoto, 24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu. Į tyrimą buvo įtraukti 326 vyresni kaip 18 metų, RA sergantys pacientai, kurie netoleravo gydymo MTX arba kuriems tolesnis MTX vartojimas buvo laikomas netikslingu (įskaitant tuos, kuriems MTX poveikis buvo nepakankamas). Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 (blokų dydis – 4) į tocilizumabo arba

adalimumabo grupę. Tocilizumabo grupės pacientams buvo skiriamos intraveninės (IV) tocilizumabo infuzijos (po 8 mg/kg kūno svorio) kas 4 savaites ir placebo injekcijos po oda (SC) kas 2 savaites. Adalimumabo grupės pacientams buvo skiriamos adalimumabo injekcijos po oda (po 40 mg) kas 2 savaites ir intraveninės placebo infuzijos kas 4 savaites.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ligos aktyvumo balo (LAB) pokytis po 24 gydymo savaitių vertinant 28 sąnarius (LAB28). Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurių LAB28  $\leq 3,2$ , dalis, pacientų, kurių LAB28  $\leq 2,6$  dalis, pacientų, kuriems pasiektas ARK (*American College of Rheumatology, ARC*) 20, 50, 70, dalis, pacientų, pasiekusių gerą atsaką pagal EULAR ir gerą ar vidutinį atsaką pagal EULAR, dalis.

Analizuojant pirminę vertinamąją baigtį (LAB28 pokytį) ir visas antrines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad tocilizumabo poveikis buvo statistiškai patikimai veiksmingesnis nei adalimumabo poveikis kontroliuojant ligos aktyvumą nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės.

	ADA + Placebas (IV) N = 162	TCZ + Placebas (SC) N = 163	p reikšmė <sup>(a)</sup>
Pirminė vertinamoji baigtis – vidutinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės			
LAB28 (pakoreguotas vidurkis)	-1,8	-3,3	
Pakoreguoto vidurkio skirtumas (95% PI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Antrinės vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24 <sup>(a)</sup> savaitių gydymas buvo veiksmingas, procentinė dalis			
LAB28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
LAB28 $\leq 3,2$ , n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ARK20 atsakas, n (%)	30 (18,5)	106 (65,0)	0,0038
ARK50 atsakas, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ARK70 atsakas, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p reikšmė pakoreguota pagal rodiklius ir RA trukmę visoms vertinamosioms baigtims ir papildomai pagal pradines reikšmes visoms tęstinoms vertinamosioms baigtims.

<sup>b</sup> Jeigu duomenys nebūvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tu, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, gripel. Daugialypumas kontroliuojamas naudojant Bonferroni-Holm procedūrą.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bendras pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis tocilizumabo ir adalimumabo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Pacientų, kuriems pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių, dalis abiejose grupėse buvo panaši (tocilizumabo vartojusiųjų grupėje 11,7%, o adalimumabo grupėje 9,9%). Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į jau žinomą tocilizumabo saugumo savybių pobūdį, o nepageidaujamos reakcijos buvo praneštos panašiu dažnumu, lyginant su 1 lentelėje nurodytais dažniais. Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje dažniau buvo pranešta apie infekcijas ir infestacijas (48 % lyginant su 42 %), tačiau sunkių infekcijų dažnių skirtumo (3,1 %) nebuvo. Abiejų grupių pacientams nustatytų laboratorinių saugumo rodiklių pokyčių pobūdis buvo panašus (sumažėjęs neutrofilų ir trombocitų skaičius, padidėjusi ALT, AST ir lipidų koncentracija), tačiau tocilizumabo vartojusiųjų grupėje lyginant su adalimumabo grupe nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčiai buvo didesni, o ryškių pokyčių dažnis buvo didesnis. Keturiems pacientams (2,5%) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir dviems pacientams (1,2%) adalimumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Vienuolikai pacientų (6,8%) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir penkiems pacientams (3,1%) adalimumabo vartojusiųjų grupėje nustatytas 2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją ALT koncentracijos padidėjimas. Vidutinis

MTL koncentracijos padidėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabo vartojusiųjų grupėje.

### 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 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 pogrūpis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

### 4. Išvada

Tocilizumabas (RoActemra) – monokloninis antikūnas interleukino-6 inhibitorius.

RoActemra kartu su metotreksatu yra skirtas sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negydytiems suaugusiesiems gydyti (pirmajam gydymui) bei vidutinio arba didelio aktyvumo RA sergantiems suaugusiesiems gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato ar tumoro nekrozės faktoriaus antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo (antraeilis gydymas). Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra.

Pareiškėjas pasiūlė vaistą kompensuoti pacientams, sergantiems seropozityviu reumatoidiniu artritu (M05), ar kitu reumatoidiniu artritu (M06), taikant apribojimą: skirti pagal indikaciją „Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra“. Būtina pažymėti, kad pareiškėjo siūloma kompensuoti indikacija nėra atskira indikacija, o yra papildoma sąlyga skiriant vaistą patvirtintoms indikacijoms. Dabar tocilizumabas yra perkamas centralizuotai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems gydymas TNF inhibitoriais buvo neveiksmingas ar kontraindikuotinas. Vaisto skyrimo sąlygos nenurodo, kad vaistas turi būti skiriamas su MTX, todėl pacientams, kurie netoleruoja MTX, jis gali būti skiriamas vienas.

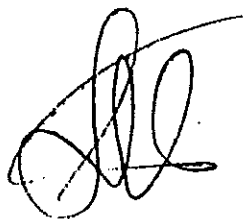
Pareiškėjo pateiktas tyrimas, kuriame tocilizumabas lyginamas su adalimumabu pacientams, kurie netoleravo gydymo MTX arba kuriems tolesnis MTX vartojimas buvo laikomas netikslingu, patvirtina, kad vaistas gali būti vartojamas vienas. Tačiau tyrimo trukmė per trumpa (tik 24sav.), kad galima būtų daryti platesnes išvadas. Taip pat būtina pažymėti, kad pateikto tyrimo duomenys yra

įtraukti į vaisto charakteristikų santraukos 5.1 skyrių, tačiau remiantis šiais duomenimis vaisto indikacijos nebuvo papildytos. Europos vaistų agentūros tinklapyje pateikiama tokia informacija:

*This type II variation is aimed to amend section 5.1 Pharmacodynamic properties of the SmPC to include the results of study WA19924, a Phase IV multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study investigating the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously in patients with RA who were intolerant to methotrexate (MTX) or where continued treatment with MTX was inappropriate. Study WA19924 met its primary endpoint and demonstrated a statistically significant superior effect on control of disease activity from baseline to Week 24 with TCZ monotherapy compared with ADA monotherapy. The safety data of study WA19924 were consistent with the label of TCZ. The CHMP concluded that these new data do not change the benefit risk profile of TCZ in the treatment of RA.*

Pateiktos medžiagos nepakanka įvertinti vaisto terapinę naudą pirmaeiliam gydymui.

Viršininko pavaduotoja,  
Laikusiai vykdančios viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas