

J. Tomalauskas
2016-12-17

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2016-12-27
20 m. 12 mėn. 27 d.
Nr. 9-26572

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

2016-12-17 Nr. (118)28-
1966
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

ENTYVIO (vedolizumabas), milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Kiekviename flakone yra 300 mg vedolizumabo, kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 60 mg vedolizumabo.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- *Entyvio* skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.
- *Entyvio* skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią, aktyvią Krono ligos formą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

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

Vidutinio sunkumo ar sunkus, aktyvus opinis kolitas suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas. (K51.0-K51.9)

1.4. Siūloni apribojimai
- pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai; ATC kodas – L04AA33

Veikimo mechanizmas

Vedolizumabas yra biologinis selektyvus žarnyno imunosupresantas. Tai yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su $\alpha 4\beta 7$ integrinu, preferenciškai ekspresuojamu ant žarnyno T limfocitų helperių. Prisijungdamas prie $\alpha 4\beta 7$, esančių ant tam tikrų limfocitų, vedolizumabas slopina šių ląstelių adheziją prie gleivinės adresino ląstelių adhezijos molekulės-1 (MAdCAM-1), bet ne prie kraujagyslinės ląstelių adhezijos molekulės-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 daugiausia ekspresuojamas ant žarnyno endotelio ląstelių ir vaidina lemiamą vaidmenį T limfocitų įsikūrimui virškinimo trakto audiniuose. Vedolizumabas su $\alpha 4b1$ ir $\alpha Eb7$ integriniais nesijungia ir jų funkcijos neslopina.

Dozavimas

Entyvio rekomenduojama dozė yra 300 mg, vartojama atliekant infuziją į veną nulinę, antrąją ir šeštąją savaitę, po to kas aštuonias savaites.

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. Vedolizumabas priskiriamas selektyvių imunosupresantų farmakoterapinei grupei, t.y. priešingai nei TNF antagonistai, vedolizumabas specifiskai slopina tik virškinamojo trakto uždegimą. Šiuo metu opiniam kolitui gydyti centralizuotai perkami TVF alfa inhibitoriai: infliksimabas, adalimumabas. Atsižvelgiant į tai, galima tvirtinti, kad vedolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Brian G. Freagan et al. *Vedolizumab as induction and maintance therapy for ulcerative colitis*. N Engl J Med 2013; 369:699-710 (GEMINI I)

- An updated systematic literature review and network meta-analysis in ulcerative colitis. 2014. Tyrimas nepublikuotas.

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**		
GEMINI I	1			+/-			1	3/2
Systematic literature review and network meta-analysis	Sisteminėms analizėms nevertinama							

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- GEMINI I - III fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas tyrimas, sudarytas iš atskirų indukcijos ir palaikomojo tyrimo.

Į tyrimą buvo įtraukti aktyviu opiniu kolitu sergantys 18-80 metų pacientai, kurių liga įvertinta nuo 6 iki 12 balų pagal Mayo klinikinį vertinimą, sigmoidoskopinis rodiklis bent 2 ir pažeidimas apima 15 cm ar daugiau nuo tiesiosios žarnos krašto. Taip pat šiems pacientams bent vienas įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, įskaitant kortikosteroidus, imunosupresantus (azatiopriną ir 6-merkaptopuriną) ir (arba) TNF α antagonistus. Tiriamiesiems buvo leidžiama kartu vartoti pastovią mesalazino, iki 30 mg per dieną prednizono (ar atitikmens) ar imunosupresantų dozę.

Indukciniam gydymui 374 pacientai buvo randomizuoti santykiu 3:2 į dvi grupes: vedolizumabo 300 mg į veną arba placebo 1-ąją ir 15-ąją dieną stratifikuojant pagal gliukokortikoidų, imunosupresantų ir TNF inhibitorių vartojimą (1 kohorta).

Kad būtų išpildyti imties dydžio reikalavimai, palaikomajam gydymui papildomai buvo įtraukta atvira pacientų grupė (2 kohorta), kuri gavo tokią pat indukcinę terapiją kaip ir aklame tyrime. Abiejų kohortų pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 į tris grupes: vedolizumabo kas 8 savaites, vedolizumabo kas 4 savaites ir placebo, kurios gydymą gavo 52 savaites. Pacientai, kuriems indukcinis gydymas nesukėlė atsako 6 savaitę, gavo vedolizumabo kas 4 savaites 52 savaites. 1 kohortos placebo gavę pacientai, toliau gavo placebo ir buvo panašiai stebimi.

Pagrindinė indukcinės fazės vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems 6 savaitę nustatytas klinikinis atsakas (apibrėžiama rodiklio pagal Mayo skalę sumažėjimu ≥ 3 balais ir bent 30 % nuo pradinio lygmens, taip pat bent 1 balu sumažėjęs kraujavimo iš tiesiosios žarnos skalės rodmenis arba absoliutus kraujavimo iš tiesiosios žarnos balas 0 ar 1).

Pagrindinė palaikomosios fazės vertinamoji baigtis

Lentelėje pateikiami pirminių ir antrinių vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai.

Table 2. Outcome Measures at Week 6 in the Trial of Induction Therapy.

Outcome	Placebo (N=149)	Vedolizumab (N=225)	Percentage-Point Difference (95% CI)*	P Value
Clinical response†	38 (25.5)	106 (47.1)	21.7 (11.6–31.7)	<0.001
Clinical remission‡	8 (5.4)	38 (16.9)	11.5 (4.7–18.3)	0.001
Mucosal healing§	37 (24.8)	92 (40.9)	16.1 (6.4–25.9)	0.001

GEMINI I tyrimo metu pacientai, suskirstyti į dvi kohortas, vartojo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę: 1 kohortoje pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo, o 2 kohortoje buvo taikomas atviras gydymas vedolizumabo 300 mg. Veiksmingumo įvertinimui tyrimo 52 savaitę 373 pacientai iš 1 ir 2 kohortos, kurie buvo gydomi vedolizumabu ir pasiekė klinikinį atsaką 6 savaitę, nuo 6 savaitės pradžios buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1:1) į vieną iš šių režimų: vedolizumabo 300 mg kas aštuonias savaites, vedolizumabo 300 mg kas keturias savaites arba placebo kas keturias savaites. 6 savaitės pradžioje pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką ir gaunantiems kortikosteroidus, reikėjo pradėti kortikosteroidų mažinantį režimą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 52 savaitę. Lentelėje pateikiami pirminės ir antrinės vertinimo baigčių rezultatai.

Table 3. Outcome Measures in the Trial of Maintenance Therapy.

Outcome	Placebo (N=126)	Vedolizumab Every 8 Wk (N=122)	Vedolizumab Every 4 Wk (N=125)	Between-Group Difference*			
				Every 8 Wk vs. Placebo	P Value	Every 4 Wk vs. Placebo	P Value
	number/total number (percent)			percentage points (95% CI)		percentage points (95% CI)	
Clinical remission at wk 52	20/126 (15.9)	51/122 (41.8)	56/125 (44.8)	26.1 (14.9–37.2)	<0.001	29.1 (17.9–40.4)	<0.001
Durable clinical response†	30/126 (23.8)	69/122 (56.6)	65/125 (52.0)	32.8 (20.8–44.7)	<0.001	28.5 (16.7–40.3)	<0.001
Durable clinical remission‡	11/126 (8.7)	25/122 (20.5)	30/125 (24.0)	11.8 (3.1–20.5)	0.008	15.3 (6.2–24.4)	0.001
Mucosal healing at wk 52	25/126 (19.8)	63/122 (51.6)	70/125 (56.0)	32.0 (20.3–43.8)	<0.001	36.3 (24.4–48.3)	<0.001
Glucocorticoid-free remission at wk 52§	10/72 (13.9)	22/70 (31.4)	33/73 (45.2)	17.6 (3.0–31.3)	0.01	31.4 (16.6–46.2)	<0.001

- Pareiškėjas taip pat pateikė sisteminę apžvalgą ir Bayesian tinklinę metaanalizę (TMA), kurioje netiesiogiai lygino vedolizumabo efektyvumą ir saugumą su TNF inhibitorių (infliksimabo, adalimumabo ir golimumabo) pacientams, sergantiems opiniu kolitu, kurie nebuvo gydyti TNF inhibitoriais arba, kuriems TNF inhibitoriai buvo neefektyvūs. Pateiktas tyrimas yra konfidencialus.

Buvo dvi skirtingos TMA indukcijos fazės (7 tyrimai) ir palaikomajai fazei (5 tyrimai). Buvo vertinamos tokios išeitys: indukcijos fazės klinikinis atsakas, indukcijos fazės klinikinė remisija, efekto išlikimas palaikomojoje fazėje ir klinikinė remisija palaikomojoje fazėje.

Indukcijos fazės TMA parodė, kad reikšmingo skirtumo tarp gydymo nebuvo. Vedolizumabo šansų santykis pasiekti ilgalaikį klinikinį atsaką ir klinikinę remisiją palaikomojoje fazėje buvo didesnis negu TNF inhibitorių, tačiau pasikliautinis intervalas buvo labai paltus. Palaikomosios fazės TMA

metu nustatyta, kad SUCRA (*surface under the cumulative ranking*) vertė (kurios gali būti naudojamos sudaryti santykinę vertinamųjų baigčių eilę) buvo didžiausia vedolizumabo.

Tačiau TMA turi nemažai trūkumų. Tik vienas TNF inhibitorių tyrimas (ir GEMINI I) iš naujo randomizavo pacientus indukcijos fazės pabaigoje. Kituose tyrimuose pacientų, kuriems buvo gautas atsakas indukcijos ir palaikomosios fazių pabaigoje, dalis buvo naudojama kaip ilgalaikio poveikio rodiklis TMA. Palaikomosios fazės TMA buvo labai didelis placebo grupės pacientų dalies, kuriai gauta klinikinė remisija ir ilgalaikis poveikis, svyravimas, tai rodo tyrimų heterogeniškumą. TNF nevartojusių pacientų pogrupis iš GEMINI tyrimo ir dar vieno tyrimo buvo naudojamas abiejose TMA. Viename tyrime, įtraukdami į abi TMA, dalyvavo tik Japonijos pacientai, todėl neaišku, ar duomenys gali būti generalizuojami europiečiams.

Įvertinus TMA rezultatus ir trūkumus, manoma, kad TMA duomenų nepakanka, vedolizumabo pranašumui prieš TNF įrodyti.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Po 52 savaičių 19 % vedolizumu gydytų pacientų pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai, palyginti su 13 % placebo gydytų pacientų. Panašus nepageidaujimų reiškinų dažnis buvo stebimas grupėse, kuriose 3 fazės klinikinių tyrimų metu gydymas buvo taikomas kas aštuonias savaites ir kas keturias savaites. Dėl nepageidaujimų reiškinų nutraukusių gydymą pacientų santykis sudarė 9 % vedolizumabo grupėje ir 10 % - placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos, kurios sudarė ≥ 5 % kombinuotų tyrimų GEMINI I ir II metu, buvo pykinimas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sąnarių skausmai, karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, kosulys. Apie su infuzija susijusias reakcijas buvo pranešta 4 % pacientų, vartojusių vedolizumabą. Trumpesnio (10 savaičių) placebo kontroliuojamo indukcinio tyrimo GEMINI III metu nepageidaujimų reakcijų pobūdis buvo panašus, tačiau jos įvyko rečiau nei ilgesnio 52 savaičių tyrimo metu. Be to, 279 pacientai buvo gydomi vedolizumabu 0 savaitę ir 2 savaitę, o vėliau placebo iki 52 savaičių. 84 % iš šių pacientų patyrė nepageidaujimus reiškinis, o 15 % patyrė sunkius nepageidaujimus reiškinis.

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 gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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 balais – 10 balų

Vedolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su $\alpha 4\beta 7$ integrinu ir taip slopina virškinimo trakto uždegimą. Tai yra nauja veikioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu opiniam kolitui, kuriam vaistai kompensuojami, gydyti.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad vedolizumabas yra efektyvesnis negu placebo. Pareiškėjo pateikto netiesioginio palyginimo su TNF inhibitoriais duomenis vedolizumabas demonstravo statistiskai patikimą kai kurių rodiklių pranašumą prieš TNF inhibitorius (infliksimabą, adalimumabą ir gadolimumabą). Tačiau įvertinus tinklinės metaanalizės trūkumus, manoma, kad duomenų nepakanka vedolizumabo pranašumui įrodyti.

Lietuvoje šiuo metu opiniam kolitui gydyti centralizuotai perkama infliksimabo ir adalimumabo. Vedolizumabas suteiktų papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršinininko pavaduotojas,
laikinei vykdančias viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas