



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2014-01-31

Nr. (118)BR-544

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

ENBREL (etanerceptas), 25 mg ir 50 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui..

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Reumatoidinis artritas

Enbrel kartu su metotreksatu vartojamas suaugusių žmonių vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jį vartoti draudžiama), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Enbrel monoterapiją tuo atveju, kai ligonis metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Enbrel taip pat galima gydyti suaugusius ligonius, sergančius sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu, kurie anksčiau metotreksato nevartojo.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Enbrel mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Enbrel tyrimų su jaunesniais kaip 2 metų kūdikiais neatlikta.

Psoriazinis artritas

Suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, kai prieš tai liga modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams Enbrel pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu ir kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba šiuos preparatus vartoti draudžiama, arba pacientas jų netoleruoja.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

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

Ašinis spondiloartritas (TLK-10-AM kodas M46.8).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinų, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę. Duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaičių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

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 checked="" 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 patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Ankiloziniam spondilitui gydyti šiuo metu kompensuojami nesteroiniai priešuždegiminiai vaistai ir sulfasalazinas, bet centralizuotai perkami – infliksimabas arba adalimumabas, arba etanerceptas. Adalimumabas yra įtrauktas į centralizuotai perkamų vaistų sąrašą ašiniam spondiloartritui gydyti. Todėl etanerceptas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Dougados M et al. Symtomatic Efficacy of Etanercept and Its Effects on Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 2091-2102

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**		
Dougados M et al (2014)	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Pateiktas vienas klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas simptominis etanercepto poveikis gydant ankstyvą be radiologinių požymių ašinių spondiloartritą. Tai buvo dviejų periodų klinikinis tyrimas. Pradinis 12 savaičių periodas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas. Pacientai į tyrimą buvo atrinkti po MRT tyrimo, kurio vaizdiniai buvo vertinti centralizuotai. Pacientai, kuriems nebuvo MRT sakroileito požymių ir jų HLA-B27 buvo neigiamas, nebuvo įtraukti į tyrimą. Kiti pacientai buvo stratifikuoti pagal MRT(+) ar MRT(-) sacroileitą ir geografinę padėtį. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į dvi grupes: etanercepto (50 mg injekcija į poodį 1x per savaitę) ar placebo 12 savaičių. Pabaigę šį periodą pacientai galėjo dalyvauti atvirajame tyrimo periode – 92 sav. Šio periodo metu visi pacientai gavo etanercepto 50 mg kartą per savaitę kartu su baziniu gydymu nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, neatsižvelgiant į ankstesnę randomizaciją. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių būklė pagal ASAS (Assessment of SpondyloArthritis Society) kriterijus po 12 gydymo savaičių pagerėjo 40% (ASAS40), dalis. ASAS40 apibūdinama $\geq 40\%$ pagerėjimu ir absoliučiu pagerėjimu ≥ 2 punktais (0-10 cm vizualinėje analoginėje skalėje [VAS] ≥ 3 iš šių 4 domenų (ir nė vieno domeno nepablogėjimą): pacientų bendrasis ligos vertinimas, skausmo vertinimas (bendrojo ir naktinio skausmo rodiklių vidurkis), funkcija (BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), ir uždegimas (dviejų rytinių sustingimo rodiklių vidurkis – BASDAI).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems nustatyti neaktyvi liga, ASAS20 atsakas, BASDAI 50.

Žvalgomosios baigtys buvo: Sakroiliakinio sąnario uždegimo pokytis po 12 savaičių nuo pradinio lygmens vertinant pagal SPARCC MRT (0-72).

383 pacientai buvo įvertinti, ir 225 buvo randomizuoti; 106 pacientai gavo etanerceptą ir 109 – placebo. Iš 2015 pacientų 174 (81%) nustatytas MRT(+), o 41 (19%) – MRT(-) ir HLA-B27(+) su ≥ 2 SpA požymiais.

Po 12 savaičių pacientų, pasiekusių ASAS40, dalis buvo statistiškai patikimai didesnė etanercepto grupėje negu placebo grupėje (34/105 [32%] ir 17/108 [16%]). Etanercepto vartojusiems pacientams po 12 savaičių stebėtas ryškesnis uždegimo vertinant MRT sumažėjimas (sakroiliakinio sąnario: -46,9% ir -10,9%, $p < 0,001$; stuburo: -5,4% ir -33,4%, $p = 0,04$).

Po 24 savaičių pacientams, kurie per pirmąjį periodą gavo placebo, stebėtas toks pat pagerėjimas kaip ir etanercepto grupės pacientams.

Tyrimo išvada – pacientai, kuriems buvo ašinis spondiloartritas be radiologinių požymių, po gydymo etanerceptu pasiekė statistiškai geresnį ligos simptomų sumažėjimą lyginant su placebo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Etanercepto saugumas yra gerai ištirtas, gydant kitas ligas. Šis tyrimas buvo gana trumpas (24 savaitės), ir jame dalyvavo palyginti nedaug pacientų.

Toliau pateikiami etanercepto duomenys, aprašyti preparato charakteristikų santraukoje. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

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 checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	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, 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 balais – 9 balai (gydant pacientus, kuriems buvo ašinis spondiloartritas be radiologinių požymių)

Ašiniam spondoartritui priskiriama ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių požymių. Etanerceptas yra TNF inhibitorius, kuris centralizuotai jau perkamas ankiloziniam spondilitui gydyti. Ašiniam spondiloartritui gydyti centralizuotai perkamas TNF inhibitorius adalimumabas. Kadangi TNF inhibitoriai jau kompensuojami ašiniam spondiloartritui gydyti, etanercetas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

Pareiškėjas pateikė tik vieno klinikinio tyrimo duomenis. Šio tyrimo metu nustatyta, kad etanerceptas pacientams, kuriems buvo ašinis spondiloartritas be radiologinių požymių, statistiškai patikimai labiau sumažino ligos simptomų lyginant su placebo. Kadangi palyginamųjų duomenų su jau kompensuojamu adalimumabu nepateikta, Tarnybos nuomone, etanerceptas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda, gydant ašinį spondiloartritą be radiologinių požymių.

Viršininkas

 Gintautas Barcys