

Biudžetinė įstaiga, Žemėnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,  
 tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkta@vvt.lt  
 Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Krono liga

Psoriazinis artritas (PSA)  
 STELARA (vienas arba kartu su MTX) yra skirtas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artitui gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą nebiologiniais ligą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistinėmis preparatais (LMPRV) buvo nepakankamas.

Vaikų plokštelinė žvynelinė  
 STELARA skiriama vidutinio sunkumo ar sunkios plokštelinės žvynelinės gydymui paaugliams nuo 12 metų amžiaus ir vyresniems, kurių liga nėra pakankamai kontroliuojama gydančiais sisteminiu gydymu metodais ar fototerapijomis, arba kurie tokių gydymo metodų netoleruoja.

Plokštelinė žvynelinė  
 STELARA skiriama vidutinio sunkumo ar sunkios plokštelinės žvynelinės gydymui suaugusiems pacientams, kuriems kitas sisteminis gydymas, įskaitant gydymą ciklosporinu, metotreksatu (MTX) arba PUVA (psoralenas ir švitinimas ultravioletiniais A spinduliais), buvo nesėkmingas, yra kontraindikuojamas arba netoleruojamas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

STELARA (ustekinumabas) koncentratas infuziniam tirpalui 5 mg/ml (130 mg/26ml) ir injekcinis tirpalas, 90 mg/ml užpildytas švirkštas 1ml

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

SUĖLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
 STELARA TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

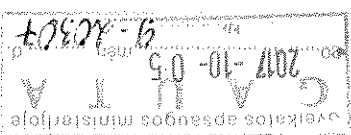
Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
 Līgų, vaistinių preparatų ir medicinios pagalbos  
 priemonių kompensavimo komisijai

2017-10-05 Nr. (1.10.3-25)10-3330  
 2017-04-14 Nr. (1.10.3-25)10-3330  
 I

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
 PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
 SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



*P. J. Jovaitis*

STELARA yra skirtas gydyti suaugusiųs pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą TNF $\alpha$  antagonistu, dings atsakas, ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicinių kontraindikacijų tokiam gydymui.

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

Krono liga, TLK-10-AM kodas K50

### 1.4. Sūslomi apribojimai

Suaugusiųs pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą TNF $\alpha$  antagonistu, dings atsakas, ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicinių kontraindikacijų tokiam gydymui.

### 2. Farmakologinio naujoviskumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC05.

Veikimo mechanizmas: Ustekinumabas yra grynai žmogaus IgG1k monokloninis antikūnas, kuris pasizymi specifiskumu bendram žmogaus citokinų interleukino (IL)-12 ir IL-23 baltymo p40 subvienetui. Ustekinumabas slopina IL-12 ir IL-23 biologinį aktyvumą žmogaus organizme ir trukdo p40 prisijungti prie IL-12R $\beta$ 1 receptoriaus baltymo ant imuninių ląstelių paviršiaus. Ustekinumabas negali prisijungti prie IL-12 ar IL-23, kurie jau yra prisijungę prie ląstelių paviršiaus IL-12R $\beta$ 1 receptorių. Del to yra tik maža tikimybė, kad ustekinumabas skatintų komplemento ar antikūnų sukeltą citotoksių poveikį ląstelėms, turintioms IL-12 ir (arba) IL-23 receptorių. IL-12 ir IL-23 yra heterodimeriniai citokinai, kuriuos išskiria aktyvuotos antigenų pateikiančios ląstelės, pavyzdžiui, makrofagai ir dendritinės ląstelės, ir abu citokinai dalyvauja imuninėje funkcijoje (IL-12 stimuliuoja natūraliųjų kiliųjų (NK) ląstelių ir skatina CD4+ T ląstelių diferencijuotis į 1 (Th1) fenotipo T helpierius, IL-23 sužadina 17 (Th17) fenotipo T helpierių mechanizmą), o nenormali IL 12 ir IL 23 reguliacija yra susijusi su imuniteto ligomis, pavyzdžiui: žvyneline, psoriaziniu artritu ir Krono liga. Ustekinumabas, prisijungdamas prie bendro IL-12 ir IL-23 p40 subvieneto, gali sukelti klinikinį poveikį žvynelinei, psoriaziniu artritu ir Krono ligos atvejais, nutraukdamas Th1 ir Th17 citokinų poveikio mechanizmus, kurie yra pagrindiniai šių ligų patologijoje. Krono liga sergantiems pacientams gydymas ustekinumabu sumažino uždegiminių žymenų, įskaitant C reaktyvųjį baltymą (CRP), ir kalprotektino išmatose kiekį indukcijos fazės metu, kuris buvo išlaikytas palaikomiosios fazės metu.

### Dozavimas

Vienkartinė dozė į veną: infuzinis tirpalas yra paruošiamas iš STELARA 130 mg flakonų:  $\leq 55$  kg - 260 mg (2 fl.),  $> 55$  kg ir  $\leq 85$  kg - 390 mg (3 fl.), sveriantys  $> 85$  kg - 520 mg (4 fl.). 8 savaitinių skiriamama 90 mg injekcija po oda.

### 2.2. Farmakologinio naujoviskumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviskumo kriterijus	Balai
Veikloji medžiaga jau kompensuojama, kai kita vaistinio preparato formą, norima įrašyti į 2 □	2 □
Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	

3	<input type="checkbox"/>	Nauja veiklioji medžiaga, priklausanči jau išrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)
4	<input checked="" type="checkbox"/>	Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkretiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami
5	<input type="checkbox"/>	Nauja veiklioji medžiaga, skirtinga ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais
5	<input type="checkbox"/>	Nauja veiklioji medžiaga, skirtinga ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti

3

2.3. Ustekinumabas yra imunosupresantas, interleukino inhibitorius. Ustekinumabas priklauso tai pačiai ATC grupei kaip ir kiti šiuo metu kompensuojami vaistai, tačiau negalima tvirtinti, kad jų veikimo mechanizmas yra tas pats.

3. Terapijos naudosis vertinimas  
 3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balyskaitis 5):

- Feagan BG et al. UNTI-IM-UNTI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946-1960. *PubMed PMID:* 27959607.

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

\* Atskaitomas kaip vertinamas 1 balys, ne - 0 balys.  
 \*\* Atskaitomas kaip vertinamas 1 balys, ne - 0 balys.

3.2. Vaisinio preparato efektyvumas

Ustekinumabo (STELARA) saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti trijuose daugiacentrinuose, randomizuotuose, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamose tyrimuose UNTI-1, UNTI-2 ir IM-UNTI, kurie aprašyti bendroje publikacijoje.

Į klinikinį tyrimą UNTI-1 įtraukta 714 pacientų, į klinikinį tyrimą UNTI-2 įtraukti 628 pacientai. Abu tyrimai buvo indukciniai ir truko po 8 savaites. Užbaigė šiuos tyrimus pacientai dalyvavo tyrimo IM-UNTI, kuriame randomizuoti į gydymo grupes 397 pacientai, patyrę atsaką į gydymą ustekinumabu (8 savaitę pasireiškęs 100 balų klinikinis atsakas į indukciją ustekinumabu), jiems buvo skiriamas palaikomasis gydymas, leidžiant vaistinio preparato po oda. Šiems pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, leidžiant vaistinį preparatą po oda pagal vieną iš planų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 sav., arba po 90 mg ustekinumabo kas 12 sav., arba placebo.

Tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki aktyvi Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [KLAII] įvertintas 220 ar daugiau balų, bet ne

daugiau kaip 450 balų imtinai. UNITI-1 dalyvavusių pacientams anksčiau gydymas TNF $\alpha$  antagonistais buvo neveiksmingas arba jie tokiu gydymu netoleravo. Mazdaug 48% pacientų TNF $\alpha$  antagonistais buvo neveiksmingas arba jie tokiu gydymu netoleravo. Mazdaug 48% pacientų anksčiau gydymas vienu TNF $\alpha$  antagonistu buvo neveiksmingas, o 52% pacientų neveiksmingas buvo anksčiau gydymas 2 ar 3 TNF $\alpha$  antagonistais. Remiantis šio tyrimo duomenimis, 29,1% pacientų pradinis atsakas buvo nepakanamas (pradinis atsako nebuvimas), 69,4% pacientų atsakas pasireiškė, bet išnyko (antrinis atsako nebuvimas), ir 36,4% pacientų gydymo TNF $\alpha$  antagonistais netoleravo.

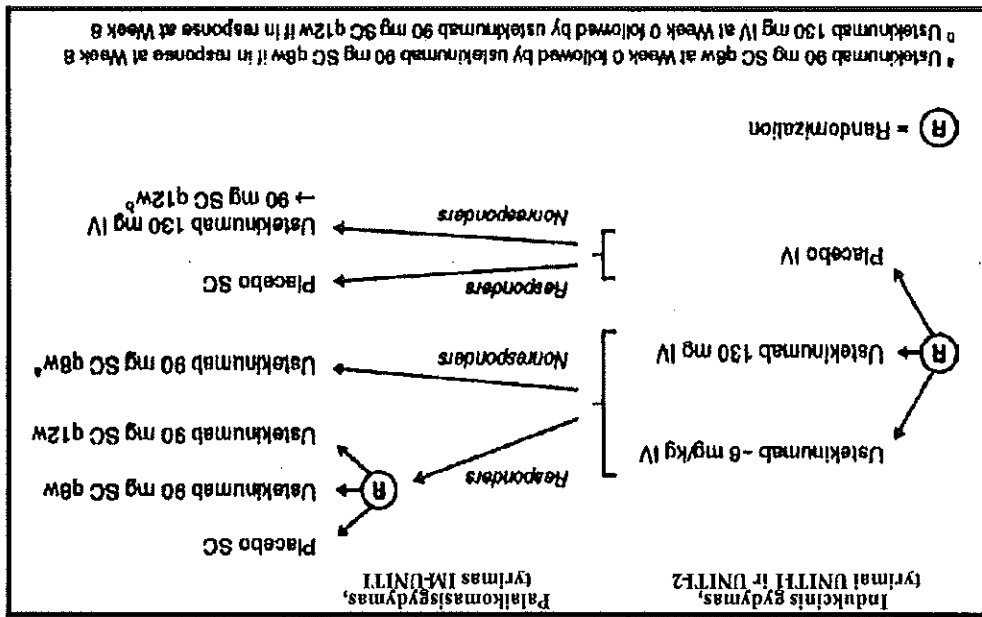
UNITI-2 dalyvavusių pacientams bent vienas įprasto gydymo būdas, įskaitant gydymą kortikosteroidais ar imunomodulatoriais, buvo neveiksmingas ir jie arba buvo negydyti TNF $\alpha$  antagonistais (68,6%), arba anksčiau buvo jais gydyti, bet gydymas TNF $\alpha$  antagonistais buvo neveiksmingas (31,4%).

Klinikiniuose tyrimuose UNITI-1 ir UNITI-2 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas (apibūdinamas KLA) [verčio sumazėjimu 100 ar daugiau balų], dalis 6-ąją savaitę. Veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami per abiejų tyrimų 8-ąją savaitę. Buvo leidžiama kartu vartoti geriamuosius kortikosteroidus, imunomodulatorius, aminosalicilatus bei antibiotikus ir 75% pacientų toliau vartoto bent vieną iš šių vaistinių preparatų.

Palikomųjų gydymo tyrimo IM-UNTI pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems 4-ąją savaitę buvo palaikoma klinikinė remisija.

Į efektyvumo analizę klinikiniuose tyrimuose UNITI-1 ir UNITI-2 įtraukti visi randomizuoti pacientai.

Pacientų strauto klinikiniuose tyrimuose schema (lentelė nr.1):



Lentelė nr. 1

Pacientai su klinikiniu atsaku ir klinikine remisija indukciniuose tyrimuose (lentelė nr.2):

UNITI-1\*

UNITI-2\*\*



Klinikinė remisija pacientams:			
kurie buvo remisijoje palaiDOMOJO gydymo pradzioje	46 % (36/79)	67 % (52/78) <sup>a</sup>	56 % (44/78)
kurie buvo įtraukti iš tyrimo CRD3002 <sup>†</sup>	44 % (31/70)	63 % (45/72) <sup>c</sup>	57 % (41/72)
kurie nebuvo gydyti anti-TNFa	49 % (25/51)	65 % (34/52) <sup>c</sup>	57 % (30/53)
kurie buvo įtraukti iš tyrimo CRD3001 <sup>§</sup>	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Lentelė nr. 3

Klinikinė remisija apibrėžiama kaip KLA1 balas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLA1

sumazėjimas bent 100 balių arba buvimas klinikinėje remisijoje

\* Placėbo grupė buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo atsakas ustėkinumabui ir buvo atsitiktinai paskirti gauti placėbą palaiDOMOJO gydymo pradzioje.

† Pacientai, kurių klinikinis atsakas į ustėkinumabą pradedant palaiDOMAJI gydymą buvo įvertintas 100 balių.

‡ Pacientai, kuriems įprastas gydymas, bet ne gydymas TNFα antagonistu, buvo neveiksmingas.

§ Pacientai, kurie nereagavo į gydymą arba netoleravo gydymo TNFα antagonistu.

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominalusis reikšmingumas (p < 0,05)

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Klinikiniam tyrimo UNNTI-1 nepageidaujamų reakcijų (NR) dažnis ustėkinumabo po 130 mg, 6mg/kg ir placėbo grupėse buvo atitinkamai 64,6%, 65,9% ir 64,9%, sunkio NR pasireiškė 4,9%, 7,2% ir 6,1% pacientų. Tyrimo UNNTI-2 atitinkamai NR dažnis buvo 50,0%, 55,6% ir 54,3%, o sunkių NR dažnis buvo atitinkamai 4,7%, 2,9% ir 5,8%. Per 1 valandą nuo ustėkinumabo infuzijos UNNTI pirmineje populiacijoje pacientų su bent viena NR ustėkinumabo po 90mg kas 8 sav., kas 12 sav. arba placėbo grupėse buvo 81,7%, 80,3% ir 83,5%, o su sunkia NR atitinkamai 9,9%, 12,1% ir 15,0%.

Vienas pacientas UNNTI-1 tyrimo 6mg/kg grupėje patyrė monoklonę gamopatią ir netesė palaiDOMOJO gydymo, po stėbėjimo laikotarpio pacientui diagnozuota dauginė mieloma. Tyrimo UNNTI-2 vienam placėbą gavusiam pacientui išsivystė bazalinė įstėlių karcinoma. Tyrimo IM-UNNTI tyrimo pirmineje (randomizuotoje) populiacijoje buvo du pacientai su bazalinė įstėlių karcinoma, vienas placėbo grupėje ir vienas ustėkinumabo po 90mg kas 3 sav. grupėje. Tarp kitų pacientų buvo 6 nemelanominio odos vėžio atvejai trims pacientams. Iš penkių pacientų su nemelanominiu odos vėžiu, kuriems buvo skirti ustėkinumabas arba placėbas, trys pacientai vartojo arba buvo vartoję imunosupresantus.

Per metus gydymo mirčių nebuvo.

Indukcinio gydymo tyrimų metu NR, sunkių NR ir NR per valandą nuo infuzijos dažniai buvo panašūs tarp skirtingų ustėkinumabo dozių. NR pasireiškimo dažniai buvo panašūs tarp ustėkinumabo ir placėbo palaiDOMOJO gydymo metu, kai vaistai buvo skiriami po oda. Patėkinuose klinikinuose tyrimuose stėbėjų NR pasireiškimo dažnumas atitiko pacientų su psoriaze 5 metų kumuliatyvinis gydymo duomenis ir pacientų su psoriaziniu artritu gydymo 2 metų saugumo duomenis.

3.4. Terapiņē nauda (pažymēti)

Balst	Vaistinio preparato terapiņē nauda
3 <input type="checkbox"/>	Vaistinio preparato terapiņē nauda abejotina – nēra ģrodymu, kad ekvivalentišķa jau kompensuojamam gydymui
6 <input checked="" type="checkbox"/>	Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapiņi pasirinkimā su iš esmės tokia pat kaip jau ģtrauktų preparatų terapiņe nauda
7 <input type="checkbox"/>	Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapiņę naudā * pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui
8 <input type="checkbox"/>	Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapiņę naudā daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu
9 <input type="checkbox"/>	Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapiņę naudā** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***
10 <input type="checkbox"/>	Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapiņę naudā daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu

\*Pridėtinė terapiņe nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.  
 \*\*Reikšminga pridėtinė terapiņe 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 indikacija taikomi tam tikri apribojimai, pvz., dydintis ligos, kiti vaistų neefektyvumas, kiti tai ligai skirti gydymai vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapiņe vertė balais – 10 balų

Ustekinumabas yra žmogaus IgG1k monokloninis antikūnas, kuris slopina IL-12 ir IL-23 biologinį aktyvumą žmogaus organizme. Ustekinumabas priklauso tai pačiai ATC grupei kaip ir kiti šiuo metu kompensuojami vaistai, tačiau negalima tvirtinti, kad jų veikimo mechanizmas yra tas pats. Vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų metu ustekinumabas buvo lyginamas su placebo. Tyrimė UNNTI-1, Krono ligos aktyvumo indeksso  $\geq 100$  balų sumazėjimas 6 savaitę pasireiškė statistiškai patikimai 12,2% daugiau pacientų ustekinumabo grupėje palyginus su placebo. Tyrimė UNNTI-2 šis skitumas buvo statistiškai patikimai 26,8% didesnis ustekinumabo grupėje nei placebo. Tyrimė IM-UNNTI klinikinė remisija 44 savaitę buvo patikoma statistiškai patikimai didesnei pacientų daliai ustekinumabo grupėje lyginant su placebo grupe.

Palyginamųjų duomenų su kitais šiuo metu kompensuojamais preparatais nepateikia. Ustekinumabas yra nauja veikioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai vaistinai preparatai jau kompensuojami ir suteikia papildomą terapiņi pasirinkimā su iš esmės tokia pat kaip jau ģtrauktų preparatų terapiņe nauda.

Višininke pavaduotojas,  
 laikinai vykdančis višininke funkcijas



Zydrūnas Martinėnas