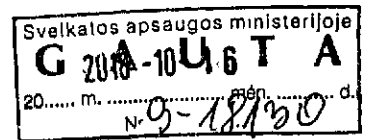




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-10-16 Nr. 12.10.3-25/10-5344
2964

Kopija:

I 2018-07-11 Nr. (1.2.10.3-25)10-5344

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

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
ROACTEMRA (TOCILIZUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO
PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

RoActemra (tocilizumabas), injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte, 162 mg N4.

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.

RoActemra derinyje su metotreksatu (MTX) skirtas 2 metų ir vyresnių pacientų, sergančių jaunatviniu idiopatininiu poliartritu (angl. 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.

RoActemra skirtas gigantinių ląstelių arteritu (GLA) sergantiems suaugusiesiems gydyti.

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

Gigantinių ląstelių arteritas (M 31.5; M31.6).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal indikaciją.

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 yra monokloninis antikūnas, konkurencinis interleukino-6 (IL-6) receptorių inhibitorius. Tocilizumabas specifiskai jungiasi tiek prie tirpių, tiek prie susijungusių su membrana IL-6 receptorių (sIL-6R ir mIL-6R) ir 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 aktyviniame, 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

Gigantiškų ląstelių arteritas

Rekomenduojamas dozavimas yra suleisti po oda 162 mg vieną kartą per savaitę kartu laipsniškai mažinant vartojamų gliukokortikoidų dozę. RoActemra gali būti skiriamas vienas, prieš tai nutraukus gydymą gliukokortikoidais. Ūminių ligos atkryčių gydymui monoterapijos RoActemra skirti negalima. Remiantis lėtiniu GLA pobūdžiu, ilgesnis nei 52 savaičių trukmės gydymas turi būti pagrįstas ligos aktyvumu, gydytojo nuožiūra bei paciento pasirinkimu.

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeniškai gydyti	5 □

2.3. Tocilizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu GLA, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Gigantinių ląstelių arteritas (M 31.5 ir M 31.6) yra reta liga, kuri šiuo metu gali būti gydoma gliukokortikoidais, azatioprinu, ciklofosfamidu.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *GiACTA: Stone JH et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. New Eng J Med, 2017; 377(4):317-328.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
GiACTA	1	0		1	0		1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balu

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- **GiACTA**

Tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas įvertinti tocilizumabo (TCZ) efektyvumą ir saugumą gydant GLA. Tyrimą sudarė 52 savaičių dvigubai aklo gydymo dalis (1 dalis), po kurios sekė 104 savaičių atviro gydymo dalis (2 dalis, tačiau jos rezultatai nebuvo pateikti ir čia nenagrinėjami).

Į tyrimą buvo įtraukti ≥ 50 metų pacientai, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus GLA, diagnozuotas ne mažiau kaip prieš 6 savaites iki įtraukimo į tyrimą, ir kuriems buvo padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), susijęs su GLA.

Tiriamieji santykiu 2:1:1:1 buvo randomizuoti į 4 grupes: placebo injekcijos po oda kartą per savaitę + 26 savaičių prednizono dozės mažinimo laikotarpis, N = 50 (PBO+26 sav), placebo injekcijos po oda kartą per savaitę + 52 savaičių prednizono dozės mažinimo laikotarpis, N = 51

(PBO+52 sav), tocilizumabo 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis, N = 100 (TCZ K1S) ir tocilizumabo 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis, N = 49 (TCZ K2S).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, pasiekusių tvarią remisiją 52-ąją savaitę laikanti prednizolono dozės mažinimo režimo, dalis kiekvienoje tocilizumabo grupėje lyginant su placebo grupe

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: pacientų, pasiekusių remisiją kiekvienoje tocilizumabo grupėje, dalis lyginant su placebo grupe, kurioje 52 sav. laipsniškai buvo mažinama prednizono dozė laikas nuo GLA remisijos iki pirmojo ligos paūmėjimo tyrimo grupėse, kumuliacinė prednizono dozė 52-ąją savaitę abiejose TCZ dozės grupėse lyginant su dviem placebo grupėmis, gyvenimo kokybės pokytis 52-ąją tyrimo savaitę, paciento globalinis ligos aktyvumo vertinimas ir gydymo saugumas tyrimo grupėse

GLA remisija buvo nustatoma, jeigu išnyko visi GLA ligos simptomai, ENG < 30 mm/val. ir CRE < 10 mg/L. Paūmėjimas buvo nustatomas, jeigu GLA ligos simptomai atsinaujindavo (nepriklausomai nuo ENG ir/ arba CRB dydžio). Stabili remisija buvo nustatoma jeigu 1) pasiekus remisiją 12 savaitių po randomizacijos nebuvo ligos paūmėjimo, 2) gydymas prednizolonu nutrauktas (mažinant laipsniškai pagal protokolo reikalavimus), 3) iki 52 savaitės nereikia jokio papildomo

Tyrimo rezultatai parodė, kad tvari remisija 52 tyrimo savaitę nustatyta 56% TCZ K1S ir 53% TCZ K2S grupėse, lyginant su 14% PBO+26 sav ($p < 0,001$, lyginant kiekvieną tocilizumabo grupę su placebo) ir 18% PBO+52 sav grupėse ($p < 0,001$, lyginant kiekvieną tocilizumabo grupę su placebo). TCZ K1S grupėje liga paūmėjo 23%, TCZ K2S grupėje 26%, PBO 26 sav grupėje - 68% ir PBO 52 sav grupėje - 49% tiriamųjų. TCZ K1S grupėje gigantinių ląstelių arterito paūmėjimo rizikos santykis (RS) buvo 0,23 (99% PI 0,11-0,46), o TCZ K2S - 0,28 (99% PI 0,12-0,66) lyginant su PBO 26 sav grupe ($p < 0,001$ abiem lyginamais atvejais). Bendra kumuliacinės prednizolono dozės mediana per 52 savaitių laikotarpį TCZ K1S grupėje buvo 1862 mg (95% PI 1582-1942) ir TCZ K2S grupėje - 1862 mg (95% PI 1568-2240), o PBO 26 sav ir PBO 52 sav atitinkamai 3296 mg (95% PI 2730-4024) ir 3818 mg (95% PI 2818-4426) ($p < 0,001$ lyginant tocilizumabą su placebo).

1 lentelė. Klinikinio tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Placebo + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 50	Placebo + 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 51	RoActemra 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 100	RoActemra 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 49
Pagrindinė vertinamoji baigtis				
Tvari remisija (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1%)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Svarbiausia papildoma vertinamoji baigtis				
Tvari remisija (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Kitos papildomos vertinamosios baigtys				
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52)	N/A	N/A	0,18; 0,82)	0,20; 1,16)
RS (99% PI)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (Recidyvavę pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,09; 0,61) 0,36 (0,13; 1,00)	0,14; 1,28) 0,67 (0,21; 2,10)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (Recidyvavę pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (Nauji pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo ¹ (Nauji pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A		
Kumuliacinė gliukokortikoido dozė (mg)				
mediana 52-ąją savaitę (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana 52-ąją savaitę (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

* p < 0,0001

** p < 0,005 (slenkstis pagrindinio ir svarbiausių papildomų pranašumo tyrimų reikšmingumui)

*** Aprašomoji p reikšmė < 0,005

**** Paūmėjimas: GLA požymių arba simptomų pasikartojimas ir (arba) ENG \geq 30 mm/val. – reikia didinti prednizolono dozę. Remisija: nėra uždegimo ir normalizuojasi CRP koncentracija. Tvari remisija: remisija nuo 12-osios iki 52-osios savaitės. Pacientai privalo laikytis protokolo apibrėžtos laipsniško prednizono dozės mažinimo schemos¹ laiko trukmės (dienomis) analizė tarp klinikinės remisijos ir pirmojo ligos paūmėjimo² p-reikšmė yra nustatyta naudojant *Van Elteren* neparametrinį duomenų analizę

§ statistinės analizės nebuvo atliktos

N/A = netalkoma

RS = rizikos santykis

PI = pasikliautinasis intervalas

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pagrindiniai tyrimo saugumo duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. GIACTA klinikinio tyrimo saugumo duomenys

	Trumpas kursas prednizolono	Ilgas kursas prednizolono	TCZ po oda kas savaitę	TCZ po oda kas 2 savaites
	N=50	N=51	N=100	N=49
Pacientai, kuriems pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, n (%)	48 (96,0)	47 (92,2)	98 (98,8)	47 (95,9)
Nepageidaujami reiškiniai 100 pacientų metų Dažnis 100 pacientų metų (95% PI)	990,8 (903,2, 1084,5)	1011,2 (923,3, 1105,3)	872,0 (813,0, 934,2)	948,0 (860,7, 1041,7)
Pacientai nutraukę dalyvavimą tyrime n (%)	6 (12,0)	5 (9,8)	15 (15,0)	9 (18,4)
Nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, n (%)	2 (4,0)	0	7 (7,0)	3 (6,1)
Pacientai patyrę rimtus nepageidaujamus reiškinius, n (%)	11 (22,0)	13 (25,5)	15 (15,0)	7 (14,3)
Pacientai patyrę infekcinius nepageidaujamus reiškinius, n (%)	2 (4,0)	6 (11,8)	7 (7,0)	2 (4,1)

GLA yra ne pirma tocilizumabo indikacija. Vaistas jau ilgai vartojamas kitoms ligoms gydyti ir jo saugumas gana gerai ištirtas. Remiantis, vaistinio preparato charakteristikų santrauka dažn tocilizumabo nepageidaujami reiškiniai yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (nosies ir gerklės infekcija), nazofaringitas (nosies ir gerklės gleivinės uždegimas), galvos skausmas, hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis) ir pakitę kepenų funkcijos rodikliai s. Sunkiausi šalutiniai reiškiniai yra sunkios infekcijos, divertikulito (žarnyno ligos) komplikacijos ir padidėjusio jautrumo (alerginės reakcijos).

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 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 – 10 balų

Tocilizumabas yra monokloninis antikūnas, konkurencinis interleukino-6 (IL-6) receptorių inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu gigantinių ląstelių arteritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Tocilizumabo veiksmingumas įvertintas vieno klinikinio tyrimo metu, kur jis buvo lygintas su placebo. Gigantinių ląstelių arteritui gydyti gali būti vartojami ir kiti imunosupresantai. Koks tocilizumabo palyginamasis efektyvumas nežinoma. Todėl manoma, kad tocilizumabas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda (6 balai).

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>Recommendation</p> <p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that tocilizumab be reimbursed for the treatment of giant cell arteritis (GCA) in adult patients, if the following criteria and conditions are met:</p> <p>Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • At initiation of therapy, or with relapse, patients should be receiving prednisone. • Duration of therapy with tocilizumab should be limited to 52 weeks per treatment course. <p>Conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients should be under the care of a physician with experience in the diagnosis and management of GCA. • A reduction in price. <p>https://www.cadth.ca/tocilizumab-29</p>
SMC (Škotija)	<p>Tocilizumab (RoActemra®) is accepted for restricted use within NHSScotland. Indication under review: the treatment of Giant Cell Arteritis (GCA) in adult patients</p> <p>SMC restriction: treatment with tocilizumab is subject to a 12 month clinical stopping rule.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of tocilizumab. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-smc2014/</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Apie tocilizumabo naudą gydant gigantinių ląstelių arterito gydymui informacijos nėra</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/en/home-page?portal=r_1455081</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Tocilizumab, when used with a tapering course of glucocorticoids (and when used alone after glucocorticoids), is recommended as an option for treating giant cell arteritis in adults, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • they have relapsing or refractory disease • they have not already had tocilizumab • tocilizumab is stopped after 1 year of uninterrupted treatment at most and • the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme. <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta518/chapter/1-Recommendations</p>
TLV (Švedija)	<p>Apie tocilizumabo terapinę naudą gydanr gigantinių ląstelių arteritą informacijos nėra.</p> <p>https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=tocilizumab&submitButton=S%C3%B6k</p>
iQwig (Vokietija)	<p>Apie tocilizumabo terapinę naudą gydant gigantinių ląstelių arteritą informacijos nėra.</p>

	https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=Tocilizumab&date_from=&date_to=
--	---

Viršinininkas



Gintautas Barcys