



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

2018-06-04

Nr. (118)AR-
1635



2018-02-15

Nr. (1.2.10.3-25)
10-1311

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

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO KEVZARA
(SARILUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

KEVZARA (sarilumabas), injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje; 150 mg, 200 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Kevzara derinyje su metotreksatu (MTX) skirtas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui (RA) suaugusiems pacientams, kurių atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LEMVR) buvo nepakankamas ar pacientai gydymo netoleravo. *Kevzara* gali būti vartojamas vienas, jei netoleruojamas MTX, arba kai gydymas MTX netinka.

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

Reumatoidinis artritas (M05, M06).

1.4. Siūlomi apribojimai

Jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) alfa inhibitoriumi buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC14.

Veikimo mechanizmas

Sarilumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas (IgG1 potipio), kuris specifiniu būdu susijungia su tirpiaisiais ir su membrana susijungusiais IL-6 receptoriais (IL-6R) ir slopina IL-6 perduodamus signalus, į kuriuos įtraukiamas visur esantis signalą keičiantis glikoproteinas 130 (gp130) ir signalo keitėjas bei transkripcijos-3 aktyvatorius (SKTA-3).

IL-6 yra plejotropinis citokinas, kuris stimuliuoja skirtingo pobūdžio ląstelių atsaką: proliferaciją, diferenciaciją, išgyvenamumą ir apoptozę. Taip pat jis gali aktyvuoti hepatocitus, kad jie išlaisvintų ūminės fazės baltymus, įskaitant C reaktyvųjį baltymą (CRP) ir serumo amiloidą A. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, sinoviniame skystyje yra nustatoma padidėjusi IL-6 koncentracija. IL-6 atlieka svarbų vaidmenį tiek patologinio uždegimo, tiek sąnarių destruktijos procese – o šie procesai yra RA skiriamieji požymiai. IL-6 dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose: T ląstelių, B ląstelių, monocitų ir osteoklastų migravime ir aktyvavime, dėl kurių pacientams su RA kyla sisteminis uždegimas, sinovinis uždegimas ir kaulų erozija.

Dozavimas

Rekomenduojama Kevzara dozė yra 200 mg kartą per 2 savaites leidžiant kaip poodinę injekciją. Pasireiškus neutropenijai, trombocitopenijai ir padidėjus kepenų fermentų koncentracijai, rekomenduojama sumažinti dozę nuo 200 mg iki 150 mg skiriant kartą per 2 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 □
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 patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Sarilumabas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Šiuo metu RA gydyti yra kompensuojamas (perkamas centralizuotai) tocilizumabas.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **MOBILITY (2015).** Genovese MC et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate Results of a Phase III Study. *Arthritis & Rheumatology* 2015; 67(6): 1424–1437.
- **TARGET (2017).** Fleischmann R et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & Rheumatology* 2017 69(2): 277–290.
- **MONARCH (2017)** Burmester GR et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:840–847.

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**		
MOBILITY	1			1			1	3
TARGET	1			1			1	3
MONARCH	1			1			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• **MOBILITY**

Tyrimas skirtas įvertinti sarilumabo efektyvumą ir saugumą skiriant derinyje su MTX pacientams su aktyviu vidutinio sunkumo ir sunkiu reumatoidiniu artritu, kuriems prieš tai nepasiektas klinikinis atsakas skiriant MTX. Tyrime dalyvavo 18-75 metų pacientai, kurie atitiko atrankos kriterijus: patinusių sąnarių skaičius ≥ 6 , jautrių sąnarių skaičius ≥ 8 ; C reaktyvus baltymas $\geq 0,6$ mg/dL, ligos trukmė ≥ 3 mėn., gydymas MTX mažiausiai 12 sav. stabilia doze (10-25 mg/sav.) ≥ 6 sav. iki klinikinio tyrimo pradžios, mažiausiai viena rentgeno tyrimu nustatyta kaulų erozija ar teigiami anti-CCP antikūnai ar teigiamas reumatoidinio faktoriaus serologinis tyrimas.

Pacientai santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į tris grupes: sarilumabo 150 mg (n=400), sarilumabo 200 mg (n=399) ir placebo (n=398). Kartu tiriamiesiems buvo skiriama MTX.

Prieš dalyvaujant tyrime biologinių LEMV sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse buvo gavę atitinkamai 20,5 %, 19,5 % ir 20,6 % pacientų. Tačiau nėra nurodyta kokie tiksliai biologiniai LEMV buvo skirti.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: pacientų, kurie pasiekė ACR20 atsaką 24 savaitę, dalis

ir HAQ-DI pokyčiai 16 savaitę lyginant su pradiniu lygmeniu, van der Heijde modifikuotos Bendrosios Sharp skalės (mBSS) vertinimo pokyčiai 52 savaitę lyginant su pradiniu lygmeniu. ACR20 atsakas po 24 sav. sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė 58%, 66,4% ir 33,4% pacientų ($p < 0,0001$). HAQ-DI pokyčiai po 16 savaičių sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupės atitinkamai buvo -0,53, -0,55 ir -0,29 ($p < 0,0001$). Pokyčiai mBSS skalėje po 52 sav. sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupės buvo atitinkamai 0,9; 0,25 ir 2,78 ($p < 0,0001$).

Komentaras: MOBILITY tyrime nėra duomenų apie sarilumabo efektyvumą ir saugumą pogrupiui, kuriam prašoma kompensuoti vaisto – t.y. skiriant pacientams kai gydymas vienu ar daugiau tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) alfa inhibitoriumi buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

• TARGET

Tai III fazės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti sarilumabo derinio su metotreksatu efektyvumą ir saugumą pacientams, sergantiems aktyviu vidutinio sunkumo ir sunkiu reumatoidiniu artritu, kuriems ankstesnis gydymas bent vienu TNF alfa inhibitoriumi buvo neefektyvus arba jie jo netoleravo.

Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 18 m. pacientai su aktyvia ligos eiga, patinusių sąnarių skaičius ≥ 6 , jautrių sąnarių skaičius ≥ 8 , C reaktyvus baltymas ≥ 8 mg/L, ligos trukmė ≥ 6 mėn. Pacientai turėjo vartoti geriamą LEMVR mažiausiai 12 sav., ir stabili dozė turėjo būti mažiausiai 6 sav. iki tyrimo. Pacientai santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į 3 grupes: sarilumabo 150 mg ($n=181$), sarilumabo 200 mg ($n=184$) ir placebo ($n=181$). Kartu taip pat buvo vartojama įprasto LEMVR.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie pasiekė ACR20 atsaką 24 savaitę, dalis ir HAQ-DI skalės rodiklių pokyčiai 12 savaitę lyginant su pradiniu lygmeniu.

Sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse atitinkamai prieš tyrimą buvo vartoti LEMVR: metotreksatas (85,1 %, 84,8 % ir 87,3 %), leflunomidis (9,4 %, 9,8 % ir 9,4 %), sulfasalazinas (6,6%, 8,2% ir 2,8%), hidrochlorokvinas (7,7 %, 7,1% ir 5,5 %). Prieš tyrimą vieną TNF inhibitorių sarilumabob 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse vartojo atitinkamai 79,4 %, 76,5% ir 74,6% pacientų. Daugiau nei vieną TNF inhibitorių vartojo sarilumabob 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse atitinkamai 20,6 %, 23,5 % ir 25,4 % pacientų.

ACR20 atsakas po 24 sav. sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 55,8%, 60,9% ir 33,7% pacientų, $p < 0,0001$. Sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupės HAQ-DI pokyčiai po 12 savaičių atitinkamai buvo -0,46 ($p=0,0007$), -0,47 ($p=0,0004$) ir -0,26.

• MONARCH

Tai randomizuotas, III fazės, dvigubai aklas klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti sarilumabo monoterapijos efektyvumą ir saugumą su monoterapija adalimumabu pacientams sergantiems aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems prieš tai skirtas MTX buvo neveiksmingas arba jie jo netoleravo.

Pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: sarilumabo 200 mg ($n=184$) ir adalimumabo 40 mg ($n=185$). Prieš tyrimą, sarilumabo ir adalimumabo grupėse pacientai atitinkamai buvo vartoję kitų nei metotreksatas LEMVR: sulfasalazino (32,1% ir 23,8 %), leflunomido (22,8 % ir 24,3 %) ir hidrochlorokvino (22,3 % ir 23,2 %).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ligos aktyvumo pagal ligos aktyvumo indeksą DAS28-ESR (angl. *28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate*) pokytis po 24 sav.

DAS28-ESR pokytis po 24 sav. sarilumabo ir adalimumabo grupėse buvo atitinkamai -3,28 ir -2,2 ($p < 0,0001$). Sarilumabu gydytiems pacientams atsako dažnis vertinant pagal ACR 20/50/70 skalę buvo 71,7%/ 45,7%/ 23,4%, palyginus su adalimumabo grupe, kurioje šis atsakas buvo 58,4%/ 29,7%/ 11,9%, skirtumas visais atvejais buvo statistiškai reikšmingai didesnis sarilumabo grupėje, $p \leq 0,0074$.

MONARCH tyrime nėra duomenų apie sarilumabo efektyvumą ir saugumą pogrupiui, kuriam prašoma kompensuoti vaisto – t.y. skiriant pacientams kai gydymas vienu ar daugiau tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) alfa inhibitoriumi buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant *Kezvara* klinikinių tyrimų metu, buvo neutropenija, ALT padidėjimas, paraudimas injekcijos vietoje, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir šlapimo takų infekcijos.

• MOBILITY

Dažniausia su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija buvo infekcijos. Sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupės sunkių infekcijų dažnis atitinkamai buvo 2,6 %, 4 % ir 2,3 %. Alanininės transaminazės koncentracijos padidėjimas daugiau nei 3 kartus Sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupės pasireiškė atitinkamai 9,5 %, 8 % ir 2,1 % pacientų. Neutrofilų lygis $< 0,5 - 1 \times 10^9/l$ sarilumabo 150 mg ir 200 mg grupėse buvo stebėtas atitinkamai 5,1% ir 7,8 % atvejų. Placebo grupėje neutrofilų sumažėjimas nepasireiškė.

• TARGET

Rimtos nepageidaujamos reakcijos sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė 3,3 %, 5,4 % ir 3,3 % pacientų, iš kurių gydymas buvo nutrauktas atitinkamai 7,7 %, 9,2 % ir 4,4 % pacientų. Dažniausiai rimtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė sarilumabo 200 mg grupėje: sumažėjęs neutrofilų kiekis, padidėjusi transaminazių koncentracija ir kardiovaskuliniai reiškiniai. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos visose tiriamųjų grupėse buvo infekcijos, sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė 22,1 %, 30,4 % ir 26,5 %. Neutropenija sarilumabo 150 mg, 200 mg ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė 12,7 %, 12,5 % ir 1,1 %.

• MONARCH

Nepageidaujamos reakcijos sarilumabo ir adalimumabo grupėse pasireiškė atitinkamai 64,1 % ir 63,6 % pacientų. Sarilumabo grupėje dažiausios nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija ir injekcijos vietos reakcijos. Adalimumabo grupėje dažniausiai pasireiškė galvos skausmas ir reumatoidinio artrito eigos pablogėjimas. Neutropenija sarilumabo ir adalimumabo grupėse atitinkamai pasireiškė 0,5 % ir 13,6 % pacientų. Tačiau infekcijų dažnis abejose grupėse buvo panašus..

• 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: 9 balai

Sarilumabas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Šiuo metu RA gydyti yra kompensuojamas (perkamas centralizuotai) tocilizumabas.

Sarilumabas derinyje su metotreksatu (MTX) skirtas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui (RA) suaugusiems pacientams, kurių atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LEMVR) buvo nepakankamas ar pacientai gydymo netoleravo. Sarilumabas gali būti vartojamas vienas, jei netoleruojamas MTX, arba kai gydymas MTX netinka.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti sarilumabą pacientams, kuriems ankstesnis gydymas vienu ar daugiau TNF alfa inhibitoriumi buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Remiantis Pareiškėjo pateikto klinikinio tyrimo TARGET rezultatais, pacientų, kuriems klinikinio atsako negauta į gydymą vienu ar keliais TNF- α antagonistais arba jie jų netoleravo, gydymas sarilumabu 200 mg arba sarilumabu 150 mg + LEMVR 24 savaitę lėmė statistiškai reikšmingai aukštesnius ACR20, ACR50 ir ACR70 atsako dažnius, palyginus su placebo gavusių pacientų rezultatais.

Pateiktuose tyrimuose MOBILITY ir MONARCH nėra duomenų apie sarilumabo efektyvumą ir saugumą pogrupiui, kuriam prašoma kompensuoti vaisto – t.y. skiriant pacientams, kuriems gydymas vienu ar daugiau TNF alfa inhibitoriumi buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Šiuo metu ligai gydyti perkama tos pačios grupės vaisto tocilizumabo (RoActemra). Sarilumabas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas ir kuris suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>Recommendation: The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that sarilumab be reimbursed for the treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to one or more biologic or nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD), as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) or another non-biologic DMARD, if the following conditions are met:</p> <p>Conditions:</p>
-------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Reimburse in a similar manner to other biologics for the treatment of moderately to severely active RA. - The drug plan cost of treatment with sarilumab should not exceed the drug plan cost of treatment with the least costly alternative biologic. <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0503_complete_Kevzara-Apr-20-17.pdf</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Significant clinical interest but no clinical benefit demonstrated in the treatment of rheumatoid arthritis failed one or more disease.</p> <p>KEVZARA has not been compared to the 3rd line available alternatives, including other anti-IL6 (tocilizumab), abatacept or rituximab.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-04/kevzara_syntehse_ct16468.pdf</p>
SMC (Škotija)	<p>Sarilumab (Kevzara[®]) is accepted for restricted use within NHS Scotland.</p> <p>SMC restriction: in patients with severe disease (a disease activity score [DAS28] greater than 5.1) that has not responded to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs. In patients with severe disease inadequately controlled by a TNF antagonist, it may be used in patients ineligible to receive rituximab.</p> <p>Sarilumab would provide another treatment option for patients with severe rheumatoid arthritis.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sarilumab-kevzara-fullsubmission-131418/</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Recommendations:</p> <p>1.1 Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> - disease is severe (a disease activity score [DAS28] of more than 5.1) and - the company provides sarilumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.2 Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and they cannot have rituximab and - the company provides sarilumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.3 Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to rituximab and at least 1 biological DMARD, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and - the company provides sarilumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.4 Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria in sections 1.1 and 1.2 are met.</p> <p>1.5 Continue treatment only if there is a moderate response measured using European League Against Rheumatism (EULAR) criteria at 6 months after starting therapy. After an initial response within 6 months, withdraw treatment if at least a moderate EULAR response is not maintained.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta485/chapter/1-Recommendations</p>

<p>TLV (Svedija)</p>	<p>TLV estimates that the most relevant comparative option is RoActemra, also an IL-6 inhibitor of rheumatoid arthritis, but that TNF inhibitors are also relevant comparative alternatives. Based on indirect comparisons, TLV estimates that Kevzara has a comparable effect with RoAtemra and with TNF inhibitors in combination therapy. The company has come up with a cost minimization analysis comparing Kevzara with RoActemra. The annual treatment cost for Kevzara is approximately SEK 107,000 and for RoActemra SEK 141,000.</p> <p>The company has not shown that Kevzara has a reasonable cost in relation to TNF inhibitors. TLV has therefore decided that Kevzara is only subsidized for patients treated with TNF inhibitors or where this is not appropriate.</p> <p>https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2017-11-30-kevezara-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html</p>																
<p>IQWIG (Vokietija)</p>	<p>Tabelle 3: Sarilumab - Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="470 694 582 750">Fragestellung</th> <th data-bbox="582 694 853 750">Indikation</th> <th data-bbox="853 694 1212 750">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th data-bbox="1212 694 1508 750">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="470 750 582 1075">1</td> <td data-bbox="582 750 853 1075">Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs^c, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="853 750 1212 1075">alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie</td> <td data-bbox="1212 750 1508 1075">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1075 582 1545">2</td> <td data-bbox="582 1075 853 1545">bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist^d</td> <td data-bbox="853 1075 1212 1545">bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit</td> <td data-bbox="1212 1075 1508 1545"> <p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen </td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1545 582 1993">3</td> <td data-bbox="582 1545 853 1993">Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="853 1545 1212 1993">Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</td> <td data-bbox="1212 1545 1508 1993">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt	2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen 	3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens														
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt														
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen 														
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt														

mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. Creaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes DMARD; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

file:///C:/Users/jgulbinovic/Downloads/A17-

39 Sarilumab Kurzfassung Nutzenbewertung-35a-SGB-V V1-0.pdf

Viršininkas



Gintautas Barcys

