



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-02-22 Nr. 11.21/AR-591

Kopija:
UAB „Johnson & Johnson“
lt@its.jnj.com

2018-12-21 Nr. SD-376

DĖL VAISTINIO PREPARATO TREMFYA (GUSELKUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Johnson & Johnson” (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato Tremfya (guselkumabo) terapinės vertės (TLK-10-AM kodas L40.0) pervertinimo.

Pirminės paraiškos metu buvo vertinamas Pareiškėjo pateiktas dvigubai aklas, paralelinių grupių, 3 fazės klinikinis tyrimas NAVIGATE, kuriame dalyvavo vidutine ar sunkia plokšteline psoriaze sergantys pacientai, kuriems nebuvo pakankamo atsako vartojant ustekinumabą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo apsilankymų po atsitiktinio suskirstymo į grupes skaičius tarp 28-osios ir 40-osios savaičių, kurių metu pacientai buvo pasiekę TGI balą 0/1 ir jiems buvo pasireiškęs antro laipsnio ar didesnis pagerėjimas. Tarp 28-40 tyrimo savaičių, tokių pacientų guselkumabo ir ustekinumabo grupėse buvo 1,5 ir 0,7 ($p < 0,001$), atitinkamai. Taip buvo pateiktas 3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas placebo ir aktyvia kontrole kontroliuojamas klinikinis tyrimas VOYAGE 1. Tyrimo tikslas buvo palyginti guselkinumabo, adalimumabo ir placebo efektyvumą ir saugumą, skiriant pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: pacientų dalis, kuriai pasireiškė atsakas įvertintas TBI 0/1 bei 90% ar didesnis pagerėjimas vertinant pagal PASI nuo pradinio lygio 16 savaitę, guselkumabo grupėje, lyginant su placebo. Lyginant guselkinumabą su adalimumabu, guselkinumabo grupėje didesnei pacientų daliai nustatytas atsakas (85,1 % ir 65,9 % pagal TBI 0/1; 73,3 % ir 49,7 % pagal PASI90, atitinkamai).

Antrinio vertinimo metu Pareiškėjas kreipėsi į Tarnybą dėl terapinės vertės pervertinimo ir pateikė šiuos priedus:

1. LSMU ir VU atstovaujančių dermatologų patarimojo susirinkimo, vykusio 2018 m. gruodžio 17 d. protokolas „Dėl vaistinio preparato guselkumabo (Tremfya), siūlomo įrašyti į kompensavimo sąrašus naujoviškumo ir terapinės indikacijos bei vietos psoriazės gydymo apraše“.

2. Reich K et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomizes withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-31.

3. Aprašas „Dėl psoriazės gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apniokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašas“.

4. Jaehwan Kim, James G. Krueger. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 33 (2015) 13-23. *Ši medžiaga yra apie psoriazės bendrą išsivystymo mechanizmą ir nėra tinkama terapinei vertei nustatyti.*

5. Lluís Puig (2017): The role of IL 23 in the treatment of psoriasis., *Expert Review of Clinical Immunology*, DOI: 10.1080/1744666X.2017.1292137. *Ši medžiaga yra apie psoriazės bendrą išsivystymo mechanizmą ir nėra tinkama terapinei vertei nustatyti.*

6. Blauvelt A et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis:

Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J. Am Acad Dermatol. 2017;76(3):405-17. *Ši medžiaga išnagrinėta pirminio vertinimo metu.*

7. Griffiths C. E. M. et al. Long-term efficacy of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results from the Phase 3 VOYAGE 1 trial through two years. J Drugs Dermatol. 2018; 17(8):826-832. *Ši medžiaga išnagrinėta pirminio vertinimo metu.*

8. Santrauka: Langley RG et al. – *duomenys iš nerecenzuojamų šaltinių nevertinami.*

9. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Guselkumab 100 mg solution for injection (Tremfya) SMC No 1340/18. *Ši medžiaga išnagrinėta pirminio vertinimo metu.*

10. NICE. Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA521). *Ši medžiaga išnagrinėta pirminio vertinimo metu.*

Guselkumabas priklauso interleukinų inhibitorių grupei, todėl jo farmakodinaminis poveikis nesiskiria nuo kitų interleukinų inhibitorių (pvz., ustekinumabo, kuris jau yra kompensuojamas). Guselkumabui priskiriamas toks pats ATC kodas (L04AC16) kaip jau kompensuojamiems vaistiniams preparatams, todėl vaisto naujoviškumo vertinimas nesikeičia (3 balai).

VOYAGE 2

3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo ir aktyviu gydymu kontroliuojamas kliniškinis tyrimas, kuriuo Pareiškėjas grindžia siūlomą skyrimo sąlygą: „ilgiau nei 6 mėnesius užsitęsusiai sunkios formos psoriazei (PASI rodiklis > 15) gydyti, kai standartinis sisteminis gydymas yra neveiksmingi ar šis gydymas nėra toleruojamas“. Šiame tyrime guselkumabas (G) buvo lygintas su adalimumabu (A) arba placebo (P). Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze, gydyti sisteminėmis terapijomis ar fototerapijomis. Šiame kliniškiame tyrime vidutinio sunkumo ar sunki psoriazė apibrėžta: kai daugiau nei 6 mėn. psoriazės pažeisto kūno paviršiaus plotas (KPP) yra ≥ 3 (nešvarus) ar psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PASI) ≥ 12 , ar pažeistas KPP yra $\geq 10\%$.


Pacientai randomizuoti į tris tiriamąsias grupes santykiu 2:1:1: 496 pacientai G grupėje, 248 – P bei 248 pacientai A grupėje. Placebo grupės pacientams nuo 12 savaitės pradėtas skirti guselkumabas. Prieš įtraukimą į klinikinį tyrimą, anksčiau pacientai gydyti vietiniais vaistais (~96% visų pacientų), fototerapija (~56% visų pacientų), tradiciniu sisteminėmis gydymu (~64% visų pacientai) ir/arba biologiniais preparatais (~21% visų pacientų).

Po 16 sav. atliktas rezultatų įvertinimas: G grupėje gautas geresnis PASI90 rodiklis nei P grupėje (70% vs. 2,4%, $p < 0,001$). Taip pat, tyrėjo bendrasis „švarios ar beveik švarios“ odos įvertinimas buvo palankesnis G grupėje nei P (84% vs. 8,5%, $p < 0,001$). Atliktoje pogrupių analizėje, išskirstant pacientus pagal ankstesnį gydymą, guselkumabas buvo pranašesnis nei placebo (84,1% vs. 8,5%, 95% PI [70,6-80,6], atitinkamai).

Po 16 sav. atliktas rezultatų įvertinimas: G grupėje gautas geresnis PASI90 rodiklis nei A grupėje (70% vs. 47%, $p < 0,001$). Taip pat, tyrėjo bendrasis „švarios ar beveik švarios“ odos (0-1) įvertinimas buvo palankesnis G grupėje nei A (84% vs. 68%, $p < 0,001$). PASI75 rodiklis buvo geresnis G grupėje nei A (86% vs. 68%, $p < 0,001$). Statistiškai reikšmingo skirtumo, atliekant bendrąjį tyrėjo „švarios“ odos (0) vertinimą tarp grupių bei pagal PASI100 nebuvo. Atliktoje pogrupių analizėje, išskirstant pacientus pagal ankstesnį gydymą, guselkumabas buvo pranašesnis nei adalimumabas (84,2% vs. 61,7%, 95% PI [15,7-29,4], atitinkamai).

Tarnyba pažymi, kad teikiama medžiaga vaistinio preparato terapinės vertės nustatymui turėtų būti atrinkta bei apibendrinta. Kliniškinis tyrimas VOYAGE 2 parodė, kad guselkumabas buvo pranašesnis pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze, bei pagrindžia numatytą skyrimo sąlygą „ilgiau nei 6 mėnesius užsitęsusiai sunkios formos psoriazei (PASI rodiklis > 15) gydyti, kai standartinis sisteminis gydymas yra neveiksmingi ar šis gydymas nėra toleruojamas“. Atsižvelgta į pirminio vertinimo metu pateiktą medžiagą (kliniškinis tyrimas NAVIGATE parodė guselkumabo pranašumą prieš ustekinumabą). Taigi šis vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu. Nustatoma vaistinio preparato terapinė vertė 10 balų (3+7).

Viršinininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršinininko funkcijas

 Žydrūnas Martinėnas