

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
 prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2019 m. liepos
 įsakymo Nr.(1.4)1A–...
 5 priedas

STANDARTIZUOTA FORMA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ POZICIJAI PATEIKTI	
Organizacijos pavadinimas	Lietuvos gastroenterologų draugija
Organizacijos teisinė forma	Visuomeninė organizacija
Formą užpildžiusio asmens kontaktai	Gediminas Kiudelis: e paštas: info@gastroenterologija.lt; gediminas.kiudelis@kaunoklinikos.lt
Vaistinio preparato pavadinimas (sugalvotas pavadinimas ir farmacinė forma)	Ustekinumabas (Stelara) Ustekinumabas 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte; Ustekinumabas 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui.
Indikacija (kokiai ligai ar būklei gydyti skirtas vaistas)	Stelara yra skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar gydymą biologiniais vaistiniais preparatais, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.
Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas	Stelara yra skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.
Klausimyno pateikimo data	2020-07-09
Ar rengiant šį atsakymą jums teikė pagalbą asmenys, kurie nepriklauso jūsų organizacijai? Prašome nurodyti visus asmenis, kurie padėjo parengti informaciją ir užpildyti šią formą.	
Dokumentą rengė LGD valdyba	
Kokios šiuo metu yra prieinamos gydymo galimybės indikacijai, kuriai ketinamas skirti vaistinis preparatas (įskaitant ir nemedikamentines priemones)? Prašome pažymėti, koks yra dominuojantis gydymo pasirinkimas ir kokiam gydymui yra teikiama pirmenybė? Paaiškinkite kodėl.	
Po neefektyvaus gydymo įprastine Lietuvoje galima skirti TNF α inhibitorius (pagal Tvarkos aprašą).	
Ar šiuo metu galioja kokios nors gydymo gairės ar yra rengiamos naujos, kuriose jau yra ar bus minimas analizuojamas vaistinis preparatas, ir kurios gali daryti įtaką analizuojamo vaisto skyrimo sąlygai? Jei galite, pateikite nuorodas į vertinamuju vaistiniu preparatu gydomos ligos gydymo gaires	
Ustekinumabo indikacija opiniam kolitui EVA registruota 2019 m. rugsėjo mėn. ECCO (Europos Krono ligos ir opinio kolito organizacijos) gairės opiniam kolitui buvo atnaujintos 2017 m. Į šias gaires Ustekinumabas nėra įtrauktas, nes tuo metu dar nebuvo registruotas (1). Naujausios yra Britų gastroenterologijos draugijos rekomendacijos (2020), jose yra aprašyti Ustekinumabo klinikiniai tyrimai, atlikti opiniu kolito gydymui (2). Tačiau šių gairių sudarymo metu Ustekinumabas taip pat dar nebuvo registruotas ir konkreči rekomendacija nėra suformuota (nurodoma, kad Ustekinumabao saugumas opiniam kolitui yra toks pat kaip ir Krono ligai).	

<p>Jei šis vaistinis preparatas bus kompensuojamas, kokius kitus (ar kitą) vaistinius (-į) preparatus (-ą) jis pakeis, jei bus skiriamas pagal siūlomą indikaciją ir pasiūlytą apribojimą?</p>
<p>Jei Ustekinumabas būtų kompensuojamas, jis pakeistų dalį skiriamų TNFα inhibitorių (1/3). Gydytas ustekinumabu papildytą biologine terapija dar negydytų (po įprastinio gydymo) pacientų gydymo alternatyvas. Šiuo metu kompensuojami TNFα inhibitoriai kai kurioms pacientų grupėms yra ženkliai mažiau saugūs ar efektyvūs (tuberkuliozės rizika, psoriazė, hepatitas, stazinis širdies nepakankamumas, demielinizuojanti liga ir kt.). Tai buvo aptarta ir užprotokoluota Lietuvos sveikatos mokslų universitetą ir Vilniaus universitetą atstovaujančių gydytojų gastroenterologų patariamajame susitikime, vykusiame 2019 m. gegužės 30 d. (3).</p>
<p>Ar VVKT vertinamas vaistinis preparatas nurodytai indikacijai gali būti vertinamas kaip pranašesnis nei jau dabar skiriamas gydymas? Jei taip, kodėl?</p>
<p>Taip. Randomizuotas, daugiacentris placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas tyrimas UNIFI buvo atliktas vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu sergantiems pacientams, gydymą ustekinumabu lyginant su placebo, kuriame gauti rezultatai pateikiami dviem iš anksto suplanuotiems pogrupiams (po neefektyvios įprastinės terapijos ir po gydymo biologine terapija) (4,5). Toks tyrimo dizainas yra priimtinas registruojant imunoterapijos preparatus. Ustekinumabo pranašumas lyginant su kitais Lietuvoje skiriamais imunopreparatais po įprastinės terapijos yra įrodytas atlikus netiesioginį palyginimą, naudojant Bajeso tinklinės metaanalizės metodą (metaanalizė publikuota Welty M. et al. 2020). Šios metaanalizės duomenimis ustekinumabas yra pranašesnis už visus kitus gydymo būdus, skiriant jį po įprastinės terapijos (po vienerių metų abiem ustekinumabo dozėmis gydyti pacientai turėjo didžiausias atsako į gydymą, klinikinės remisijos ir endoskopinės ligos remisijos tikimybes). Sekantis geriausias galimas gydymas metanalizės duomenimis šiam pacientų pogrupiui būtų vedolizumabas. Pranašumo skirtumas kitam pacientų pogrupiui, po neefektyvaus gydymo biologine terapija, metanalizėje nebuvo toks akivaizdus (6).</p>
<p>Prašome apibūdinti, kaip siūlomas vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje (pavyzdžiui, apibūdinkite vieną ar kelias (kiek galite) kliniškes situacijas, kuriose skirti analizuojamą vaistą būtų labai tikslinga ar labiau naudinga nei dabar skiriamą gydymą).</p>
<p>Ustekinumabas būtų skiriamas kai neveiksmingi ar netoleruojami imunomodulatoriai arba steroidai, taip pat kai išsivysto priklausomybė nuo steroidų, t.y. nepavyksta sumažinti jų dozės mažiau nei 20 mg/d. Vaistas taip pat naudingas kai neveiksmingi anti-TNF arba yra didelė jų pašalinio poveikio rizika dėl imunosupresijos: pacientams turintiems užsikrėtimo TB rizikos veiksnių bei vyresniems nei 65m amžiaus asmenims. Vaistas būtų ypač naudingas, kai pacientai kartu serga ir sunkios- vidutinės formos žvyneline, tokiu atveju, būtų veiksmingas abiejų ligų gydymui.</p>
<p>Ar yra papildomos informacijos kuri gali būti svarbi šio vaisto vartojimui Lietuvoje (pavyzdžiui, gal šio vaisto saugumui ar/ir efektyvumui stebėti reikia specifinių tyrimų, kurie nėra plačiai atliekami Lietuvoje ar kita) ir į ką derėtų atkreipti dėmesį?</p>
<p>Vaistas registruotas 2009 m. ir seniai skiriamas Lietuvoje psoriazei, psoriatiniam artritui bei Krono ligai gydyti. Vaistas yra saugus ir efektyvus, jokios papildomos informacijos nereikia.</p>
<p>Paaiškinkite, kaip vertinamas vaistas padėtų pagerinti pacientų, kurie iki šiol negavo pakankamo, efektyvaus gydymo, būklę.</p>
<p>Opinis kolitas yra lėtinė uždegiminė liga, kuri dažnai atsinaujina, t.y. remisijos epizodus keičia paūmėjimai. Apie 70% pacientų patiria ligos paūmėjimas kas kelis mėnesius. Vidutinė ir sunki ligos forma gali komplikuotis žarnos prakiurimu, toksiniu išsiplėtimu ar grėsmingu kraujavimu ir baigtis storosios žarnos pašalinimo operacija – kolektomija. Pacientai, kuriems pavyksta pasiekti ir išlaikyti klinikinę, endoskopinę ir histologinę remisiją, ateityje turi mažesnę ligos atsinaujinimo tikimybę, t.y nepriklausomas prognostinis faktorius taip pat jiems mažesnę storosios žarnos vėžio išsivystymo rizika. Netiesioginės metaanalizės būdu yra įrodyta, kad gydymas ustekinumabu lyginant su kitais preparatais, turi didesnę tikimybę pasiekti atsaką, klinikinę ir endoskopinę</p>

<p>remisiją pacientams po neefktyvaus įprastinio gydymo (6). Tai yra tiesioginė nauda pacientui. Didesnis medikamentinio gydymo pasirinkimas, ypač pacientams, kuriems įprastinio gydymo metu išsivystė gliukokortikoidams atspari ar nuo gliukokortikoidų priklausoma liga, pagerina vidutinio sunkumo ir sunkiu OK sergančių prognozę, suteikdama alternatyvą kolektomijai. Pacientai, gydomi ustekinumabu ne tik pasiekia geresnius gydymo rezultatus, bet ir rečiau patiria sunkias infekcijas. UNIFI tyrimo metu nebuvo registruotas nei vienas aktyvios tuberkuliozės atvejis, kuriam būtų reikėję skirti antituberkuliozinį gydymą (4). Šie duomenys pasitvirtina ir kitose registruotose vaisto indikacijose, kuriose gydymas lyginamas su TNFα inhibitoriais (gydant adalimumabu sunkios infekcijos pasireiškia 2,4 karto dažniau, o gydant infliksimabu – 3 kartus dažniau, pagal duomenis registruotus Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR)) (7,8).</p> <p>Gydant TNFα inhibitoriais susiduriama su greitu atsako į gydymą praradimu, įvykstančiu dėl atsirandančio imunogeniško (autoantikūnų prieš vaistą). Šios problemos nėra skiriant ustekinumabą. Ilgalaikio UNIFI tyrimo stebėjimo fazėje LTE, biologine terapija negydytas pacientų pogrupis, kuris tęsė ustekinumabą kas 12 sav. ar 8 sav., 92 sav., išlaikė simptominę remisiją atitinkamai 72,7% ir 73,6% ir dalinę Mayo remisiją atitinkamai 74,4,0% ir 70,1% pacientų (5). Kasdienėje praktikoje tai yra labai svarbus, nes su sekančia gydymo eile efektyvumas mažėja.</p> <p>Be to, pacientams gydytiems ustekinumabu tyrime UNIFI ir pasiekusiems klinikinę remisiją, pavyko nutraukti gliukokortikoidus net 97% (5).</p>
<p>Ligos paplitimas: jei žinote, prašome pateikti skaičių pacientų, kuriems Lietuvoje galėtų būti skiriamas gydymas nagrinėjamu vaistu.</p>
<p>Lietuvoje opinis kolitas paplitęs 3 kartus dažniau nei Krono liga, atitinkamai santykiu 3:1, Lietuvoje registruojama 8,27 naujų OK atvejų 100 000 gyventojų, t.y. apie 223 atvejai per metus. Prospektyvaus epidemiologinio tyrimo EPICOM, duomenimis penkerių metų laikotarpyje po opinio kolito diagnozės patvirtinimo, biologinė terapija reikalinga 8 - 11% naujų pacientų tyrime, dalyvavo ir Lietuva), t.y. apie 17-24 pacientams per metus. Numatomas Opinio kolito pacientų skaičius po neveiksmingo įprastinio gydymo būtų – 10-15 pac. (9,10).</p>
<p>Kokios klinikinių tyrimų baigtys yra svarbios vertinant šio vaisto efektyvumą? Kodėl?</p>
<p>Rekomenduojama pagrindinė indukcinio gydymo vertinamoji baigtis – klinikinis atsakas. Kinikinis atsakas į gydymą vertinamas 6 arba 8 savaitę, apibrėžiamas kaip rodiklio pagal Mayo skalę sumažėjimas > 3 balais ir bent 30 % nuo pradinio lygmens, taip pat bent 1 balu sumažėjęs kraujavimas iš tiesiosios žarnos skalės rodmuo arba nustatomas absoliutus kraujavimo iš tiesiosios žarnos balas 0 arba 1. Kliniškai svarbu gauti kuo greitesnį atsaką į gydymą. Atsaką į gydymą rekomenduojama įvertinti ir endoskopiniui metodu pagal Mayo skalę (nuo 0 iki 3), bei iširti pacientų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.</p> <p>Rekomenduotinos palaikomojoje gydymo tyrimo vertinamosios baigtys – klinikinio bei endoskopinio atsako išlaikymas, ligos remisijos pasiekimas, bei ligos remisijos dažnis, kai pavyksta visiškai nutraukti kortikosteroidus. Trumpiausia rekomenduojama palaikomojo gydymo stebėjimo trukmė - 6 mėn. (3).</p>
<p>Pažymėkite, ar yra galimas interesų konfliktas, susijęs su vaistu, kuris yra analizuojamas, ar su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos šis vaistinis preparatas galėtų pakeisti.</p>
<p>Vaistas tik iš dalies, tam tikrais atvejais galėtų pakeisti TNF inhibitorius bei Vedolizumą</p>
<p>Kita papildoma informacija, kuri gali yra svarbi vaistinio preparato paraiškai vertinti.</p>
<p>-</p>
<p>Ar sutinkate, kad ši forma būtų įtraukta į galutinį vaistinio preparato vertinimo protokolą?</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne</p>
<p>Ar sutinkate, kad esant neaiškumų, su jumis papildomai susisiektų VVKT specialistai?</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne</p>

Literatūra:

1. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769-784. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106.
2. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-14.
3. Dėl vaistinio preparato ustekinumabo (Stelara), siūlomo įrašyti į kompensavimo sąrašus opiniams kolitui gydyti, terapinės indikacijos, pacientų skaičiaus bei vietos opinio kolito gydymo Tvarkos apraše. Lietuvos sveikatos mokslų universitetą ir Vilniaus universitetą atstovaujančių gydytojų gastroenterologų patariamojo susitikimo, vykusio 2019 m. gegužės 30 d., protokolai. 2019.
4. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-14.
5. L Peyrin-Biroulet L, W Sandborn, B Sands, E Scherl, C Marano, C O'Brien, H Zhang, J Johans, Y Zhou, M Abreu. DOP76 Corticosteroid sparing effects of ustekinumab therapy for ulcerative colitis through 2 years: UNIFI long-term extension. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 14, Issue Supplement_1, January 2020, Pages S113–S114, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.115>
6. Welty M, Mesana L, Padhiar A, Naessens D, Diels J et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 36:4, 595-606.
7. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-9.
8. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):706-14.
9. Burischa J, Katsanos KH, Christodoulou D et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort—An Epi-IBD Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 198–208 doi:10.1093/ecco-jcc/jjy154
10. Burisch J et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort *Gut* 2014;63:588–597. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636.