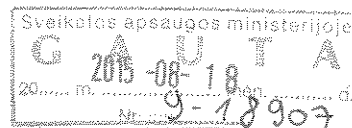


E. Raalene  
D. Prodnierova  
2015-08-19



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-08-18 Nr. 1118/282-280  
I Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROFOKOLAS

I. Bendroji informacija

I.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

*MabThera* (rituksimabas), 100 mg/10 ml, 500 mg/50 ml koncentratas infuziniam tirpalui

I.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

*MabThera* vartojamas suaugusiems asmenims gydyti pagal toliau išvardytas indikacijas:

Ne Hodžkino limfoma (NHL)

*MabThera* vartojamas negydytai III–IV stadijos folikulinei limfomai gydyti kartu su chemoterapija.

*MabThera* vartojamas palaikomajam folikulinės limfomos gydymui pacientams, kurių indukcinė terapija buvo veiksminga.

*MabThera* monoterapija taikoma gydyti III–IV stadijos folikulinę limfomą, atsparią chemoterapijai arba antrą ar daugiau kartų pasikartojusią po chemoterapijos.

*MabThera* taip pat vartojamas CD20 teigiamai difuzinei didelių B ląstelių ne Hodžkino limfomai gydyti kartu su CHOP (ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino, prednizolono) chemoterapija.

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

*MabThera* kartu su chemoterapija vartojamas anksčiau negydyta ir recidyvuojančia/atsparia lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams gydyti. Nėra pakankamai duomenų apie pacientų, gydytų monokloniniais antikūnais, įskaitant *MabThera*, arba pacientų, atsparių ankstesniam gydymui *MabThera* kartu su chemoterapija, veiksmingumą ir saugumą.

Reumatoidinis artritas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,

tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vkt@vvkt.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

MabThera kartu su metotreksatu skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kai gydymas kitais ligos eigę keičiančiais vaistais nuo reumato buvo nepakankamai veiksmingas ar netoleruojamas, įskaitant vienkartinį ar daugiau bandymų gydyti tumoro nekrozės faktoriaus inhibitoriais.

#### Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

MabThera kartu su gliukokortikoidais skiriamas remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

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

Wegener'io granulimatozė (M31.3), mikroskopinis poliangitas (M31.7)

1.4. Siūlomi apribojimai

1. Suaugusiems pacientams, sergantiems relapsuojančia granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA), kurie prieš tai gydyti ciklofosfamidu.

2. Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA), kuriems kontraindikuotinas gydymas ciklofosfamidu.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01X C02.

#### Veikimo mechanizmas

Rituksimabas specifiskai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neglikozilintu fosfoproteinu, esančiu ant pre-B ir subrendusių B limfocitų. Šio antigeno ekspresija vyksta > 95 procentuose visų ne Hodžkino limfomos B ląstelių.

CD20 būna ant normalių ir piktybinių B ląstelių, tačiau nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalių audinių. Susijungęs su antikūnu jis nepatenka į ląstelę ir neatsiskiria nuo ląstelės paviršiaus. CD20 necirkuliuoja plazmoje laisvo antigeno pavidalu, taigi nekonkuruoja dėl jungimosi su antikūnais.

Rituksimabo Fab domenas jungiasi su B limfocitų antigenu CD20, o Fc domenas gali pritraukti imuninių efektorių, sudarydamas sąlygas iri B ląstelėms. Galimi efektorių sukulto ląstelių irimo būdai yra nuo komplemento priklausomas citotoksinis poveikis (CDC) prisijungiant C1q ir nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksinis poveikis (ADCC), dalyvaujant vienam ar daugiau granulocitų, makrofagų ir NK ląstelių paviršiaus Fcγ receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdu.

#### Dozavimas

Granulimatoze su poliangitu (Wegenerio (Wegener) granulimatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams prieš pirmąją MabThera infuziją 1-3 dienas rekomenduojama į veną suleisti po 1000 mg metilprednizolono paros dozė (paskutiniai metilprednizolono dozė gali būti leidžiama tą pačią dieną kaip pirmoji MabThera infuzija). Vėliau gydymo MabThera metu ir po jo reikia skirti 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozė (negalima viršyti 80 mg paros dozės, o vėliau dozė kaip galima greičiau mažinti, atsižvelgiant į klinikinį poreikį).

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 Ligonų 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 patogeneziniškai gydyti	5 □

2.3. Rituksimabas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu granuliozoziniam polianganitui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32. (RAVE)
- Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):417-27.

Tyrimo kodas arba autonomus, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai akklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
RAVE	1			1	1		4
Specks U (2013)	1			1	1		4

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

RAVE – randomizuotas, dvigubai akklas, dvigubai maskuotas, aktyviai, kitu vaistu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu siekta įrodyti, kad rituksimabas yra ne prastesnis už standartinį citotoksinį gydymą vertinant visišką ligos remisiją po 6 mėn. pacientams, kuriems nustatytas sunkus su ANCA susijęs vaskulitas. Į tyrimą buvo įtraukti  $\geq 15$  metų 197 pacientai, kurie sirgo sunkia, aktyvia eigos granuliozozine su polianganitu (75%) ar mikroskopiniu polianganitu (24%); jie santykiu 1:1 buvo randomizuoti gauti geriamojo ciklofosfamido (2 mg/kg kūno svorio per parą) 3-6 mėnesius ir placebo intraveninę infuziją kartą per savaitę 4 savaites arba MabThera intraveninę infuziją (375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto) kartą per savaitę 4 savaites ir geriamojo placebo 3-6 mėnesius. Visiems ciklofosfamido grupės pacientams buvo skiriamas palaikomasis gydymas azatioprinu iki stebėjimo

laikotarpio pabaigos. Abiejų grupių pacientams buvo skiriama intraveninio (IV) metilprednizolono pulsterapija po 1000 mg dozę per parą (arba ekvivalentiška kito gliukokortikoido dozė) 1-3 dienas, vėliau skiriant 1 mg/kg kūno svorio per parą geriamojo prednizono dozę (neviršijant 80 mg paros dozės). Prednizono dozę reikėjo mažinti ir nutraukti per 6 mėnesius nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo po 6 mėnesių pasiekta visiška ligos remisija, t.y. 0 balų pagal BVAS/WG skalę (angl. *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis*) ir neskiriamas gydymas gliukokortikoidais. Antrinės vertinamosios baigtys buvo ligos atsinaujinimo dažnis, 0 balų pagal BVAS/WG vartojant <10 mg prednizono per dieną, kumuliacinė gliukokortikoido dozė, nepageidaujimų reiškinų dažnis ir SF-36n rodmuo.

Tyrimo rezultatai parodė, kad 63 pacientai ir 99 rituksimabo grupėje (64%) ir 52 iš 98 ciklofosfamido grupėje (53%) pasiekė remisiją (pagrindinė vertinamoji baigtis). 11% skirtumas tarp grupių atitiko ne prastesnio gydymo (*non-inferiority*) kriterijų ( $p < 0,001$ ). Tačiau pacientų pogrupiui, kuriems buvo pasikartojanti liga, rituksimabas buvo pranašesnis už ciklofosfamidą, atitinkamai remisija pasiekta 34 pacientams iš 51 (67%) ir 21 iš 50 (42%) (OR, 1,4; 95% PI 1,03-1,91;  $p = 0,03$ ).

*Specks U* (2013) publikuoja RAVE tyrimo atokių rezultatus. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis – visiška remisija po 6 ir 18 mėn. Rituksimabo grupėje po 12 ir 18 mėn. remisijoje išliko atitinkamai 48% ir 39% pacientų, o ciklofosfamido grupėje atitinkamai 39% ir 33% pacientų, tai atitiko ne prastesnio rezultato (*non-inferiority*) kriterijų ( $p < 0,001$ ). Pacientams, kuriems buvo pasikartojanti liga (101), rituksimabas buvo pranašesnis negu ciklofosfamidas po 6 mėn. ( $p = 0,01$ ) ir po 12 mėn. ( $p = 0,009$ ), bet ne po 18 mėn. ( $p = 0,06$ ), kai rituksimabo grupės pacientams atsistatė B limfocitai.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

RAVE tyrimo metu rituksimabo ir ciklofosfamido saugumas buvo panašus. Dėl nepageidaujamo poveikio 11 pacientų iš 99 rituksimabo grupėje (14%) ir 17 iš 98 ciklofosfamido grupėje (17%) nutraukė gydymą. Daugiau pacientų kontrolinėje negu rituksimabo grupėje patyrė vieną ar daugiau iš anksto numatytų nepageidaujimų reiškinų: 33% vs 22%. Daugiau  $\geq 2$  laipsnio leukopenijos atvejų stebėta kontrolinėje grupėje (10 vs 3). Aštuoni rituksimabo ir 2 ciklofosfamido grupės pacientai buvo hospitalizuoti dėl nepageidaujamo poveikio. Iki šešto tyrimo mėn. 1 naviko atvejis registruotas rituksimabo grupėje ir 1 ciklofosfamido grupėje, po šešto mėnesio dar 4 navikų atvejai registruoti rituksimabo ir 1 ciklofosfamido grupėje.

### 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 type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" 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	10 <input type="checkbox"/>

gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	
--	--

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukchiamas 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.

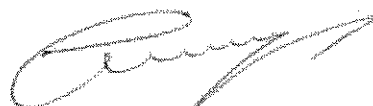
\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė – 11 balų.

Rituksimabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu granulioziniame poliangitu ir mikroskopiniame poliangitu, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti. Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad rituksimabas, vartojamas kartu su kortikosteroidais, buvo ne prasčiau negu standartinis gydymas ciklofosfamidu su kortikosteroidais (+ palaikomas gydymas azatioprinu). Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad pacientams, kurie sirgo pasikartojančia liga, rituksimabas buvo pranašesnis už gydymą citotoksiniiais vaistais. Įvertinus pateiktus duomenis, galima teigti, kad rituksimabas turi pridėtinę terapinę naudą pasikartojančiu granulioziniu poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, kurie jau buvo gydyti ciklofosfamidu arba kuriems gydymas ciklofosfamidu yra kontraindikuotinas.

Viršininkas



Gintautas Barcys