



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2015-07-19 Nr. 118 VAKA-68

I

Nr.



euras.lt

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ JOMS
GYDYTI SĄRAŠĄ VAISTINIO PREPARATO HUMIRA (ADALIMUMABAS) TERAPINĖS
VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

HUMIRA (adalimumabas), injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje, 40 mg/0,8ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Reumatoidinis artritas

Humira, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Humira gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Humira sumažino sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai Humira buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Humira, kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai vieno ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

poveikis yra nepakankamas. Humira monoterapijai gali būti skiriama kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima. Humira vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

Humira skirtas aktyviu su entezitu susijusiu artritu sergantiems 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams gydyti, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas ar kurie netoleruoja įprasto gydymo.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas

Humira vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Humira skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčius objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia CRP koncentracija ir/ar MRT duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais ar kurie netoleruoja šių vaistų.

Psoriazinis artritas

Humira vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas. Nustatyta, kad Humira lėtina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, kurie serga daug sąnarių simetriškai pažeidžiančia ligos forma, ir gerina jų fizinę funkciją.

Psoriazė

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui tada, kai nebuvo gauta atsako į kitą sisteminį gydymą, įskaitant gydymą ciklosporinu, metotreksatu arba PUVA, arba buvo kontraindikacijų, arba jie netoleravo tokio gydymo.

Krono liga

Humira vartojamas vidutinio sunkumo ar sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiems pacientams tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar kai suaugęs pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Krono liga vaikams

Humira skiriamas sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta, kortikosteroidais ir imunomodulatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

Humira yra skirtas vidutinio ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokių vaistų netoleruoja ar turi kontraindikacijų tokiam gydymui.

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

Ašinis spondiloartritas (M45.01).

Komentaras: Pareiškėjas siūlo kompensuoti Humira pagal TLK-10-AM kodą – M45.01 – Ankilozinis spondilitas, pakaušio ir atlanto ašies sritis. Tačiau šis kodas neatspindi siūlomos kompensuoti indikacijos. Toliau pateikiama citata iš Europos vaistų agentūros Humira vertinimo protokolo, pateikianti ašinio spondiloartrito klasifikaciją:

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500131935.pdf)

Spondyloarthritis is a group of diseases that share common clinical, radiographic, and genetic features. This includes ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis, enteropathic or inflammatory bowel disease (IBD)-related arthritis and undifferentiated spondyloarthritis (SpA). Because there is an overlap of features among these diseases, there is some variability in the way physicians may interpret and apply these diagnoses in clinical practice. An alternative way of categorizing SpA patients would be to define them by their primary clinical manifestation – axial or peripheral SpA. The Assessments in Spondyloarthritis International Society (ASAS) Working Group has proposed and validated new classification criteria for patients with axial SpA and for those with peripheral SpA.^{1,2} This new set of criteria incorporates the use of magnetic resonance imaging (MRI) for visualizing sacroiliitis in addition to traditional x-rays.

ASAS classification criteria for axial SpA

(in patients with back pain > 3 months and age at onset < 45 years)

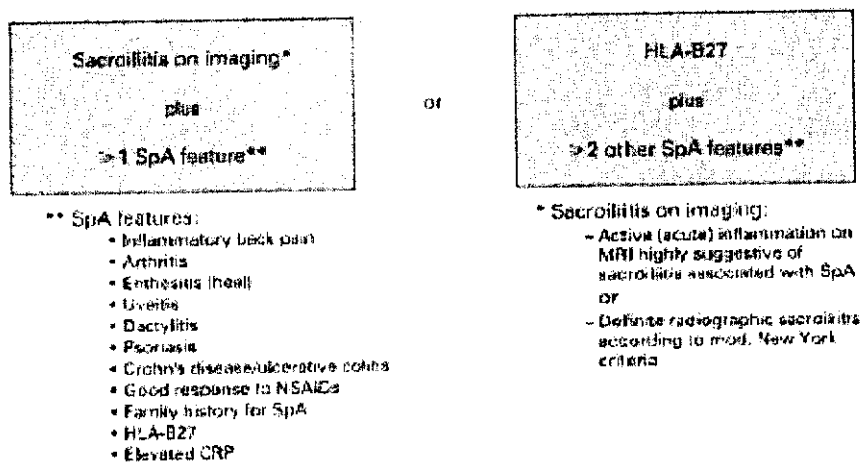


Figure 1 Proposed classification criteria for axial SpA

(Rudwaleit et al, Ann Rheum Dis Mar 2009, 68)

¹ Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.

² Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.

Pareiškėjas turėtų patikslinti siūlomą kompensuoti vaistinio preparato Humira indikaciją.

1.4. Siūdomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: selektyvus imunosupresantas. ATC kodas: L04AB04

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja biologinę jo funkciją, blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelės paviršiaus TNF receptoriais.

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC50 –0.1-0.2 nM), kiekio pokyčius.

Dozavimas*Suaugusieji*

Rekomenduojama Humira dozė pacientams, sergantiesiems ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių ir sergantiems psoriazinu artritu, yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis, gydant visus aukščiau išvardytus sutrikimus, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo atidžiai spręsti dėl gydymo tęsimo.

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

2.3. Paaiškinimai

Ankiloziniam spondilitui (TLK-10-AM kodas: M45) gydyti šiuo metu kompensuojami nesteroiniai priešuždegiminiai vaistai ir sulfasalazinas. Adalimumabas yra įtrauktas į centralizuotai perkamų vaistų sąrašą ankiloziniam spondilitui gydyti. 2014 m. rugpjūčio 28 d. SAM įsakymu Nr. 910 patvirtinto centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašo 1.2 punktas nurodo adalimumabo ir kitų TNF – inhibitorių skyrimo ankilozuojančiam spondilitui gydyti sąlygas:

1.2	Tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai psoriaziniam artritui ir ankilozuojančiam spondilitui gydyti	Infliximab	M07, M45	Gydymą pradėti ir testuoti gali tik gydytojas reumatologas, turintis gydymo šiais vaistiniais preparatais patirties	ASPI, turinti licenciją teikti III lygio stacionarines suaugusiųjų reumatologijos paslaugas	397-440
		Etanercept				
		Adalimumab				

Minėtame įsakyme nėra nurodyta, kokiais metodais ir kriterijais reikia vadovautis diagnozuojant ankilozinį spondilitą, taip pat nėra patvirtintos ankilozinio spondilito (nei ašinio spondiloartrito) diagnostikos ir gydymo metodikos, todėl neaišku, ar vaistas yra kompensuojamas tik tiems pacientams, kuriems yra radiologinių požymių, ar ir tiems, kuriems liga diagnozuota remiantis klinikiniais požymiais ir uždegimo rodikliais, bet nėra radiologinių požymių.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

ABILITY-1 (2012). Sieper J, Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). ARD Online First, published on July 7, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201766 group.bmj.com on July 9, 2012 - Published by ard.bmj.com.

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**		
ABILITY-1	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Pareiškėjas pateikė tik vieną tyrimo publikaciją. ABILITY-1 buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas įvertinti adalimumabo efektyvumą ir saugumą gydant pacientus, kuriems buvo ašinis spondiloartritas be radiologinių požymių. Tyrime galėjo dalyvauti 18 m. ir vyresni pacientai, kurie atitiko ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) ašinio spondiloartrito 6 klasifikacijos kriterijus be modifikuotų New York AS kriterijų. Pacientams turėjo būti aktyvi liga, pasireiškianti bendru nugaros skausmo rodikliu ≥ 4 vizualinėje analoginėje skausmo 0–10 cm skalėje (≥ 40 0–100 mm VAS) ir BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) rodiklis ≥ 4 . Jų atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NSAID) turėjo būti nepakankamas arba jie netoleravo vieno ar daugiau NSAID, ar šie vaistai jiems buvo kontraindikuotini (tyrėjo vertinimu). Pacientai, anksčiau gydyti biologiniais vaistais, taip pat tie, kuriems kartu buvo psoriazė, psoriazinis artritas ar anksčiau buvęs uždegiminis artritas, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie pasiekė ASAS40 po 12 savaičių, dalis. ASAS40 atsakas apibūdintas taip: $\geq 40\%$ pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas nuo pradinio lygmens ≥ 2 vienetais trijose ar daugiau iš keturių sričių: bendras paciento ligos aktyvumo vertinimas (0-10 cm), skausmas (bendras nugaros skausmas, VAS 0-10 cm), BASFI funkcija (VAS 0-10 cm) ir uždegimas

ir (ar) rytinis sąstingis (BASDAI 5 ir 6 punkto rodiklių vidurkis, VAS 0-10 cm). Tiriamiesiems taip pat neturėjo pablogėti nė vienas rodiklis.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo įvairių rodiklių pokyčiai po 12 savičių.

Į tyrimą buvo atrinkti 192 pacientai. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į adalimumabo grupę (N=97; 40 mg po odą kas antrą savaitę) ar placebo grupę (N=95). Vieno centro tyrejas nesilaikė numatytų reikalavimų, todėl to centro pacientai (7, 3 – placebo, 4 - adalimumabo) buvo neįtraukti į efektyvumo analizę. Dvigubai aklas tyrimas vyko 12 savičių.

Tyrimas parodė, kad po 12 sav. ASAS40 pasiekė statistiškai patikimai daugiau adalimumabo grupės pacientų (36% vs. 15%, $p < 0,001$). Po 12 savičių adalimumabo grupėje taip pat stebėtas reikšmingas klinikinis pagerėjimas vertinant pagal kitus ASAS atsakus, ASDAS ir BASDAI bei gyvenimo kokybės rodiklius. Geresni rezultatai stebėti pacientams, kurių buvo trumpesnė ligos trukmė, jaunesnis amžius, didesnis CRB gydymo pradžioje ar didesnis SPARCC MRI sakroileito rodmuo.

Komentaras: *ašinis spondiloartritas yra lėtinė liga, todėl gydymo efektyvumui nustatyti 12 sav. trukmės tyrimo rezultatai nepakanka. Pagal vaisto preparato charakteristikų santrauką gydymo efektyvumą rekomenduojama vertinti po 12 sav. ir spręsti, ar toliau gydyti. Todėl terapinei naudai nustatyti pareiškėjas turėtų pateikti duomenis, įrodančius ilgalaikio gydymo efektyvumą.*

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vaisto saugumas gydant ašinį spondiloartritą yra panašus į vaisto saugumą gydant kitas ligas. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas), reakcijos injekcijos vietoje (eritema, niežėjimas, hemoragija, skausmas arba tinimas), galvos skausmas bei raumenų ir kaulų skausmas.

Vartojant Humira buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip Humira, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį.

Vartojant Humira taip pat buvo gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą (HSTCL)).

Taip pat buvo gauta pranešimų apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimuninės sistemos reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielinio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stevens-Johnson sindromą.

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 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

Pateiktų duomenų nepakanka vaistinio preparato Humira terapinei vertei gydant ašinį spondiloartritą nustatyti.

Pareiškėjas pateikė paraišką įtraukti vaistinį preparatą Humirą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą ašiniam spondiloartritui (M45.01) gydyti. Pareiškėjo pasiūlytas TLK-10-AM kodas – M45.01 Ankilozinis spondilitas, pakaušio ir atlanto ašies sritis – neatitinka siūlomos kompensuoti indikacijos. Ašinis spondiloartritui priskiriami ir ankilozinis spondilitas, ir ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių. Todėl pareiškėjas turėtų patikslinti siūlomą kompensuoti vaistinio preparato Humira indikaciją ir TLK-10-AM kodą.

Buvo pateiktas tik vienas 12 savaičių tyrimas Humira terapinei naudai įvertinti gydant ašinį spondiloartritą be radiologinių AS požymių. Kadangi ašinis spondiloartritas yra lėtinė liga, todėl gydymo efektyvumui nustatyti 12 sav. trukmės tyrimo rezultatų nepakanka. Pagal vaisto preparato charakteristikų santrauką gydymo efektyvumą rekomenduojama vertinti po 12 sav. ir spręsti, ar toliau gydyti. Todėl terapinei naudai nustatyti pareiškėjas turėtų pateikti duomenis, įrodančius ilgalaikio gydymo efektyvumą.

Ankiloziniam spondilitui gydyti šiuo metu kompensuojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir sulfasalazinas. Be to 2014 m. rugpjūčio 28 d. SAM įsakymu Nr. 910 adalimumabas yra įtrauktas į centralizuotai perkamų vaistų sąrašą ankiloziniam spondilitui gydyti. Minėtame įsakyme nėra nurodyta, kokiais metodais ir kriterijais reikia vadovautis diagnozuojant ankilozinį spondilitą, taip pat nėra patvirtintos ankilozinio spondilito (nei ašinio spondiloartrito) diagnostikos ir gydymo metodikos. Todėl neaišku, ar vaistas yra skiriamas tik tiems pacientams, kuriems yra radiologinių požymių, ar ir tiems, kuriems yra klinikinių ir laboratorinių AS požymių, bet nėra radiologinių AS požymių, ir gydymas kitais vaistais neefektyvus.

Viršininkas

 Gintautas Barcys