

Sveikatos ministerijoje
2015-06-29
L T A
Nr. 9-15160

PASTU NEBUS SIUNCIAMA



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

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

2015-06-29
I

Nr. *9-15160*
Nr. *2015-06-29*



**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas
STELARA (ustekinumabas), 45 mg/0,5ml, injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Plokštelinė žvynelinė

Vidutinio sunkumo ar sunkios plokštelinės žvynelinės gydymas suaugusiems pacientams, kuriems kitas sisteminis gydymas, įskaitant gydymą ciklosporinu, metotreksatu (MTX) arba PUVA (psoralenas ir švitinimas ultravioletiniais A spinduliais), buvo nesėkmingas, yra kontraindikuotinas arba netoleruojamas.

Psoriazinis artritas (PsA)

STELARA (vienas arba kartu su MTX) yra skirtas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą nebiologiniais ligą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistinėmis preparatais (LMPRV) buvo nepakankamas.

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

Psoriazinis artritas (M07).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotą indikaciją.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC05.

Veikimo mechanizmas

Ustekinumabas yra grynai žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, kuris pasižymi specifiskumu bendram žmogaus citokinų interleukino (IL)-12 ir IL-23 baltymo p40 subvienetui. Ustekinumabas slopina IL-12 ir IL-23 biologinį aktyvumą žmogaus organizme ir trukdo p40 prisijungti prie IL-2Rβ1 receptoriaus baltymo ant imuninių ląstelių paviršiaus. Ustekinumabas negali prisijungti prie IL-12 ar IL-23, kurie jau yra prisijungę prie ląstelių paviršiaus IL-12Rβ1 receptorių. Dėl to yra tik maža tikimybė, kad ustekinumabas skatintų komplemento ar antikūnų sukeltą citotoksinį poveikį ląstelėms, turinčioms IL-12 ir (arba) IL-23 receptorių. IL-12 ir IL-23 yra heterodimeriniai citokinai, kuriuos išskiria aktyvuotos antigeną pateikiančios ląstelės, pavyzdžiui, makrofagai ir dendritinės ląstelės, ir abu citokinai dalyvauja imuninėje funkcijoje (IL-12 stimuliuoja natūraliųjų kilerių [NK] ląsteles ir skatina CD4+ T ląsteles diferencijuotis į 1 [Th1] fenotipo T helperius, IL-23 sužadina 17 [Th17] fenotipo T helperių mechanizmą), o nenormali IL-12 ir IL-23 reguliacija yra susijusi su imuniteto ligomis, pavyzdžiui: žvyneline ir psoriaziniu artritu.

Dozavimas

Psoriazinis artritas (PSA)

Rekomenduojamas STELARA dozavimas: pradinė dozė yra 45 mg, kurią reikia švirkšti po oda, kitą 45 mg dozę reikia švirkšti po 4 savaitių, o vėliau - kas 12 savaitių. Pacientams, kurių kūno masė yra > 100 kg, galima vartoti 90 mg doze.

Reikėtų atsižvelgti į gydymo nutraukimo galimybę pacientams, kuriuos gydant iki 28 savaitių nepasireiškia atsakas.

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 kervirtas 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 patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Ustekinumabas - monokloninis antikūnas, interleukinų IL-12 ir IL-23 inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriaziniam artritui gydyti. Šiuo metu psoriaziniam artritui gydyti centralizuotai tiekiami TNF inhibitoriai (etanerceptas, infliksimabas ir adalimumabas). Ustekinumabas centralizuotai tiekiamas vidutinio sunkumo ir sunkiai psoriazei gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *PSUMMIT 1* (2013). McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780–89.
- *PSUMMIT 2* (2014). Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1–10. doi:10.1136/annrheumdis-2013-20465

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**		
<i>PSUMMIT 1</i>	1	1		1	1		1	5
<i>PSUMMIT 2</i>	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Ustekinumabo efektyvumas ir saugumas buvo tirtas dviejų randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų (*PSUMMIT 1* ir *PSUMMIT 2*) metu. *PSUMMIT 1* tyrime dalyvavo 615 suaugusiųjų 6 mėn. ar ilgiau psoriaziniu artritu sergančių pacientų, kurie mažiausiai 3 mėn. buvo gydyti ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais ar daugiau kaip 4 savaites nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, arba abiem, tačiau negavę biologinės terapijos (TNF inhibitorių). *PSUMMIT 2* tyrime dalyvavo 312 suaugusiųjų 6 mėn. ar ilgiau psoriaziniu artritu sergančių pacientų, kurie mažiausiai 3 mėn. buvo gydyti ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais, daugiau kaip 4 savaites nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir/ar TNF inhibitoriais (daugiau kaip 8 savaites etanerceptu, adalimumabu, golimumabu, certolizumab-pegoliu ar 14 savaičių infliksimabu). Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 (centrinė dinaminė minimizuojanti randomizacija) gauti 45 mg ar 90 mg ustekinumabo arba placebo 0-ą ir 4-ą savaitę ir paskui kas 12 savaičių. 16-a savaitę pacientai, kuriems pasiektas <5% pagerėjimas buvo pervesti į aklą ankstyvą gelbstinčią fazę – gavę placebo pervesti į 45 mg ustekinumabo grupę, gavę 45 mg ustekinumabo – į 90 mg ustekinumabo, gavę 90 mg toliau tęse 90 mg ustekinumabo dozę. Pagrindinė abiejų tyrimų vertinamoji baigtis buvo pacientų, pasiekusių 20% pagerėjimą pagal ACR (*American College of Rheumatology*) skalę (ACR20) 24 savaitę. Antrinės vertinamosios baigtys buvo fizinės funkcijos pokytis 24 savaitę pagal HAQ-DI skalę, taip pat pacientų, pasiekusių ≥50% ir ≥75% pagerėjimą 24 savaitę, dalis (ACR50, ACR75). Tyrimų rezultatai pateikti lentelėje žemiau.

Lentelė. PSUMMIT 1 ir PSUMMIT 2 rezultatai

Randomizuotų ligonių skaičius	Psoriazino artrito tyrimas Nr. 1			Psoriazino artrito tyrimas Nr. 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
	206	205	204	104	103	105
ACR 20 atsakys, N (%)	47 (22.8%) [†]	57 (42.9%) [†]	101 (50.0%) [†]	21 (20.2%)	45 (44.7%) [†]	40 (44.7%) [†]
ACR 50 atsakys, N (%)	18 (9.2%)	51 (25.9%) [†]	57 (28.9%) [†]	7 (7.7%)	18 (17.5%) [†]	24 (23.8%) [†]
ACR 70 atsakys, N (%)	5 (2.4%)	25 (12.2%) [†]	20 (10.4%) [†]	3 (3.6%)	7 (7.9%) [†]	9 (9.9%) [†]
Pacientų, kurių KPP [‡] ≥ 3% skaičius	146	145	149	80	80	81
ZPSI [§] atsakys, N (%)	10 (11.1%)	83 (57.9%) [†]	93 (76.2%) [†]	4 (5.9%)	41 (51.9%) [†]	45 (56.9%) [†]
ZPSI 50 atsakys, N (%)	4 (5.2%)	60 (41.9%) [†]	65 (44.9%) [†]	3 (4.5%)	24 (30.9%) [†]	36 (44.9%) [†]
Visi ZPSI 75 ir ACR 20 atsakys atsakys, N (%)	3 (5.2%)	10 (25.9%) [†]	12 (12.9%) [†]	2 (3.9%)	24 (30.9%) [†]	31 (38.9%) [†]

[†] p < 0.001

^{††} p < 0.05

^{†††} p = nereikšmingas

[‡] Pacientų, kurių žvynelinės pažeidimai prieš pradėdant gydymą apima ≥ 3 % KPP, skaičius.

KPP – kūno paviršiaus plotas

ZPSI – žvynelinės ploto sunkumo indeksas (PASI - psoriasis area severity index)

PSUMMIT 1 tyrimo metu pagrindinė vertinamoji baigtis pasiekta 42%, 50% ir 23% pacientų, atitinkamai 45 mg ustekinumabo, 90 mg ustekinumabo ir placebo grupėse (p<0.001 lyginant abi ustekinumabo grupes su placebo). PSUMMIT 2 tyrimo metu pagrindinė vertinamoji baigtis pasiekta 44%, 44% ir 20% pacientų, atitinkamai 45 mg ustekinumabo, 90 mg ustekinumabo ir placebo grupėse (p<0.001 lyginant abi ustekinumabo grupes su placebo).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Psoriazino artrito klinikinių tyrimų kontroliuojamosios fazės metu vartojant ustekinumaba, dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos (> 5 %) buvo nazofaringitas, galvos skausmas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Sunkiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta vartojant STELARA, yra sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją.

3.4. Terapinė nauda (pažymėta)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pagrūpiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □

Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10

**Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

***Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, netgi padidėjęs 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 tam ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Ustekinumabas – monokloninis antikūnas, interleukinų IL-12 ir IL-23 inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriaziniam artritui gydyti.

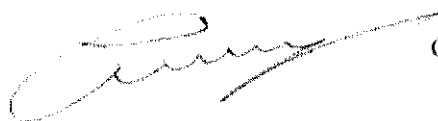
Šiuo metu pacientus, sergančius psoriazinio artritu, kuriems gydymas ligą modifikuojančiais vaistais buvo nepakankamas, galima gydyti TNF inhibitoriais (etanerceptas, infliksimabas ir adalimumabas). Jie, kaip ir ustekinumabas, gali būti skiriami kartu su metotreksatu arba be jo.

Klinikinių tyrimų metu ustekinumabas lygintas tik placebo ir įrodyta, kad abi jo dozės (45 mg ir 90 mg) buvo efektyvesnės negu placebo. Ustekinumabo efektyvumas su TNF inhibitoriais nelygintas.

Pareiškėjas siūlo vaistą kompensuoti pagal registruotą indikaciją, t.y. skirti suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą nebiologiniais ligą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistinėmis preparatais buvo nepakankamas.

Atsižvelgiant į duomenis, gautus klinikinių tyrimų metu, ir TNF inhibitorių efektyvumą gydant psoriazinį artritą, galima teigti, kad ustekinumabas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įrankių preparatų terapine nauda.

Viršinininkas



Gintautas Bareys