



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-02-18

Te. (118) BR-
563

Kopija:

UAB „Roche Lietuva“
egidijus.zekas@roche.com

I 2018-12-04 Nr. 70
2018-12-06 Nr. 18-02R

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI *OCREVUS*
(OKRELIZUMABAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino kompanijos UAB „Roche Lietuva“ (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato okrelizumabo (*Ocrevus*) terapinės vertės gydant išsėtinę sklerozę (IS).

Pirminiame terapinės vertės protokole okrelizumabas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu IS gydyti, kai minėtai ligai gydyti vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Terapinė nauda buvo įvertinta remiantis pateiktais klinikiniais tyrimais OPERA I & OPERA II ir ORATORIO.

Pirminiam vertinimui buvo pateikta jungtinė klinikinių tyrimų OPERA I & OPERA II analizė. Minėtuose OPERA I & OPERA II tyrimuose dalyvavo pacientai, sirgę recidyvuojančiomis IS formomis, kai per paskutinius dvejus metus buvo nustatyta ligos aktyvumo reiškinių. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta aktyvi liga, įskaitant tiek aktyvia liga sirgusius ir anksčiau negydytus pacientus, tiek pacientus, kuriems anksčiau buvo skiriamas gydymas, tačiau nebuvo pasiektas pakankamas atsakas. Metinis atkryčių dažnis (pagrindinė vertinamoji baigtis) po 96 savaičių buvo statistiškai patikimai mažesnis okrelizumabo grupėje palyginus su interferono grupe, atitinkamai 0,156 ir 0,292 ($p < 0,001$) OPERA I tyrime ir 0,155 ir 0,29 ($p < 0,001$) OPERA II tyrime.

ORATORIO klinikiniame tyrime okrelizumabo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo, skiriant pacientams su pirmine progresuojančia IS. Remiantis šio tyrimo rezultatais, pacientų, kuriems ligos progresavimas patvirtintas 12-ą savaitę dalis okrelizumabo ir placebo grupėse buvo atitinkamai 32,9 % ir 39,3 % (HR 0,76; 95% PI 0,59-0,98; $p = 0,03$).

Pirminio vertinimo metu okrelizumabas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, kai kiti vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Terapinė nauda įvertinta 6 balais. Terapinė vertė 10 balų.

Pareiškėjas pateikė pakartotinę paraišką (2018-12-04 Nr. 70) bei dar kartą atsiuntė medžiagos papildymą elektroniniu laišku 2018-12-14. Taip pat Tarnyba gavo Lietuvos neurologų asociacijos raštą (2018-12-06, Nr. 18-02R).

Papildomai pateiktoje medžiagoje Pareiškėjas nesutinka, kad okrelizumabo terapinė vertė buvo įvertinta vienodai abiemis IS formoms (recidyvuojančiai IS ir pirminei progresuojančiai IS). Pareiškėjas sutinka su pirminio vertinimo metu suteiktu terapinės vertės balu gydant pacientus su recidyvuojančia IS (RIS), kuriems nustatoma itin aktyvi arba sparčiai besivystanti sunki recidyvuojanti remituojanti IS t.y. tokiems pacientams, kurie šiuo metu Lietuvoje gydomi vėlesnio pasirinkimo ligos eigą modifikuojančiais vaistiniaisiais preparatais (pvz.: natalizumabu, fingolimodu ir alemtuzumabu). Tačiau Pareiškėjas prašo peržiūrėti okrelizumabo terapinės vertės vertinimą pirminės progresuojančios IS (toliau PPIS) gydymui.

Pareiškėjo papildomai pateikta medžiaga:

1. Edward J Fox et al. *Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. Multiple Sclerosis Journal* 2018, 1-9;

2. Xavier Montalban et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 96- 120;

3. Alan J Thompson et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol* 2018; 17:162-73. (A. Thompson et al. 2018)

4. *Neurologų asociacijos raštas (2018-12-06, Nr. 18-02R).*

Papildomai pateikta medžiaga.

Edward J Fox 2018. Pareiškėjas pateikė Edward J Fox 2018 tyrimą, kuriame analizuotas okrelizumabo poveikis viršutinės galūnės (VG) sutrikimo progresavimui, esant pirminei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (PPIS), vertinant patvirtintą progresavimą ir patvirtintą funkcijos pagerėjimą. Vertinti pacientai dalyvavę trečios fazės randomizuotame ORATORIO klinikiniame tyrime. Šiame tyrime pacientai su pirmine progresuojančia išsėtine skleroze vartojo okrelizumabo 600 mg arba placebo kas 24 savaites. Tyrimas tęsėsi daugiau negu 120 savaičių. VG funkcijos vertinimui buvo taikomas devynių kaištukų testas (angl. *The Nine-Hole Peg Test* (9HPT)), kuris buvo atliekamas tyrimo pradžioje ir kas dvylika savaičių. Tyrime taip pat buvo vertintos eksperimentinės vertinamosios baigtys: laikas per kurį pakinta 9 HPT įvertis, pacientų proporcija su patvirtintu progresavimu daugiau 20 procentų vertinant 9 HPT skalėje (PP \geq 20% 9HPT skalėje). Tyrime analizuotos šios populiacijos: visi į tyrimą įtraukti pacientai, kuriuose buvo planuojama gydyti (angl. *intention-to-treat* (ITT)) ir pogrupio analizės, stratifikuotos pagal 9HPT pradinį įvertį, bei išplėstinę negalios įvertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale* EDSS). Tyrimo ITT populiacijos analizė parodė, kad pacientai kurie vartojo okrelizumabą, turėjo mažesnę 9HPT pokytį per 120 savaičių, mažesnę patvirtinto progresavimo abiejose rankose daugiau 20 procentų vertinant 9 HPT skalėje riziką ir riziką, kad IS sukliamas pažeidimas labiau progresuos, vertinant 9HPT skalėje. Šis tyrimas parodė, kad okrelizumabas sumažina negalės progresavimą palyginus su placebo pacientams sergantiems PPIS.

X. Montalban et al. 2018. Tai farmakologinio išsėtinės sklerozės gydymo gairės. Šiose gairėse nurodoma, kad PPIS gydymas interferonu, palyginus su placebo, reikšmingo efekto neturi, glatiramero acetato efektyvumas su placebo yra mažai efektyvus (statistiškai nereikšmingas negalios progresavimo didėjimas (Rizikos santykis (RS) = 0,87, 95% PI: 0,75–1,02) ir ilgesnis laikas iki neįgalumo padidėjimo (RS) = 0,87, 95% PI: 0,71–1,07; vertintojo pastaba, tokie duomenys savo esme rodo, kad glatiramero acetatas šios ligos gydymui yra neefektyvus.).

A. Thompson et al. 2018. Tai yra išsėtinės sklerozės diagnostikos gairės. PPIS gali būti diagnozuota pacientams, kuriems: "1. metų neįgalumo progresavimas" (retrospektyviai arba perspektyviai nustatytas, nepriklausomai nuo klinikinio atkryčio, bei tenkinamas bent du sekantys kriterijai:

- Vienas ar daugiau T2-hiperintensinių pažeidimų būdingų išsėtinei sklerozei viename ar daugiau toliau išvardintų smegenų vietų: periventrikulinėje, kortikininėje arba jukstakortikalinėje, arba infratentoralinėje.
- Dviejų ar daugiau T2-hiperintensinių pažeidimų buvimas stuburo smegenyse
- Cerebrospinaliniame skystyje specifinių oligokloninių juostų nustatymas.

Lietuvos Neurologų Asociacijos raštas. Šiame rašte patvirtinta, kad išsėtinė skleroze (IS) pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtąjį pataisytą ir papildytą leidimą "Sisteminis ligų sąrašas" (Australijos modifikacija, TLK—IO-AM) žymima kodu G35. Taip pat buvo patikslinta, kad Europos IS gydymo ir tyrimų komitetas (*European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS*) ir Europos neurologų akademija (*European Academy of Neurology, EAN*) 2018 metų IS gydymo rekomendacijose nurodo dvi IS ligos eigos formas: recidyvuojančią išsėtinę sklerozę (RIS) ir pirminę progresuojančią išsėtinę sklerozę (PPIS). Šiame rašte taip pat nurodoma, kad daugumai pacientų (85%-90%) nustatoma RIS eiga ir yra skiriamas gydymas pagal LR SAM ministro 2016 m. gruodžio 5 d. įsakymo Nr. V-1361 redakcijos „IS gydymo ligų modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašą“. PPIS eiga nustatoma 10%-15% pacientų, ir okrelizumabas yra pirmasis vaistinis preparatas, pademonstravęs kliniškai svarbų efektyvumą gydant PPIS. 2017 metų lapkričio mėn. Europos vaistų agentūrai (*European Medicines Agency, EMA*) pritarus, 2018 m. sausio 12d. Europos Komisija įregistravo okrelizumabą (*Ocrevus*) gydyti pacientus, sergančius RIS bei PPIS, ir tai šiuo metu yra vienintelis vaistas, efektyvus abiem IS formoms gydyti. Taip pat buvo nurodyta, kad vertinant Lietuvos situaciją šiuo metu pirminei progresuojančiai išsėtinei sklerozei gydyti kompensuojamieji vaistai nėra taikomi. Okrelizumabas būtų skiriamas monoterapija ankstyvai pirminei progresuojančiai išsėtinei sklerozei gydyti kaip ligos eigą imunomoduliuojantis preparatas, šiuo metu vienintelis turintis gydymo efektyvumo įrodymus, paremtus klinikinių tyrimų išvadomis. Šios išvados yra grindžiamos aprašytais paraiškoje klinikiniais tyrimais ir gairėmis.

Išvada:

Tarnybos nuomone, okrelizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu IS gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami bei suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda (naujoviškumas – 4 balai). Okrelizumabo terapinė vertė pacientams, kuriems nustatoma itin aktyvi arba sparčiai besivystanti sunki recidyvuojanti remituojanti IS nekeičiama ir lieka 10 balų (naujoviškumas – 4, terapinė nauda – 6).

Tarnyba, atsižvelgdama į papildomai Pareiškėjo pateiktą medžiagą, sutinka, kad okrelizumabo terapinė vertė būtų nustatyta atskirai, skiriant okrelizumabo pirminės progresuojančios IS gydymui. Okrelizumabo terapinė vertė, skiriant pirminės progresuojančios IS gydymui yra 11 balų (naujoviškumas – 4 balai, terapinė nauda – 7 balai).

Viršininkas



Gintautas Barcys