



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB „Johnson & Johnson“
El. paštas: rstabrau@its.jnj.com

2020-08-25 Nr. (23.1) / 2020-2052

I 2020-06-05 Nr. SD-534

DĖL VAISTINIO PREPARATO USTEKINUMABO (STELARA) PARAIŠKOS ĮTRAUKTI Į KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠUS IŠSAMIAUS VERTINIMO REZULTATŲ

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino UAB „Johnson & Jonson“ filialo (toliau – Pareiškėjas) pateiktos vaistinio preparato ustekinumabo (Stelara) paraiškos (toliau – Paraiška) (*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, TLK-AM kodas: K51*) įtraukti vaistinį preparatą į kompensuojamųjų vaistų sąrašus I-IV skyriuose pateiktą informaciją apie vaistinio preparato palyginamąjį efektyvumą, palyginamąjį saugumą, klinikinį veiksmingumą bei atliko paraiškos farmakoeconominės analizės įvertinimą. Prašome papildomai pateikti informaciją ir atsakyti į klausimus pagal paraiškos dalis:

1. Palyginamasis efektyvumas:

1.1. Klinikinio tyrimo *UNIFI* pateiktose pacientų charakteristikose prieš tyrimą (angl. *at baseline*) nurodoma, jog indukcinėje gydymo fazėje pacientų gaunamų gliukokortikoidų dozė (mediana) buvo 20 mg/parai tiek placebo, tiek ustekinumabo grupėse. Tyrime nurodoma, jog visų kartu skiriamų medikamentų dozės tyrimo eigoje nekito ir išliko stabilios, tačiau jau palaikomosios gydymo fazės metu (po randomizacijos, naujai perrandomizavus) buvo stebėta, jog gliukokortikoidų dozė (mediana) placebo grupėje buvo 15 mg/parai, tačiau ustekinumabo grupėse ši dozė buvo 20 mg/parai. Maloniai prašome paaiškinti, kaip toks opinio kolito gydymo netolygumas tarp placebo ir ustekinumabo grupių turėjo įtakos gautiems efektyvumo rezultatams.

2. Palyginamasis saugumas: klausimai neteikiami.

3. Klinikinis veiksmingumas.

3.1. Pateiktoje tinklinėje metaanalizėje netiesiogiai buvo palyginta ustekinumabo bei kitų Lietuvai aktualių palyginamųjų preparatų (adalimumabo, infliksimabo bei vedolizumabo) veiksmingumas. Tačiau tarp į šią analizę įtrauktų klinikinių studijų stebėtas gana didelis heterogeniškumas, kuris turi įtakos gautų veiksmingumo rezultatų patikimumui bei tinkamam jų interpretavimui. Pagrindinis heterogeniškumą tarp šių tyrimų lemiantis veiksnys yra, jog į metaanalizę įtrauktų infliksimabo, adalimumabo ir vedolizumabo klinikinių tyrimų palaikomojo gydymo metu perrandomizacija nebuvo vykdoma ir visų randomizuotų pacientų populiacija buvo įtraukta gydymo efektyvumui tyrimo pabaigoje įvertinti. Tuo tarpu, ustekinumabo atveju galutinę veiksmingumo analizę sudarė pacientų, pasiekusių klinikinį atsaką ustekinumabu indukciniam etape, populiacija. Tai neabejotinai iškreipia palaikomosios fazės veiksmingumo rezultatus ustekinumabo naudai, todėl lieka neaišku ustekinumabo klinikinis veiksmingumas prieš kitus preparatus. Atkreipiamas dėmesys, kad tyrimo dizainas iš esmės neturėtų įtakos gydymo rezultatams indukciniam etape, tačiau buvo pateikti tik atskirų tyrimų skaitiniai rezultatai, bet ne metaanalizė (statistinė analizė), lyginanti ustekinumabo, adalimumabo, infliksimabo ir vedolizumabo

veiksmingumą indukcijai sukelti. Nors šie rezultatai suteiktų informacijos apie klinikinį šių vaistų veiksmingumą tik indukciniam etape, o ilgalaikis (palaikomasis) veiksmingumas liktų nežinomas, prašome pateikti visų į metaanalizės indukcinio etapo dalį įtrauktų klinikinių tyrimų veiksmingumo rezultatų statistinę analizę. Siekiant sumažinti esamus neapibrėžtumus dėl klinikinio veiksmingumo, esant galimybei, taip pat rekomenduojame pateikti netiesioginį palyginimą tarp ustekinumabo ir kitų minėtų Lietuvai aktualių vaistinių preparatų tuose adalimumabo, infliksimabo ir vedolizumabo klinikinių tyrimų pogrupiuose, kuriuose buvo pasiektas klinikinis atsakas indukcijos metu.

3.2. Klinikinis veiksmingumas grindžiamas randomizuotos populiacijos veiksmingumo rezultatais. Į palaikomojo etapo randomizuotą populiaciją buvo įtraukti pacientai, pasiekę klinikinį atsaką intraveniniu ustekinumabu per 8 savaites. Vėlyvą klinikinį atsaką, po papildomai suleistos poodinės ustekinumabo dozės, pasiekę pacientai buvo įtraukti į nerandomizuotą populiaciją. Randomizuotos populiacijos veiksmingumo rezultatai 44-ąją tyrimo savaitę buvo skaitiškai geresni nei nerandomizuotos. Klinikinėje praktikoje galimi įvairūs variantai: klinikinis atsakas pasiekiamas per 8 savaites ir vėliau palaikomas, pasiekiamas vėlyvas klinikinis atsakas ir jis išlaikomas, nepasiekiamas klinikinis atsakas, pasiektas atsakas vėliau prarandamas ir gydymą tenka nutraukti. UNIFI klinikinio tyrimo dizainas neleidžia tiksliai įvertinti, kiek ustekinumabu pradėtų gydyti pacientų po metų bus išlaikę klinikinį atsaką ar remisiją. Prašome paaiškinti, kaip atsižvelgiant į tyrimo dizaino ypatumus būtų galima įvertinti tikrąjį efekto dydį, kurio tikimasi klinikinėje praktikoje.

3.3. Šiuo metu Tarnyba vertina kitą vaistinį preparatą tofacitinibą, skirtą opiniam kolitui gydyti. Maloniai prašome atlikti ir pateikti netiesioginę tinklinę metaanalizę su tofacitinibu pacientams, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

4. Farmakoekonominė analizė:

4.1. Prašome į ekonominę analizę įtraukti ustekinumabo palyginimą su vedolizumabu bei tofacitinibu. Svarbu pateikti ir minėtų palyginamųjų vaistų atsako į gydymą bei remisijos duomenis bei juos pagrindžiančius šaltinius.

4.2. Prašome paaiškinti kaip apskaičiuojami indukcinės ir palaikomojo gydymo fazės vaistų skyrimo kaštai, tai pat pateikti pacientų pasiskirstymą pagal svorio grupes pagrindžiančius apibendrintus duomenis.

4.3. Prašome paaiškinti kaip pagrįsta analizėje taikoma prielaida, kad 30 proc. pacientų naudos didesnę vaistų dozę, taip pat prašome paaiškinti tokios ribos pasirinkimą bei pateikti tai pagrindžiantį informacijos šaltinį.

4.4. Prašome pagrįsti, kodėl geriausio palaikomojo gydymo kaštai modeliuoti pagal vedolizumabo vertinimo duomenis, taikant jiems nustatytus vaistų vartojimo dažnius. Prašome paaiškinti kaip tai atitinka Lietuvos klinikinę praktiką Papildomai atkreipiame dėmesį, kad jūsų pateiktoje nuorodoje nėra pateiktas minėto resursų kiekio naudojimo pagrindimas. Prašome pateikti šaltinius, kurie pagrįstų šiuos duomenis.

4.5. Prašome paaiškinti, kodėl nebuvo naudotos UNIFI klinikiniam gautos gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės. Taip pat prašome pagrįsti, kodėl *Woehl et al. 2008* gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės buvo pasirinktos kaip pagrindinės esant ir kitiems galimiems gyvenimo kokybės koeficientų reikšmių rinkiniams (pvz., *Swinburn et al. 2012, Vaizey et al. 2013* ir kt.).

Atkreipiame dėmesį, kad Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Įsakymu, 25 punktą numato, kad ištaisyti nustatytus paraiškų trūkumus galite per 60 kalendorinių dienų nuo šio rašto gavimo. Papildomai informuojame, kad Pareiškėjas paraiškos duomenis gali tikslinti tik vieną kartą. Jeigu turite papildomų klausimų dėl paraiškos tikslinimo, prašome kreiptis el. p.: stv@vvkt.lt.

Viršininkas



Gytis Andrulionis