



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos
ministerijai
Farmacijos politikos skyriui
El. p. ministerija@sam.lt

Nr.

**DĖL INFORMACIJOS PATEIKIMO „DĖL PSORIAZĖS GYDYMO TVARKOS APRAŠE
NUMATYTŲ VAISTŲ SKYRIMO EILIŠKUMO“**

Dėl grupavimo:

Pagal ATC klasifikacija sekukinumabas, iksekizumabas, guselkumabas ir risankizumabas priklauso farmakoterapiniam pogrupiui *Interleukino inhibitoriai* (3 ir 4 lygiai (AC))

INN	ATC kodas	Farmakoterapinė grupė	Cheminė medžiaga
sekukinumabas	L04AC10	interleukino inhibitoriai	IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas (specifiškumas IL17)
iksekizumabas	L04AC13	interleukino inhibitoriai	IgG4 monokloninis antikūnas (specifiškumas IL17 A)
guselkumabas	L04AC16	interleukino inhibitoriai	IgG1 λ monokloninis antikūnas (specifiškumas IL 23)
risankizumabas	L04AC18	interleukino inhibitoriai	imunoglobulino G1 (IgG1) monokloninis antikūnas (specifiškumas IL23)
apremilastas	L04AA32	Selektyvus imunosupresantas	fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius

ATC klasifikacija ne visuomet atspindi visus galimus vaistų terapinio panaudojimo rekomenduojamus aspektus. ATC sistema neskirta lyginti vienu vaistų efektyvumą, veikimo mechanizmą arba terapinį profilį su kitais vaistais. Priskyrimas vienoms ar kitoms ATC grupėms

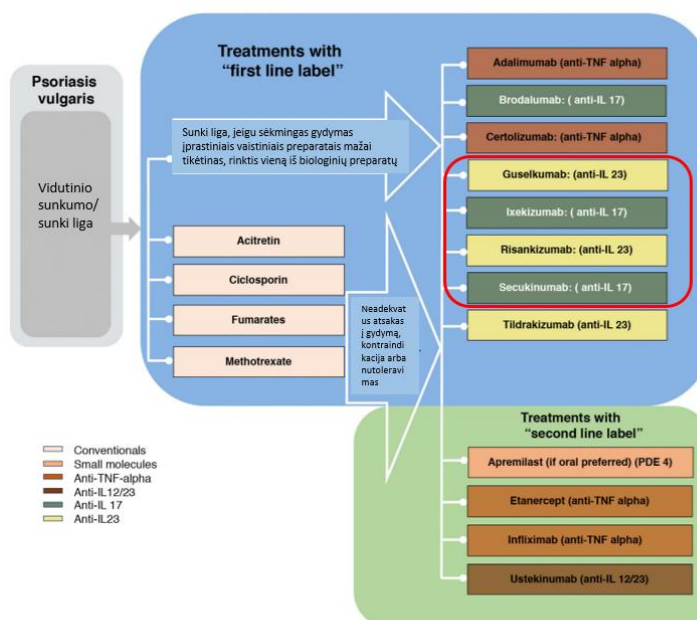


nerodo, kad tai skirtingo terapinio efektyvumo vaistai, o priklausymas tai pačiai ATC grupei dar nereiškia, kad šios medžiagos yra vienodo terapinio efektyvumo.

Dėl efektyvumo:

Pagal Europos dermatologijos gaires (2021 spalio; paskutinė versija) vidutinio sunkumo arba sunkios ligos gydymas prasideda nuo įprastinio(tradicinio) gydymo. Tais atvejais, kai sunkios ligos sėkmingas gydymas abejotinas arba mažai tikėtinas, rekomenduojama pradėti gydymą nuo biologinių vaistinių preparatų [1]. Gairėse nėra sureglamentuoti IL inhibitorių skyrimo eiliškumo reikalavimai ir jų skirtumai, nes šiuo metu nėra pakankamai duomenų apie tiesioginį biologinių preparatų efektyvumo palyginimą [1; 2]. IL inhibitorių parinkimas yra paliktas gydytojo nuožiūrai.

EUROGUIDERM Psoriazės sisteminio gydymo gairės
(EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS)



Paskutinė versija nuo 2021 spalio mėn. [Europos dermatologijos forumas](#) (Europe Dermatology Forum)

Gairių apžvalgoje naudojama Cochrane analizė. Šiuo metu 158 atliktų tyrimų nepriklausoma Cochrane analizė parodė [2], kad visi vaistiniai preparatai naudojami lėtiniai psoriazei gydyti (nebiologiniai sisteminiai, mažos molekulės bei biologiniai preparatai) buvo efektyvesni nei placebo. Siekiant gydymo tikslo PPSI 90, biologiniai preparatai (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 ir anti-TNF) buvo žymiai efektyvesni negu mažų molekulių ir nebiologiniai vaistiniai preparatai. Palyginus su placebo gydymo rezultatais, siekiant gydymo tikslo PPSI 90 geriausias IL inhibitorių pasirinkimas buvo sekukinumabas (didelio pasitikėjimo įrodymas), iksekizumabas (vidutinio

pasitikėjimo įrodymas), guselkumabas (vidutinio pasitikėjimo įrodymas), risankizumabas (didelio pasitikėjimo įrodymas), brodalumabas (vidutinio pasitikėjimo įrodymas). IL inhibitorių (sekukinumabas, iksekizumabas, guselkumabas, risankizumabas, iksekizumabas ir brodalumabas) klinikinis efektyvumas buvo panašus.

Nepriklausoma analizė neparodė reikšmingo rimtų nepageidautinų įvykių rizikos skirtumo tarp skirtingų gydymo intervencijų ir placebo. Tačiau išvada dėl nepageidautinų įvykių turi būti interpretuojama atsargiai, nes rimtų nepageidautinų įvykių analizė buvo atlikta remiantis nedideliu įvykių skaičiumi dėl duomenų trūkumo.

Cochrane tyrimų apžvalga parodė, kad palyginus su placebo biologiniai preparatai (sekukinumabas, iksekizumabas, guselkumabas, risankizumabas, infliksimabas ir brodalumabas) buvo daug efektyvesni siekiant gydymo tikslo (PPSI 90) pacientams, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo arba sunki liga (didelio pasitikėjimo įrodymas). Tačiau ši analizė atlikta remiantis iniciacijos terapija, kai gydymo rezultatai vertinami nuo 8 iki 24 savaičių po atsitiktinės atrankos, todėl nėra pakankamai duomenų įvertinti ilgalaikio lėtinės ligos gydymo rezultatus. Kai kuriuose tyrimuose pacientų amžiaus vidurkis buvo apie 45 metų ir jų ligos sunkumas buvo pakankamai aukštas (PPSI > 20), kas gali neatspindėti tipinį pacientą kasdienėje klinikinėje praktikoje. Dėl tos pačios priežasties trūksta ilgalaikio saugumo duomenų palyginimui.

Šiuo metu nėra patikimų duomenų apie tiesioginio palyginimo tarp nebiologinių vaistinių preparatų ir mažos molekulės preparatų, bei biologinių preparatų palyginimo tarpusavyje (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 ir anti-TNF alfa su anti-IL12/23). Informacijos apie pacientų gyvenimo kokybės pakitimus nuo gydymo pradžios taip pat yra mažai, kas neleidžia padaryti atitinkamą palyginimą tarp skirtingų intervencijos tipų.

2021 metais pasirodė 2 klinikinių tyrimų rezultatai, kuriuose buvo tiesiogiai palygintas guselkumabo (anti-IL23) ir sekukinumabo (anti-IL17) efektyvumas (ECLIPSE) bei risankizumabo (anti-IL23) ir sekukinumabo efektyvumas (IMMerge).

ECLIPSE – randomizoutas, 56 savaičių klinikinis tyrimas, dvigubai aklas, kuriame guselkumabas (anti-IL23) buvo lyginamas su sekukinumabu (anti-IL17). ECLIPSE pateiktoje analizėje tvirtinama, kad gydymas guselkumabu yra efektyvesnis nei sekukinumabu. Tačiau ECLIPSE tyrimo publikacijoje rezultatai remiasi pogrupio analize, ir neapėmė visos tyrimo populiacijos. *Pogrupyje sunkios ligos apibrėžimas buvo nuo PPSI \geq 20* (pastaba: Lietuvoje skyrimo sąlyga yra „Ilgiau nei 6 mėnesius užsitęsusia sunkios formos psoriazei (PPSI >15) gydyti, kai standartinis sisteminis gydymas yra neveiksmingas ar šis gydymas nėra toleruojamas“). Nors tyrimas truko 56 savaites, analizei buvo parinktas 48 savaičių laikotarpis. Palyginamieji saugumo duomenys nebuvo įvertinti pogrupiuose. Atlikta pogrupių analizė neleidžia vienareikšmiškai teigti, kad gydymas guselkumabu (anti-IL23) yra efektyvesnis nei sekukinumabu (anti-IL17).

IMMerge – atviras klinikinis tyrimas, aklas efektyvumo vertinimas, su aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu, sekukinumabu (anti-IL17) [4]. IMMerge tyrimo rezultatai rodo, kad po 16 gydymo savaitių abiejų vaistų efektyvumas buvo panašus, po 52 gydymo savaitių risankizumabą vartojančių pacientų PPSI 90 buvo reikšmingai daugiau nei sekukinumabo grupėje. Nepageidaujamų įvykių analizė neparodė ypatingų skirtumų su duomenimis iš prieš tai atliktų tyrimų. Tačiau risankizumabo grupėje buvo užfiksuota daugiau rimtų nepageidaujamų įvykių, tarp jų 2 MACE (didieji kardiovaskuliniai įvykiai: nemirtinas miokardo infarktas). Tyrimo rezultatai galėjo įtakoti ilgesnis risankizumabo vartojimas (pasibaigus tyrimui): kai kurie pacientai vartojo vaistinį preparatą 52 savaitę ir 64 savaitę pasibaigus tyrimui, nors šioje grupėje paskutinė vaisto dozė buvo paskirta 40 gydymo savaitę. Kitas rezultatų ribojantis veiksnys – atviras tyrimo dizainas.

Išvada: Šiuo metu nėra tiesioginio biologinių preparatų (IL inhibitorių) efektyvumo palyginimo duomenų, kurie leistų teigti arba daryti išvadą apie vieno IL inhibitoriaus efektyvumo pranašumą palyginus su kitais IL inhibitoriais. Neseniai publikuoti 2 tyrimų rezultatai, kuriuose teigiama, kad guselkizumabo (ECLIPSE) ir risankizumabo (IMMerge) efektyvumas pranašesnis, lyginant su sekukinumabo efektyvumu. Tačiau vienareikšmiškai surikiuoti visus esamus 6 anti-IL inhibitorius (Lietuvoje kompensuojami tik 4) pagal efektyvumo pranašumą šiuo metu nėra galimybės, nes trūksta „evidence based“ įrodymų. Todėl Europos gairėse (2021) nėra sureglamentuoti IL inhibitorių skyrimo eiliškumo reikalavimai ir jų skirtumai. Galiojančiose tarptautiniuose gairėse terapinis pasirinkimas gydant sunkios ligos formą grindžiasi gydytojo specialisto nuožiūra, jo/jos kompetencija bei atsižvelgiant į paciento savybes. Šios nuostatų laikosi ir Lietuvos dermatologų draugija.

Šaltiniai:

1. EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS. SYSTEMIC TREATMENT (October 2021)
2. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis“ (2021 gruodžio 14: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011535.pub4/full>)
3. A. Blauvelt et al. „Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE study. Journal of Dermatological Treatment. 2021 Aug. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1959504>

4. R.B. Warren et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab inpatients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy–assessor-blinded clinical trial. *British Journal of Dermatology*

Viršinininkas

Gytis Andrulionis