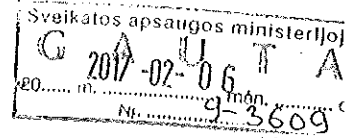


PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-02-06 Nr. VAS/BR-58

I 2016-10-14 Nr. (1.2.15.31-253) 10-8551

DĖL VAISTINIO PREPARATO COSENTYX (SEKUKINUMABAS) KOMPENSAVIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos prie Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos siųstą raštą, kuriame prašoma įvertinti vaistinio preparato Cosentyx (sekukinumabo) efektyvumą, skiriant jį pagal registruotą indikaciją „vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų, kuriems numatyta sisteminio poveikio terapija, gydymui“, ir pagal siūlomą apribojimą „pacientams, kuriems ankstesnis gydymas bent vienu iš tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorių arba ustekinumabu buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo“ pateikiant išvadą, kuriai indikacijai, atsižvelgiant į efektyvumą, jį tikslingiausia būtų kompensuoti. Sekukinumabas yra monokloninis antikūnas -17 interleukino (IL) inhibitorius.

Šiuo metu antračiam psoriazės gydymui centralizuotai perkama infliksimabo, adalimumabo, etanercepto ir ustekinumabo. Infliksimabas, adalimumabas ir etanerceptas yra tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriai, ustekinumabas yra interleukinų 12 ir 23 inhibitorius. Šie vaistiniai preparatai skiriami užsitęsusiai ilgiau nei 6 mėn. sunkios formos psoriazei (PASI rodiklis > 15) gydyti, kai fototerapija ar standartinis sisteminis gydymas (metotreksatu ar acitretinu) yra neveiksmingi arba yra jų taikymo kontraindikacijų.

Atlikti trys III fazės randomizuoti klinikiniai tyrimai, lyginantys sekukinumabą su placebo (ERASURE, JUNCTURE ir FEATURE), vienas III fazės randomizuotas klinikinis tyrimas, lyginantis sekukinumabą ir etanerceptą (FIXTURE), ir vienas III fazės randomizuotas klinikinis tyrimas, lyginantis sekukinumabą su ustekinumabu (CLEAR). Šių tyrimų metu buvo nustatyta, kad sekukinumabas yra pranašesnis už placebo, etanerceptą ir ustekinumabą. Sekukinumabo efektyvumas kitų preparatų atžvilgiu nežinomas. Žemiau pateikiamas klinikinių tyrimų, lyginančių sekukinumabą su etanerceptu ir placebo (FIXTURE) bei ustekinumabu (CLEAR) vertinimas.

FIXTURE:

III fazės randomizuotas klinikinis tyrimas, lyginantis sekukinumabą ir etanerceptą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 12-ąją gydymo savaitę pasiektas PASI 75 atsakas (PASI – žvynelinės ploto ir sunkumo indeksas, kai lyginamas - žvynelinės ploto ir sunkumo sumažėjimas nuo pradinio lygio iki lyginamojo momento, procentais) bei IGA mod 2011 “švarios odos” arba “beveik švarios odos” atsakas, dalis. Šiame tyrime dalyvavę pacientai buvo randomizuoti į 4 grupes:

sekukinumabo 300 mg (n=327), sekukinumabo 150 mg (n=327), etanercepto (n=326) ir placebo (n=326).

Abiejose sekukinumabo grupėse statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė PASI 75 atsaką 12-ąją gydymo savaitę palyginus su etanercepto ir placebo grupėmis, atitinkamai 249 (77,1%), 219 (67%), 142 (44%) ir 16 (4,9%),  $p < 0,001$ . Taip pat abiejose sekukinumabo grupėse statistiškai patikimai daugiau pacientų pasiekė "švarios odos" arba "beveik švarios odos" atsaką pagal IGA mod 2011 palyginus su etanercepto ir placebo grupėmis, atitinkamai 202 (62,5%), 167 (51,1%), 88 (27,2%) ir 9 (2,8%),  $p < 0,001$ .

#### Pogrūpių analizė:

- Iš visų tyrime dalyvavusių pacientų prieš tai biologinės terapijos buvo gavę 38 (11,6%) pacientai sekukinumabo 300 mg grupėje, 45 (13,8%) pacientai sekukinumabo 150 mg grupėje, 45 (13,8%) pacientai etanercepto grupėje ir 35 (10,7%) placebo grupėje.
- PASI 75 atsaką 12-ąją gydymo savaitę šiuose pogrūpiuose pasiekė 29/38 (76,3%) sekukinumabo 300 mg grupėje, 24/45 (53,3%) sekukinumabo 150 mg grupėje, 24/45 (53,3%) etanercepto ir 0/35 (0%) pacientų placebo grupėje.
- Iš visų pacientų, prieš tyrimą TNF inhibitoriais buvo gydyta 12 pacientų sekukinumabo 300 mg grupėje, 15 pacientų sekukinumabo 150 mg grupėje, 21 pacientas etanercepto grupėje ir 12 pacientų placebo grupėje.
- Pacientams pogrūpyje, kuriame prieš tyrimą skirtas gydymas TNF inhibitoriais nebuvo efektyvus, PASI 75 atsakas 12-ąją gydymo savaitę gautas 7/10 (70%) sekukinumabo 300 mg grupėje, 5/9 (55,6%) pacientų sekukinumabo 150 mg grupėje, 3/10 (30%) pacientų etanercepto grupėje ir 0/3 (0%) pacientų placebo grupėje. Pažymėtina, kad imtis pogrūpiuose yra maža ir neparodo statistiškai reikšmingai didesnio sekukinumabo efektyvumo skiriant po nesėkmingos TNF inhibitoriaus terapijos.

#### CLEAR:

Randomizuoto 3 fazės palyginamojo klinikinio tyrimo CLEAR metu buvo lyginamas sekukinumabo ir ustekinumabo saugumas ir efektyvumas. Tyrime dalyvavę pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes: sekukinumabo 300 mg (n=337) ir ustekinumabo (n=339). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo PASI 90 atsakas 16-ąją gydymo savaitę. Didesnei sekukinumabu gydytų pacientų daliai 16-ąją gydymo savaitę buvo pasiektas PASI 90 atsakas, lyginant su gydytais ustekinumabu, atitinkamai 79% ir 57,6%,  $p < 0,0001$ .

#### Pogrūpių analizė:

- Iki tyrimo sisteminę biologinę terapiją buvo gavę 48 (14,2%) pacientai sekukinumabo grupėje ir 44 (13%) pacientai ustekinumabo grupėje.
- Vertinant pacientų, kurie iki tyrimo nebuvo gavę sisteminės biologinės terapijos, pogrūpi nustatyta, kad po 16 gydymo savaitių statistiškai reikšmingai didesniai sekukinumabu gydytų pacientų skaičiui buvo pasiektas PASI 90 atsakas lyginant su gydytais ustekinumabu, atitinkamai 81,2% ir 59,8%,  $p = 0,0001$ .
- Vertinant pacientų, kurie prieš tyrimą vartojo sisteminės biologinės terapijos preparatų pogrūpi, nustatyta, kad sekukinumabo ir ustekinumabo efektyvumas vertinant PASI 90 atsaką po 16 gydymo savaitių statistiškai patikimai nesiskyrė ir buvo atitinkamai 66% ir 43,2%,  $p = 0,0522$ . Pažymėtina, kad pacientų imtis buvo maža.

Jungtinės Karalystės Nacionalinis sveikatos priežiūros ir socialinės rūpybos institutas (NICE angl. *National Institute for Health and Care*) savo vertinime atsižvelgė ir į meta-analizės rezultatus ir priėjo išvados, kad sekukinumabas yra pasirinkimo vaistas suaugusiesiems sunkia psoriaze gydyti, kuriems standartinis sisteminis gydymas (ciklosporinu, metotreksatu ir PUVA) buvo neefektyvus, kontraindikuotinas ar netoleruojamas. Taip pat sekukinumabas buvo netiesiogiai lyginamas su adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu ir ustekinumabu Bajeso tinklų meta-analizės,

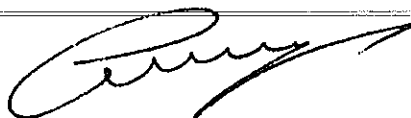
į kurią įtraukta 30 klinikinių tyrimų, metu. Buvo prieita išvados, kad sekukinumabo efektyvumas yra artimas etanercepto, ustekinumabo, adalimumabo ir infliksimabo efektyvumui.

Anksčiau Tarnybos nustatyta, kad *Cosentyx* (sekukinumabas) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami (4 balai), kuri suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau kompensuojamų preparatų terapine nauda (6 balai). Terapinė vertė nekeičiama ir lieka 10 balų.

Sekukinumabas, kaip ir jau minėti centralizuotai perkami vaistiniai preparatai (infliksimabas, adalimumabas, etanerceptas ir ustekinumabas) gali būti dar vienas pasirinkimas užsitęsusiai ilgiau nei 6 mėn. sunkios formos psoriazei (PASI rodiklis > 15) gydyti, kai fototerapija ar standartinis sisteminis gydymas (metotreksatu ar acitretinu) yra neveiksmingi arba yra jų taikymo kontraindikacijų.

Patikimų duomenų, pagrindžiančių sekukinumabo efektyvumą ir saugumą trečios eilės gydymui, kai gydymas TNF inhibitoriais ir ustekinumabu neefektyvus, Tarnyba neturi.

Viršininkas



Gintautas Barcys