

J. Tomševič
ruoš 11/10

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2016-11-09
Nr. 9-23308

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

2016-11-09 Nr. (118) AR-1653

I Nr.



**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

COSENTYX (sekukinumabas), 150 mg milteliai injekciniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Psoriazinis artritas

Cosentyx, vienas ar derinyje su metotreksatu (MTX), skirtas aktyviu psoriazinio artritu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai ankstesnis gydymas ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LEMVNR) buvo nepakankamai veiksmingas.

Plokštelinė psoriazė

Cosentyx skirtas vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų, kuriems numatyta sisteminio poveikio terapija, gydymui.

Ankilozinis spondilitas

Cosentyx skirtas aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai jiems įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas.

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

Psoriazinės ir enteropatinės artropatijos (TLK-10 AM kodas - M07).
Artropatinė psoriazė (TLK-10 AM kodas - L40.5)

1.4. Siūlomi apribojimai
Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC10

Veikimo mechanizmas

Sekukinumabas yra IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas, identiškas žmogaus antikūnui; jis selektyviai jungiasi prie uždegiminių procesus skatinančio citokino interleukino-17A (IL-17A) ir jį neutralizuoja. Sekukinumabo poveikis pasireiškia per IL-17A ir šio citokino sąveikos su IL-17 receptoriais slopinimą, o pastarasis receptorių ekspresuojamas įvairių ląstelių tipų, įskaitant keratinocitus, paviršiuje. Dėl šio veikimo mechanizmo sekukinumabas slopina uždegimą skatinančių citokinių, chemokinių ir audinių pažeidimo mediatorių atpalaidavimą bei sumažina IL-17A poveikio įtaką autoimuninėms ir uždegiminėms ligoms. Kliniškai reikšmingi sekukinumabo kiekiai pasiekia odą ir sumažina vietinių uždegiminių žymenų. Dėl tiesioginio poveikio gydymas sekukinumabu plokštelinės žvynelinės pažeistos odos srityse sumažina eritemos, sukietėjimo ir odos pleiskanojimo požymius.

IL-17A yra natūraliai organizme susidarantis citokinas, kuris dalyvauja normalaus uždegiminio ir imuninio atsako procesuose. IL-17A itin svarbus plokštelinės žvynelinės patogenezeje, jo kiekis šia liga sergantiems pacientams padidėja pažeistos odos srityse, lyginant su nepažeista oda.

Dozavimas

Rekomenduojama sekukinumabo dozė yra 300 mg. Kiekviena 300 mg dozė suvartojama kaip dvi po oda leidžiamos injekcijos po 150 mg.

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 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Sekukinumabas yra IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas, interleukino-17A (IL-17A) inhibitorius. Šiuo metu psoriaziniam artritui gydyti centralizuotai perkami TVF alfa inhibitoriai infliksimabas, etanerceptas, adalimumabas ir ustekinumabas (IL-12 ir IL-23 blokatoriai). Atsižvelgiant į tai, galima tvirtinti, kad sekukinumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriaziniam artritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in

Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2015;373:1329-1339 (toliau tekste – FUTURE-1).

- *McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386:1137-1146 (toliau tekste – FUTURE-2)*

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**		
FUTURE-1	1			1			1	3
FUTURE-2	1	1		1	1		1	5

* Atsakymas taip vertinamas (1 balu, ne – 0 balu)

** Atsakymas taip vertinamas (1 balu, ne – 0 balu)

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Sekukinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 2 randomizuotų, dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų, III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo psoriaziniu artritu sergantys pacientai, metu. 75mg, 150 mg ir 300 mg sekukinumabo dozių vartojimo veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su placebo poveikiu.

1-ojo tyrimo (FUTURE-1) metu buvo vertinamas vaistinio preparato poveikis 606 pacientams. Visi sekukinumabo grupių pacientai gydymo pradžioje bei antrą ir ketvirtą savaitę gavo intraveninę sekukinumabo dozę atsižvelgiant į kūno masę (10 mg/kg kūno masės). Paskui kas keturias savaites jiems buvo skirta poodinė sekukinumabo dozė (150 mg ar 75 mg). Placebo grupės pacientai gavo atitinkamą placebo. 16-ąją tyrimo savaitę, įvertinus gydymo veiksmingumą, pacientai buvo suklasifikuoti į tuos, kuriems gautas gydymasis poveikis ir tuos, kuriems poveikio negauta. 16-tą tyrimo savaitę placebo grupės pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti 150 mg ar 75 mg sekukinumabo dozes į poodį kas keturias savaites nuo 16 ar 24 gydymo savaitę, atsižvelgiant į gautą gydymo poveikį.

2-ojo tyrimo (FUTURE-2) metu buvo vertinamas vaistinio preparato poveikis 397 pacientams. Jie buvo suskirstyti į vieną iš keturių gydymo grupių (buvo trys skirtingų sekukinumabo dozių [300 mg, 150 mg, 75 mg] grupės bei placebo grupė). 16-ąją tyrimo savaitę, įvertinus gydymo veiksmingumą, pacientai buvo suklasifikuoti į tuos, kuriems gautas gydymasis poveikis ir tuos, kuriems poveikio negauta. Tuo metu placebo gydyti tiriamieji buvo randomizuoti į dvi grupes (santykiu 1:1), paskiriant jiems 300 mg arba 150 mg sekukinumabo po oda kas keturias savaites nuo 16-osios savaitės (tiems, kuriems efekto nebuvo) arba nuo 24-osios savaitės (tiems, kuriems gydymas buvo veiksmingas).

Visų pacientų būklė buvo stebima iki 52 savaičių nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės paskyrimo.

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų metu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 24 tyrimo savaitę pagal Amerikos Reumatologijos Koledžo kriterijus (ACR20) nustatytas ≥ 20 proc. pagerėjimas lyginant su pradine būkle, vertinant sąnarių skausmingumą ir patinimą bei tris iš penkių ACR atsako kriterijų: paciento bendras vertinimas, gydytojo bendras vertinimas, skausmas, neįgalumas, ūmios fazės vertinimas.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurie 24 tyrimo savaitę pasiekė mažiausiai 75 proc. ir 90 proc. pagerėjimą, dalis, atitinkamai vertinant pagal Psoriazės išplitimo ir intensyvumo indeksą (PASI75 ir PASI90) (naudota, jei gydymo pradžioje mažiausiai 3 proc. bendro kūno ploto buvo pažeista psoriazinio bėrimo); pokyčiai nuo gydymo pradžios (nuo pirmos dienos) 28-sąnarių ligos aktyvumo skalėje, atsižvelgiant į C reaktyvaus baltymo koncentraciją (DAS28-CRP), kai baltų suma yra nuo 2 iki 10, atitinkamai >5,1 balas nurodo aktyvią ligos eigą, >3,2 – žemą aktyvumą, <2,6 – remisiją; pokyčiai nuo gydymo pradžios (nuo pirmos dienos) vertinant pagal SF36-PCS skalės balą; pokyčiai nuo gydymo pradžios (nuo pirmos dienos) vertinant pagal HAQ-DI skalės balą; pacientų dalis, kurie pasiekė mažiausiai 50 proc. pagerėjimą, vertinant pagal ACR50; daktilito ir entezito simptomų išnykimas (jei tokie požymiai buvo gydymo pradžioje); radiologiniai pokyčiai, naudojantis *van der Heijde-modified total Sharp* skale (mTSS).

Veiksmingumo rezultatai 24-ąją savaitę FUTURE-1 tyrime

Vertinamoji baigtis	Sekukinumabas 150 mg (n=202)	Sekukinumabas 300 mg (n=202)	Placebo (n=202)
ACR atsakas – pagrindinė vertinamoji baigtis: N (proc.)	101 (50,0)*	102 (50,5)*	35 (17,3)
Antrinės vertinamosios baigtys:			
PASI75 atsakas – N/iš viso N (proc.)	66/108 (61,1)*	70/108 (64,8)*	9/109 (8,3)
PASI90 atsakas – N/iš viso N (proc.)	49/108 (45,4)*	53/108 (49,1)*	4/109 (3,7)
DAS28-CRP pokytis nuo pradinės būklės	-1,62±0,08*	-1,67±0,09*	-0,77±0,12
SF-36 fizinio komponento pokytis nuo pradinės būklės	5,91±0,53*	5,41±0,52*	1,82±0,72
Neįgalumo vertinimo (HAQ-DI skalė) pokytis nuo pradinės būklės	-0,40±0,04*	-0,41±0,04*	-0,17±0,05
ACR50 atsakas – N (proc.)	70 (34,7)*	62 (30,7)*	15 (7,4)
Sąnarių struktūrinio pažeidimo (mTSS skalė) pokytis nuo pradinės būklės	0,13±0,09**	0,02±0,12**	0,57±0,19
Pacientai, kuriems pasireiškė daktilitas - N/iš viso N (proc.)***	109/208 (52,4)**		18/116 (15,5)
Pacientai, kuriems pasireiškė entezitas - N/iš viso N (proc.)***	121/255 (47,5)**		15/117 (12,8)

*-p<0,001 lyginant su placebo; **-p<0,05 lyginant su placebo; šiai analizei buvo sudėti abiejų Sekukinumabo dozių duomenys.

Tyrimo rezultatai parodė, jog sekukinumabo popveikis išliko visas 52 tyrimo savaites

Veiksmingumo rezultatai 24-ąją savaitę FUTURE-2 tyrime

	Secukinumab 300 mg (n=100)			Secukinumab 150 mg (n=100)			Secukinumab 75 mg (n=99)			Secukinumab (pooled data)			Placebo (n=98)
	Value*	Effect size versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	Value*	Effect size versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	Value*	Effect size versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	Value*	Effect size versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	Value*
ACR20	54/100 (54%)	OR 6.81 (3.42 to 13.56)	<0.0001	51/100 (51%)	OR 6.52 (3.25 to 13.08)	<0.0001	29/99 (29%)	OR 2.32 (1.14 to 4.73)	0.0399				15/98 (15%)
PAS75†	26/41 (63%)	OR 9.48 (3.33 to 27.00)	<0.0001	28/58 (48%)	OR 5.70 (2.12 to 15.34)	0.0017	14/50 (28%)	OR 2.07 (0.74 to 5.81)	0.1650				7/43 (16%)
PAS90†	20/41 (49%)	OR 10.74 (3.23 to 36.84)	0.0005	19/58 (33%)	OR 6.36 (1.89 to 21.47)	0.0057	6/50 (12%)	OR 1.38 (0.36 to 5.36)	0.6421				4/43 (9%)
DAS28-CRP	-1.61 (0.11)	Difference -0.65 (-1.02 to -0.29)	0.0013	-1.58 (0.11)	Difference -0.62 (-0.98 to -0.26)	0.0057	-1.12 (0.11)	Difference -0.16 (-0.53 to 0.20)	0.6421				-0.96 (0.15)
SF36-PCS	7.25 (0.74)	Difference 5.30 (2.91 to 7.69)	0.0013	6.39 (0.73)	Difference 4.44 (2.05 to 6.83)	0.0057	4.38 (0.75)	Difference 2.42 (0.02 to 4.83)	0.6421				1.95 (0.97)
HAQ-DI	-0.56 (0.05)	Difference -0.25 (-0.40 to -0.10)	0.0040	-0.48 (0.05)	Difference -0.17 (-0.32 to -0.02)	0.0555	-0.32 (0.05)	Difference -0.01 (-0.16 to 0.15)	0.9195				-0.31 (0.06)
ACR50	35/100 (35%)	OR 7.15 (2.97 to 17.22)	0.0040	35/100 (35%)	OR 7.54 (3.11 to 18.25)	0.0555	18/99 (18%)	OR 2.91 (1.15 to 7.36)	0.9195				7/98 (7%)
Resolution of dactylitis†										52/111 (47%)	OR 4.35 (1.39 to 14.29)	0.9195	4/27 (15%)
Resolution of enthesitis†										76/188 (40%)	OR 2.56 (1.30 to 5.00)	0.9195	14/65 (22%)

Least-squares mean and 95% CI are from a mixed-model repeated measures with treatment regimen, analysis visit, and randomisation stratum (anti-TNF-naïve or anti-TNF-IR) as factors, weight and baseline score as continuous covariates, and treatment by analysis visit and baseline score by analysis visit as interaction terms, and an unstructured covariance structure. OR and 95% CI are from a logistic regression model with treatment and randomisation stratum (anti-TNF-naïve or anti-TNF-IR) as factors and baseline weight as a covariate. OR greater than 1 favours secukinumab. All p-values are versus placebo and are adjusted for multiplicity. ACR20—at least 20% improvement in the American College of Rheumatology. OR—odds ratio. PAS—Pain Area and Severity Index. DAS28-CRP—28-Joint Disease Activity Score using C-Reactive Protein. SF36-PCS—36-Item Short-Form Health Survey. HAQ-DI—Health Assessment Questionnaire Disability Index. ACR50—at least 50% improvement in the American College of Rheumatology. Anti-TNF-IR—inadequate response to a tumour necrosis factor drug or treatment stopped because of safety or tolerability reasons. *Data are n/N (%) or least-squares mean (SE). †Assessed in patients with psoriasis on at least 3% of their body surface area. ‡Resolution of dactylitis and enthesitis was assessed only in patients with these symptoms at baseline; pooled data are reported for secukinumab 300 mg, 150 mg, and 75 mg.

Table 2: Comparison of secukinumab versus placebo at week 24 for prespecified primary and secondary endpoints

Komentaras: Pateiktų klinikinių tyrimų metu sekukinumabas buvo lygintas su placebo. Tyrimų duomenys parodė, kad jis buvo pranašesnis už placebo. Tačiau klinikinių tyrimų siekiant palyginti sekukinumabo efektą su kitais psoriazinį artritą gydyti skirtais preparatais nepateikta.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausi sekukinumabo šalutiniai reiškiniai (galintys pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10) yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (sloga) su nosies ir gerklės gleivinės uždegimu (nazofaringitu). Dauguma šalutinių reiškinų yra lengvi arba vidutinio sunkumo.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinę pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pagrūpiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pagrūpiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

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

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Sekukinumabas yra IgG1/ κ klasės monokloninis antikūnas, interleukino-17A (IL-17A) inhibitorius. Šiuo metu psoriaziniam artritui gydyti centralizuotai perkamas ustekinumabas – interleukinų IL-12 ir IL-23 inhibitorius. Nors sekukinumabas pagal ATC klasifikaciją priskiriamas tai pačiai grupei (interleukino inhibitoriai), tačiau jis inhibuoja kitus interleukinus ir turi kitokį veikimo mechanizmą. Atsižvelgiant į tai, galima teigti, kad sekukinumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriaziniam artritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad sekukinumabas yra efektyvesnis negu placebo, tačiau jokių duomenų apie sekukinumabo pranašumą lyginant su šiuo metu Lietuvoje centralizuotai perkamais preparatais nepateikta. Tarnybos nuomone, sekukinumabas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Lietuvoje šiuo metu psoriazei gydyti centralizuotai perkama infliksimabo, adalimumabo, etanercepto ir ustekinumabo. Įvertinus dabar centralizuotai perkamų biologinių vaistų ir sekukinumabo efektyvumo duomenis, manoma, kad sekukinumabas yra dar viena gydymo alternatyva.

Viršininkas



Gintautas Barcys