

2015-05-25  
9-12977

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos 2015-05-25 Nr. (VAB) ARK-  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos 1 Nr. 186  
priemonių kompensavimo komisijai



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

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

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

Psoriazė (L40).

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 uždegiminius procesus skatinančio citokino interleukino-17A (IL-17A) ir jį neutralizuoja. Sekukinumabo poveikis pasireiškia per IL-17A ir šio citokino sąveikos su IL-17

receptoriumi slopinimą, o pastarasis receptorius ekspresuojamas įvairių ląstelių tipų, įskaitant keratinocitus, paviršiuje. Dėl šio veikimo mechanizmo sekukinumabas slopina uždegimą skatinančių citokinų, chemokinų 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 patogenezėje, jo kiekis šia liga sergantiems pacientams padidėja pažeistos odos srityse, lyginant su nepažeista oda.

#### Dozavimas

Rekomenduojama sekukinumabo dozė yra 300 mg. Ji leidžiama po oda, iš pradžių skiriant 0, 1, 2 ir 3-iąją savaitėmis, o vėliau tęsiant kas mėnesines palaikomąsias pradedant nuo 4-osios savaitės.

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

Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę tiems pacientams, kuriems per 16 gydymo savaičių nepasireiškia jokios reakcijos į gydymą. Kai kuriems pacientams, kuriems iš pradžių pasireiškia dalinė reakcija į gydymą, tęsiant gydymą ilgiau kaip 16 savaičių būklė ilgainiui gali pagerėti.

#### 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 įrašytai 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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Sekukinumabas yra IgG1/ $\kappa$  klasės monokloninis antikūnas, interleukino-17A (IL-17A) inhibitorius. Šiuo metu psoriazei gydyti centralizuotai per kamas ustekinumabas – interleukinų IL-12 ir IL-23 inhibitorius. Nors sekukinumabas pagal ATC klasifikaciją priskiriamas tai pačiai grupei (interleukinų inhibitoriai), tačiau jis inhibuoja kitus interleukinus ir turi kitokį veikimo mechanizmą. Atsižvelgiant į tai, galima tvirtinti, kad sekukinumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriazei, kuriai 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):

- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumabum in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-338.
- CLEAR Primary endpoint clinical study report (rezultatai dar nepaskelbti mokslo spaudoje ir nevertinti EVA).

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**		
ERASURE & FIXTURE	1			1	1		1	4
CLEAR	1	1		1	1			

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### ERASURE & FIXTURE

Sekukinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų, III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline sergantys pacientai, kai jiems buvo numatyta skirti fototerapiją ar sisteminę terapiją [ERASURE, FIXTURE] metu. 150 mg ir 300 mg sekukinumabo dozių vartojimo veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti arba su placebo, arba su etanercepto poveikiu.

1-ojo tyrimo (ERASURE) metu buvo vertinamas vaistinio preparato poveikis 738 pacientams. Pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta sekukinumabo, vartojo 150 mg arba 300 mg preparato dozes 0, 1, 2 ir 3-iąją savaitę, o vėliau tokią pat dozę kas mėnesį pradedant nuo 4-osios savaitės. 2-ojo tyrimo (FIXTURE) metu buvo vertinamas vaistinio preparato poveikis 1 306 pacientams. Pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta sekukinumabo, vartojo 150 mg arba 300 mg preparato dozes 0, 1, 2 ir 3-iąją savaitę, o vėliau tokią pat dozę kas mėnesį pradedant nuo 4-osios savaitės. Pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta etanercepto, 12 savaičių vartojo po 50 mg dozes du kartus per savaitę, o vėliau po 50 mg kas savaitę. Abiejų 1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu tie pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta placebo ir kuriems 12-ąją savaitę nebuvo nustatyta atitinkamo atsako, buvo perkelti į kitą grupę ir jiems paskirta vartoti sekukinumabo (150 mg arba 300 mg dozę) 12, 13, 14 ir 15-ąją savaitę, o vėliau tokią pat dozę kas mėnesį pradedant nuo 16-osios savaitės. Visų pacientų būklė buvo stebima iki 52 savaičių nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės paskyrimo.

Placebu ir veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų tyrimų metu pasirinktos pagrindinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems 12-ąją savaitę pasiektas PASI 75 (žvynelinės ploto ir sunkumo indeksas 75) atsakas bei IGA mod 2011 „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ atsakas, dalis, lyginant su placebo grupe. Tyrimų rezultatai pateikti lentelėse žemiau.

Lentelė 1. PASI 50/75/90/100 bei IGA\* mod 2011 „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ klinikinių atsakų duomenų santrauka iš ERASURE tyrimo

	12-oji savaitė			16-oji savaitė		52-oji savaitė	
	Placebas	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
<b>I-asis tyrimas</b>							
Pacientų skaičius	246	244	245	244	245	244	245
PASI 50 atsakas, n (%)	22 (8.9%)	203 (83.5%)**	222 (90.6%)	212 (87.2%)	224 (91.4%)	187 (77%)	207 (84.5%)
PASI 75 atsakas, n (%)	11 (4.5%)	174 (71.6%)**	200 (81.6%)**	188 (77.4%)	211 (86.1%)	146 (60.1%)	182 (74.3%)
PASI 90 atsakas, n (%)	3 (1.2%)	95 (39.1%)**	145 (59.2%)**	130 (53.5%)	171 (69.8%)	88 (36.2%)	147 (60.0%)
PASI 100 atsakas, n (%)	2 (0.8%)	31 (12.8%)	70 (28.6%)	51 (21.0%)	102 (41.6%)	49 (20.2%)	96 (39.2%)
IGA mod 2011 „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ atsakas, n (%)	6 (2.4%)	125 (51.2%)**	160 (65.3%)**	142 (58.2%)	180 (73.5%)	101 (41.4%)	148 (60.4%)

\* IGA mod 2011 yra 5 kategorijų skalė, kurios įvertinimai yra „0 = švari oda“, „1 = beveik švari oda“, „2 = nesunkus pažeidimas“, „3 = vidutinio sunkumo pažeidimas“ arba „4 = sunkus pažeidimas“; šie įvertinimai rodo bendrąjį žvynelinės sunkumo vertinimą gydytojo nuomone, atsižvelgiant į odos sukietėjimą, eritemą ir pleiskanojimą. Gydomo sėkmė pasiekus „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ atsakus, reiškė žvynelinės požymių nebuvimą arba normalią ar rausvą odos pažeidimų spalvą, nesant plokštelių sukietėjimo ir nesant pleiskanojimo ar esant tik nedideliu židininiam pleiskanojimui.

\*\* p reikšmės, lyginant su placebo poveikiu, pakoreguotos pagal daugialypius kintamuosius:  $p < 0,0001$ .

Lentelė 2. FIXTURE tyrimo klinikinio atsako duomenų santrauka

	12-oji savaitė			16-oji savaitė			52-oji savaitė			
	Placebas	150 mg	300 mg	Etanerceptas	150 mg	300 mg	Etanerceptas	150 mg	300 mg	Etanerceptas
Pacientų skaičius	324	323	323	323	323	323	323	323	323	323
PASI 50 atsakas, n (%)	49 (15.1%)	266 (81.3%)	296 (91.6%)	226 (70.0%)	290 (88.7%)	302 (93.5%)	257 (79.6%)	249 (76.1%)	274 (84.8%)	234 (72.4%)
PASI 75 atsakas, n (%)	16 (4.9%)	219 (67.0%)**	249 (77.1%)**	142 (44.0%)	247 (75.5%)	280 (86.7%)	189 (58.5%)	215 (65.7%)	254 (78.6%)	179 (55.4%)
PASI 90 atsakas, n (%)	5 (1.5%)	137 (41.9%)	175 (54.2%)	67 (20.7%)	176 (53.8%)	234 (72.4%)	101 (31.3%)	147 (45.0%)	210 (65.0%)	108 (33.4%)
PASI 100 atsakas, n (%)	0 (0%)	47 (14.4%)	78 (24.1%)	14 (4.3%)	84 (25.7%)	119 (36.8%)	24 (7.4%)	65 (19.9%)	117 (36.2%)	32 (9.9%)
IGA mod 2011 „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ atsakas, n (%)	9 (2.8%)	167 (51.1%)**	202 (62.5%)**	98 (27.2%)	200 (61.2%)	244 (75.5%)	127 (39.3%)	168 (51.4%)	219 (67.8%)	120 (37.2%)

\*\* p reikšmės, lyginant su etanercepto poveikiu:  $p = 0,0250$

Visų tyrimų duomenimis skiriant 300 mg preparato dozę, nustatytas geresnis odos sveikimas, ypatingai „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ atsakas, vertinant visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis, t. y., PASI 90, PASI 100 ir IGA mod 2011 0 arba 1 atsaką, o didžiausias poveikis buvo stebimas 16-ąją savaitę, todėl rekomenduojama skirti šią preparato dozę.

**Komentaras:** Klinikinių tyrimų metu sekukinumabas buvo lygintas su placebo ir etanerceptu. Tyrimų duomenys parodė, kad jis buvo pranašesnis už placebo ir etanerceptą. Šiuo metu psoriazei gydyti centralizuotai perkama infliksimabo, adalimumabo, etanercepto ir ustekinumabo. Šių vaistų efektyvumas (PASI 50, 75 ir 90) buvo palygintas atlikus tinklo meta-analizę (network meta-analysis) (Burden RK et al. *Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe*

*psoriasis: a network analysis of randomised controlled trials. Br J dermatol 2012; 166:179-188*). Ši meta-analizė parodė, kad lyginant su placebo (PASI atsakas buvo 13%) infliksimabas buvo efektyviausias (PASI 50 – 93%; PASI 75 – 80% ir PASI 90 – 54%), toliau sekė ustekinumabo 90 mg (atitinkamai 90%, 74% ir 46%), toliau – adalimumabas (atitinkamai 81%, 59% ir 30%), etanercepto 50 mg (77%, 52%, 24%) ir efalizumabas (51%, 26%, 8%).

#### CLEAR (pateiktas papildomai)

Tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas ustekinumabu tyrimas. Į Tyrime dalyvauja 18 metų ir vyresni ligoniai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė žvynelinė, diagnozuota ne vėliau kaip 6 mėn. iki tyrimo pradžios ir kuriems vietinis gydymas, gydymas fototerapija, sisteminis gydymas arba keletas iš jų buvo nepakankamai veiksmingas. Atrinkti tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti sekukinumabo (300 mg – dvi injekcijos po 150 mg kas savaitę) arba ustekinumabo (<100 kg – 45 mg kas keturias savaites; >100 kg 90 mg 1-ą ir 4-ą savaitę, vėliau po 45 mg kas 4 savaites). Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ąją savaitę pasiektas PASI 90 atsakas, dalis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: pacientų, kuriems 12-ąją savaitę pasiektas PASI 90 atsakas, dalis; pacientų, kuriems PASI 75 atsakas išliko nuo 12-osios iki 52-osios savaitės, dalis; pacientų, kuriems pasiektas IGA mod 2011 skalės „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ atsakas 16-ąją savaitę, dalis; IGA mod 2011 skalės „švarios odos“ arba „beveik švarios odos“ PASI 50/75/90/100 atsako palyginimas. Pareiškėjas pristatė pirminės vertinamosios baigties rezultatus, tačiau tyrimas tebevyksta. Numatoma gydymo trukmė 52 savaitės. Pirminės baigties – pacientų, kuriems 16-ąją savaitę pasiektas PASI 90 atsakas, dalis – rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. PASI atsakas 16-ąją savaitę vartojant sekukinumabą 300 mg ir ustekinumabą

Vertinimo kriterijus	Palyginamieji vaistai	Sekukinumabas 300 mg n/N (proc.)	Ustekinumabas n/N (proc.)	Šansų santykis (95 proc. PI)	p reikšmė
PASI 90	Sekukinumabas 300 mg ir ustekinumabas	264/334 (79,0)	193/335 (57,6)	2,81 (1,99-3,97)	<0,0001

PASI - Žvynelinės ploto ir sunkumo indeksas, kai lyginamas žvynelinės ploto ir sunkumo sumažėjimas nuo pradinio lygio iki lyginamojo momento, procentais; PASI 90 - Žvynelinės ploto ir sunkumo sumažėjimas 90 proc. ir daugiau; n – ligonių su PASI 90 atsaku dalis, N – bendras ligonių skaičius, PI – pasikliautinis intervalas; p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

#### Komentaras:

Pareiškėjas papildomai pateikė šiuo metu vykdomo tyrimo CLEAR pagrindinės vertinamosios baigties duomenis. Šis tyrimas tebevyksta. Nors preliminarūs rezultatai rodo, kad sekukinumabas yra geresnis negu ustekinumabas vertinant PASI 90, tačiau pateiktų rezultatų nepakanka patvirtinti sekukinumabo pranašumą. Pirmiausia, pirminė vertinamoji baigtis įvertino tik greitą ir trumpalaikį vaisto efektą, o ilgalaikis lyginamasis poveikis dar nežinomas. Europos vaistų agentūros rekomendacijos (CHMP/EWP/2454/02corr) nurodo, kad vertinant vaistų psoriazei gydyti efektyvumą vien PASI vertinimo nepakanka, ir kad būtinos dvi vertinamosios baigtys efektyvumui nustatyti: validuotas standartizuotas globalinis rodiklis (*validated standardised global score*) kartu su PASI. Taip pat reikėtų pastebėti, kad klinikinio tyrimo metu ustekinumabo dozavimas skyrėsi juo registracijos metu patvirtinto ustekinumabo dozavimo: „Rekomenduojamas STELARA dozavimas: pradinė dozė yra 45 mg, kurią reikia švirkšti po oda, kitą 45 mg dozę reikia švirkšti po 4 savaitių, o vėliau - kas 12 savaitių. Pacientams, kurie sveria > 100 kg, pradinė dozė yra 90 mg, kurią reikia švirkšti po oda, kitą 90 mg dozę reikia švirkšti po 4 savaitių, o vėliau - kas 12 savaitių. Šiems

pacientams gali būti veiksminga ir 45 mg dozė. Vis dėlto 90 mg dozė tokiems pacientams buvo veiksmingesnė“ ([http://www.ema.europa.eu/docs/LT\\_LT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf))  
 Todėl papildomai pateikti rezultatai neturi įtakos nustatant sekukinumabo terapinę vertę.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (dažniausios iš jų buvo nazofaringitas ir rinitas), burnos pūslelinė, viduriavimas ir dilgėlinė. Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios ar 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 terapinį 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, pogrūpiui	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, pogrūpiui***	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 sukeltas 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 pogrūpis – 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 psoriazei gydyti centralizuotai per kamas ustekinumabas – interleukinų IL-12 ir IL-23 inhibitorius. Nors sekukinumabas pagal ATC klasifikaciją priskiriamas tai pačiai grupei (interleukinų inhibitoriai), tačiau jis inhibuoja kitus interleukinus ir turi kitokį veikimo mechanizmą. Atsižvelgiant į tai, galima tvirtinti, kad sekukinumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu psoriazei, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad sekukinumabas yra efektyvesnis negu placebo ir etanerceptas. Preliminarūs tebevykstančio tyrimo duomenys rodo, kad sekukinumabas yra efektyvesnis negu ustekinumabas vertinant PASI 16-ą gydymo savaitę, tačiau šie duomenys yra nebrandūs ir negalutiniai, todėl negali būti naudojami nustatant vaisto terapinę vertę.

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.

Viršinininkas

Gintautas Barcys