



9-119

Originalus dokumentas

**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių  
kompensavimo komisijai

2020-01-06 Nr. (118) KA - 5  
2019-12-17 Nr. (1.2.10.4-  
253)10-7629

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO DUPIXENT  
(DUPILUMABO) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos 2019-12-17 raštą Nr. (1.2.10.4-253)10-7629, kuriame prašoma išnagrinėti UAB „Sanofi-Aventis Lietuva“ (toliau – Pareiškėjo) pateiktą papildomą informaciją dupilumabo terapinei vertei nustatyti. Tarnyba primena, jog dupilumabas yra skirtas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkų atopinį dermatitą (AD) suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams, kurie pretenduoja į sisteminį gydymą. Dupilumabą siūloma kompensuoti taikant skyrimo sąlygą: „suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu atopiniu dermatitu, kuriems vietinis gydymas yra nepakankamas, o sisteminis gydymas netinkamas dėl neefektyvumo ar kontraindikacijų“. TLK-AM kodas L20.

Papildomam terapiniam vertinimui pateiktas publikuotas straipsnis, kuriame dupilumabas netiesiogiai lyginamas su ciklosporinu A:

- *Ariens, Lieneke FM, et al. "Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index." Acta dermato-venereologica 99.9-10 (2019): 851-857.*

Pateiktoje publikacijoje (Lieneke et al.) atliktas netiesioginis ciklosporino A ir dupilumabo terapinio efektyvumo palyginimas naudojant statistinius regresijos modelius. Netiesioginiam palyginimui dupilumabo grupėje įtraukta dalis pacientų iš CHRONOS klinikinio tyrimo, o ciklosporino grupės pacientų duomenys buvo įtraukti iš Utrechto universiteto medicinos centro Dermatologijos ir alergologijos skyriaus Nyderlanduose (angl. *Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center [UMC] Utrecht, the Netherlands*). Primenama, jog CHRONOS tai randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris (14 šalių), placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas. Į šį klinikinį tyrimą buvo įtraukiami suaugę AD sergantys pacientai, kuriems per 6 mėn. iki klinikinio tyrimo pasireiškė blogas atsakas į gydymą vidutinio ar didelio stiprumo vietinio poveikio kortikosteroidais (VKS) ir/arba buvo sisteminio gydymo poreikis.

Netiesioginio palyginimo analizei iš CHRONOS tyrimo buvo paimta tik 300 mg dupilumabo kas dvi savaites + VKS pacientų šaka. Pagrindiniai įtraukimo kriterijai dupilumabo (n=106) grupės pacientų į CHRONOS studiją buvo: pacientai, sergantys AD  $\geq 3$  m., dokumentuotas neefektyvus VKS gydymo atsakas per paskutinius 6 mėn. (su ar be vietinių kalcineurino inhibitorių vartojimo) arba dokumentuotas taikytas sisteminis gydymas per paskutinius 6 mėn. arba abu variantai. Taip pat IGA (angl. *Investigator Global Assessment scale*) balai  $\geq 3$  ir EASI (angl. *Eczema Area and Severity Index*) balai  $\geq 16$  gydymo pradžioje.

Ciklosporino A pacientų (n=57) duomenys nuo 2015 m. sausio mėn. iki 2017 m. rugsėjo mėn. buvo įtraukti iš Utrechto universiteto medicinos centro Dermatologijos ir alergologijos skyriaus Nyderlanduose (angl. *Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center [UMC] Utrecht, the Netherlands*). Įtraukti į analizę AD sergančių pacientų duomenis buvo naudota



statistinės analizės sistema. Dauguma pacientų buvo gydyti ciklosporinu A pagal vietines rekomendacijas kaip pirmojo pasirinkimo sisteminis gydymas. Ciklosporinas A gydymo pradžioje buvo skiriamas didesnėmis dozėmis 5 mg/kg/d 3-6 sav., vėliau pradėtas palaikomasis gydymas ciklosporinu A 2-3 mg/kg/d priklausomai nuo klinikinio atsako. Pastovus VKS vartojimas buvo leidžiamas. Įtraukti tų pacientų duomenys, kurie buvo gydyti ciklosporinu A nuo 2015 m. sausio iki 2017 m. rugsėjo ir kurių gydymo trukmė buvo > 3 savaitės. EASI balai buvo vertinami 3, 12-16 ir 24-30 gydymo savaitę. Pacientai, kurie pasiekė EASI  $\geq$  50 ar EASI rodiklis pagerėjo  $\geq$  75 proc. buvo vertinta kaip gautas atsakas į gydymą.

Šiame tyrime taikytas imties perskaičiavimo metodas (angl. *bootstrapping method*) su 1000 pakartojimų, o palyginimas tarp dupilumabo bei ciklosporino buvo atliktas, naudojant pirmos grupės **stebėtus** (angl. *observed*), o antros grupės - **perskaičiuotus** (angl. *estimated*) veiksmingumo rezultatus ir atvirkščiai. Taigi susidarė dvi lyginamosios grupės: 1) CHRONOS tyrime dupilumabu gydytų pacientų **stebėti** veiksmingumo rezultatai buvo palyginti su **perskaičiuotais** gydymo ciklosporinu A rezultatais pagal Utrechto medicinos centro imtį; 2) Utrechto medicinos centre ciklosporinu A gydytų pacientų **stebėti** rezultatai buvo palyginti su **perskaičiuotais** gydymo dupilumabu rezultatais pagal CHRONOS tyrimo imtį.

Tyrimo pradžioje ciklosporino A grupėje EASI balų vidurkis ( $\pm$  SN) buvo  $19,3 \pm 8,4$ , dupilumabo grupės pacientų EASI balų vidurkis buvo  $39,6 \pm 13,3$ . Pacientų charakteristikos tiek dupilumabo grupės, tiek ciklosporino A gr. pateikiamos lentelėse apačioje:

**Table I. Baseline characteristics**

	CsA patients (UMC Utrecht) <i>n</i> = 57	Dupilumab patients (CHRONOS) <i>n</i> = 106	<i>p</i> -value
Age, years, mean $\pm$ SD	35.3 $\pm$ 13.0	39.6 $\pm$ 14.0	0.06
Male, <i>n</i> (%)	34 (59.6)	62 (58.5)	0.89
Baseline EASI score, mean $\pm$ SD	19.3 $\pm$ 8.4	33.6 $\pm$ 13.3	< 0.0001
Baseline TARC, pg/ml, mean $\pm$ SD	5,176 $\pm$ 9,726	9,767 $\pm$ 19,410	< 0.05

*t*-tests were used to compare continuous variables.  $\chi^2$  tests were used to compare categorical variables.

CsA: cyclosporine A; EASI: Eczema Area and Severity Index; SD: standard deviation; TARC: thymus and activation-regulated chemokine; UMC: University Medical Center.

**Table II. Treatment characteristics of the University Medical Center (UMC) Utrecht patients who received cyclosporine and the CHRONOS patients who received dupilumab**

Characteristics	
<i>Cyclosporine patients (n = 57)</i>	
CsA dose, mg/kg, median (IQR)	
At baseline	4.8 (0.8)
12–16 weeks	3.3 (0.7)
24–30 weeks	3.0 (0.9)
Patients who remained on CsA at different time points, n (%)	
12–16 weeks	54 (94.7)
24–30 weeks	52 (91.2)
Reasons for discontinuation, n (%)	
Ineffectiveness	1 (1.8)
Side-effects	3 (5.3)
Other (pregnancy)	1 (1.8)
<i>Dupilumab patients (n = 106)</i>	
Patients who remained on dupilumab treatment at different time points, n (%)	
16 weeks	99 (93.4)
28 weeks	98 (92.5)
Reasons for discontinuation at 28 weeks, n (%)	
Adverse event	1 (0.9)
Physician decision	2 (1.9)
Protocol violation	1 (0.9)
Withdrawal by subject	4 (3.8)

CsA: cyclosporine A; IQR: interquartile range.

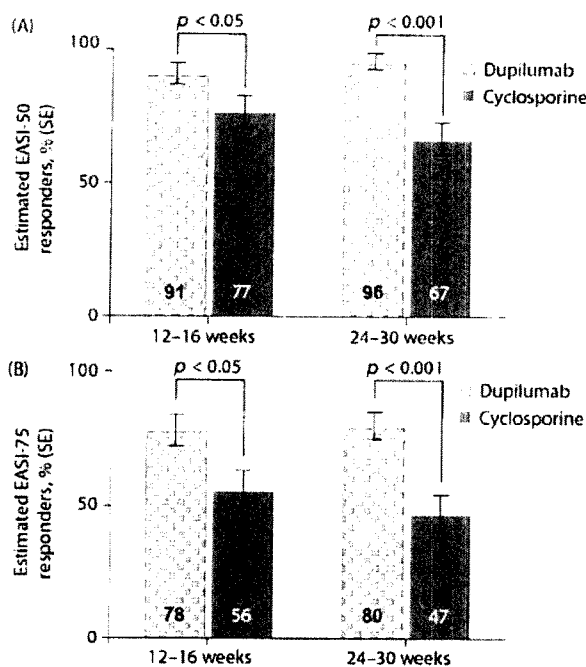
### Rezultatai:

Iš 57 ciklosporinu A gydytų pacientų 17 (30 %) anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau imunosupresantų, iš jų 6 (35 %) gavo metotreksatą, 12 (71 %) ciklosporiną A, 3 (18 %) azatiopriną ir 1 (6 %) mikofenolato rūgštį. 43 (41 %) dupilumabo pacientų prieš įtraukiant į tyrimą gavo nesteroidinį imunosupresinį gydymą, iš šių pacientų 8 (19 %) gavo metotreksatą, 33 (77 %) ciklosporiną A, 8 (19 %) azatiopriną ir 8 (19 %) mikofenolato rūgštį.

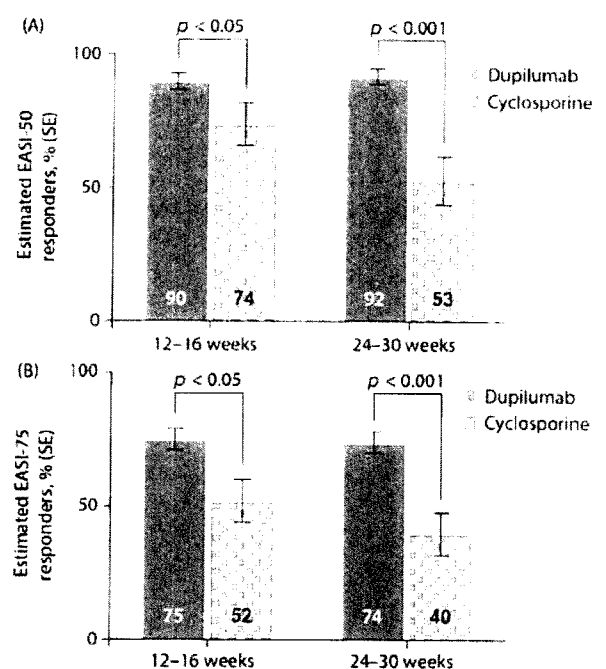
Tarp UMC pacientų apskaičiuota EASI-50 12–16 sav. atsaką pasiekusių pacientų dalis dupilumabas vs. ciklosporinas A buvo 91 % vs. 77 %;  $p = 0,038$ , 24–30 sav. EASI-50 atsakas buvo 96% vs. 67% ;  $p < 0,0001$ , atitinkamai. EASI-75 atsaką 12–16 sav. pasiekusių pacientų dalis dupilumabas vs. ciklosporinas A buvo 78 % vs 56 %;  $p = 0,016$  ir 80 % vs. 47% 24–30 savaitėmis;  $p < 0,001$ .

Tarp CHRONOS pacientų apskaičiuota EASI-50 atsaką pasiekusių pacientų dupilumabas vs. ciklosporinas A dalis 12–16 savaitę buvo 90 % vs. 74%;  $p < 0,038$  ir 24–30 savaitę 92 % vs. 53 %, atitinkamai;  $p < 0,0001$ . EASI-75 atsaką pasiekusių pacientų dalis dupilumabas vs. ciklosporinas A 12–16 savaitę buvo 75 % vs. 52 %;  $p = 0,016$  ir 24–30 savaitę 74 % vs. 40%;  $p < 0,001$ , atitinkamai.

Rezultatai pateikiami diagramose apačioje:



**Fig. 1. Estimated proportions of Eczema Area and Severity Index (EASI).** (A) EASI-50 and (B) EASI-75 responders in the University Medical Center (UMC) Utrecht population ( $n = 57$ ). Solid colour represents observed values. Hatched colours represent the estimated values. SE: standard error.



**Fig. 2. Estimated proportions of Eczema Area and Severity Index (EASI).** (A) EASI-50 and (B) EASI-75 responders in the CHRONOS population ( $n = 106$ ). Solid colour represents observed values. Hatched colours represent the estimated values. SE: standard error.

#### Pastaba:

Ciklosporino A grupės pacientų duomenys buvo atrinkti remiantis individualiais pacientų duomenimis, nebuvo atliktas klinikinis tyrimas, kur pacientai turėtų atitikti griežtus įtraukimo/neįtraukimo kriterijus, taip pat šie pacientai nebuvo randomizuoti, kas galėjo turėti įtakos preparato efektyvumo vertinimui. Ciklosporino A pacientų duomenys buvo įtraukti tik iš vieno centro Utrechte.

Statistiniai skaičiavimai buvo atlikti remiantis regresiniais modeliais, statistinės galios skaičiavimai nebuvo atlikti *a priori* principu, dėl ko galėjo didėti statistinės 2 tipo klaidos tikimybė. Pasirinkti laiko intervalai, kuomet buvo vertinama gydymo efektyvumas (tarp 12-16 savaičių ir tarp 24-30 savaičių) yra gerokai per ilgi norint patikimai įvertinti ir palyginti gydymo efektyvumą tarp ciklosporino A ir dupilumabo grupių. Mažos pacientų imtys (57 pacientai ciklosporino A) taip pat galėjo turėti įtakos gautų rezultatų patikimumui.

#### Išvada:

Tarnyba įvertinusi pateiktus duomenis nustato, jog patikimų duomenų palyginimui dupilumabas vs. ciklosporinas A trūksta (žr. Pastaba). Taip pat pateikti duomenys ne visai atspindi Lietuvos populiaciją – ciklosporinas A vis dar yra nekompensuojamas Lietuvos pacientams. Tačiau siūloma atsižvelgti į tai, jog šiuo metu Lietuvoje sunkaus ir vidutinio sunkumo atopinio dermatito sisteminio gydymo galimybės yra ribotos – gydymui skiriama sisteminiai gliukokortikoidai ar fototerapija. Dėl fototerapijos prieinamumo Lietuvoje taip pat išlieka neaiškumų, todėl manoma, jog susidariusi dabartinė situacija riboja sunkiu ar vidutinio sunkumo atopiniu dermatitu sergančių pacientų gydymo galimybes.

Viršininkas

Gytis Andrulionis