

Originalas nebus slunčiamas

2019-12-18
9-19803

25



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB ELI LILLY LIETUVA
El. Paštas: adomaitis_roland@lilly.com

2019 -12- 18

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

į 2019-11-15

Nr. (122) AR -
3218
Nr. SAM-S19-
029

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO
IKSEKIZUMABAS (TALTZ) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino UAB “Eli Lilly Lietuva” (toliau – Pareiškėjas) atsiųstą raštą, kuriame Pareiškėjas vaistinio preparato Taltz (iksekizumabo) terapinės vertės įvertinimui pateikia papildomą medžiagą.

Pirminio vertinimo metu Pareiškėjo pasiūlyta skyrimo sąlyga buvo netinkama, nes neatspindėjo į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų populiacijos, todėl buvo pakoreguota Tarnybos. Skyrimo sąlyga, kuria remiantis atliktas terapinės vertės nustatymas yra: *kai gydymas TNF alfa inhibitoriais yra neefektyvus arba gydymas vienu ar daugiau TNF alfa inhibitoriumi yra netoleruojamas. Gydymas skiriamas, keičiamas, esant remisijai, stabdomas gydytojo reumatologo sprendimu tretinio lygio ambulatorines ir stacionarines reumatologijos paslaugas teikiančioje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje.* Vertinimui atlikti Pareiškėjas pateikė vieną klinikinį tyrimą SPIRIT-P2, kuriame iksekizumabas įrodė pranašumą prieš placebo gydant psoriazinį artritą, kurio gydymui TNF alfa inhibitoriai buvo neefektyvūs, arba pacientai šių vaistų netoleravo. Pateiktas tyrimas turėjo du esminius trūkumus. Pirma, publikacijoje pateikiami tik trumpalaikio gydymo rezultatai (pirminė vertinamoji baigtis įvertinta po 24 gydymo savaitių). Visų antra, palyginamasis gydymas klinikiniame tyrime buvo placebo, tuo tarpu šiai pacientų populiacijai yra prieinamas gydymas ustekinumabu. Atsižvelgiant į tai, iksekizumabo terapinė nauda buvo traktuota kaip abejotina, nes nebuvo įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. *non-inferior*) negu kitas vaistinis preparatas, todėl vertinta **8 balais**.

Pareiškėjas nesutinka su nustatyta terapine verte ir pateikia papildomą informaciją:

1. *van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1) [published correction appears in J Rheumatol. 2018 Nov;45(11):1608]. J Rheumatol. 2018;45(3):367–377. doi:10.3899/jrheum.170429*

2. *Genovese MC, Combe B, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. Rheumatology (Oxford). 2018;57(11):2001–2011. doi:10.1093/rheumatology/key182*

3. *Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. Annals of the Rheumatic Diseases. Published Online First: 28 September 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386*

4. ACR 20 ir PASI 75 atsakas pacientams, kuriems pasireiškia PsA, pirmiau gydytiems arba negydytiems antikūnais prieš TNF, vartojantiems ustekinumabą arba iksekizumabą AIKT metu (nepublikuoti duomenys)

1. Dėl skyrimo sąlygos patikslinimo. Pareiškėjas, pateikė klinikinio tyrimo SPIRIT-P1 publikaciją (*van der Heijde et al, 2018*) terapinės vertės nustatymui skyrimo sąlygai (pirminio vertinimo metu pareiškėjo pateikta skyrimo sąlyga): „*Kai gydymas ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais yra neefektyvus arba gydymas vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančiu antireumatininiu vaistu yra netoleruojamas. Gydymas skiriamas, keičiamas, esant remisijai, stabdomas gydytojo reumatologo sprendimu tretinio lygio ambulatorines ir stacionarines reumatologijos paslaugas teikiančioje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje*“. SPIRIT-P1 tai randomizuotas, daugiacentris, trečios fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti iksekizumabo efektyvumą ir saugumą gydant Psoriazinį artritą (PsA), lyginant su placebo ir adalimumabu. Į klinikinį tyrimą įtraukti pacientai, iki tol negydyti biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais PsA ir plokštelinei psoriazei. Įtraukti pacientai atitiko PsA CASPAR kriterijus. Pacientai turėjo ≥ 3 skausmingus sąnarius ir ≥ 3 patinusius sąnarius. Pacientai buvo suskirstyti į keturias grupes santykiu 1:1:1:1. Pirmajai grupei skirtas placebo (toliau – placebo grupė), antrai grupei adalimumabas 40mg kas 2 sav. (toliau – adalimumabo grupė), trečiai grupei iksekizumabas 80mg kas 2 sav. (toliau – Ikse2), ketvirtai grupei iksekizumabas 80mg kas 4 sav. (toliau – Ikse 4). Pacientams, kuriems po 16sav. gydymo buvo pasiektas nepakankamas gydymo atsakas, buvo skirtas papildomas gelbstintis gydymas (t.y. skiriamas papildomas gydymas, arba modifikuojamos skiriamo gydymo dozės) ir jei šie pacientai (t.y. nepasiekę gydymo atsako) buvo adalimumabo ir placebo grupėje, jie buvo pervedami į vieną iš dviejų iksekizumabo grupių santykiu 1:1. Pacientai, kuriems iki 24sav. buvo skiriamas placebo arba adalimumabas buvo pervedami į vieną iš dviejų iksekizumabo grupių. Nuo 32sav. visiems pacientams nepasiekusiems iš anksto numatytų vertinimo kriterijų (t.y. jei sutinusių ir skausmingų sąnarių skaičius nesumažėjo 20proc. ir daugiau) gydymas buvo nutraukiamas, dėl neefektyvumo.

Pagrindinė vetinamoji baigtis: Pacientų dalis pasiekusi ACR20 rodiklį 24 gydymo savaitę lyginant Ikse2 ir Ikse4, su placebo grupe.

Komentaras

Tarnyba pažymi, kad klinikiniam tyrimui neužteko galios norint įrodyti iksekizumabo *non-inferiority* lyginant adalimumabu. Tai yra aprašyta pirminėje šio tyrimo publikacijoje, kurios Pareiškėjas nepateikė (Mease et al, 2017).

Į klinikinį tyrimą įtraukti 417 pacientai (106 placebo grupėje, 101 adalimumabo grupėje, 107 ikse4 grupėje ir 103 Ikse2 grupėje). Pagrindinę vertinamąją baigtį ACR20 24sav. Ikse4 grupėje pasiekė 57,9% pacientų, Ikse2 grupėje 62,1% pacientų, o placebo grupėje 30,2% pacientų. Skirtumai tarp abiejų iksekizumabo grupių ir placebo grupės buvo statistiškai reikšmingi $p \leq 0,001$. Tuo tarpu

pagrindinę vertinamąją baigtį adalimumabo grupėje pasiekė 57,4proc., skirtumas su placebo grupe taip pat statistiškai reikšmingas. Gelbstinčio gydymo iki 24 sav. prirėkė 11 pacientų Ikse4, 10 pacientų Ikse2, 9 pacientams adalimumabo ir 27 pacientams placebo grupėje (Mease et al, 2017).

Po 52sav. ACR 20 rodikliai išliko panašūs abejose iksekizumabo grupėse (buvo vertinta tęstinio periodo populiacija angl. *Extension period population*) Ikse2 68,8%, Ikse4 69,1%. Pacientai, kurie iš adalimumabo ar placebo grupių po 24sav. pateko į iksekizumabo grupes pasiekė tokius ACR 20 rezultatus: placebo grupė → Ikse2 71,7%, placebo grupė → Ikse4 57,8%, adalimumabo grupė → Ikse2 58,3%, adalimumabo grupė → Ikse4 69,4%.

Komentaras

Klinikinio tyrimo SPIRIT-P1 metu iksekizumabas kaip pirmąją biologinę terapiją buvo palygintas su placebo. Tai yra esminis klinikinio tyrimo trūkumas, nes tyrime nepateikti palyginamojo efektyvumo duomenys su šiuo metu jau kompensuojamais pirmąjais biologiniais ligą modifikuojančiais preparatais PsA TNF-alfa inhibitoriais. Tarnyba taip pat atkreipia dėmesį, kad ACR20 rodiklis parodo tik simptomų sumažėjimą, bet ne pasiektą ligos remisiją.

Pareiškėjas taip pat pateikė klinikinio tyrimo SPIRIT-H2H publikaciją, kurioje aprašytas atliktas tiesioginis iksekizumabo ir adalimumabo palyginimas (Mease et al, 2019). Tai IIIb/IV fazės atviras randomizuotas daugiacentris klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti pacientai sergantys PsA (atitinkantys CASPAR kriterijus), kurie dar nebuvo gydyti biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais, ir kuriems nebuvo pasiekta ligos kontrolė skiriant nebiologinius ligą modifikuojančius vaistus (turėjo būti išbandytas bent vienas vaistinis preparatas). Įtraukti pacientai taip pat turėjo turėti 3 ir daugiau skausmingus sąnarius, bei 3 ir daugiau patinusius sąnarius. Įtraukti pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1. Pirmajai grupei skirtas gydymas adalimumabu 40mg kas antrą savaitę, jei paciento PsA lydėjo vidutinė arba sunki psoriazė pradinė dozė buvo 80mg, kurią lydėjo 40mg dozės kas antrą savaitę (dozės pradėtos skirti savaitę po įvadinės 80mg dozės). Pacientai patekę į iksekizumabo grupę gavo pradinę 160 mg dozę, po kurios sekė palaikomiosios 80mg dozės kas 4sav., arba kas 2sav. (jei pacientai atitiko vidutinės arba sunkios psoriazės kriterijus).

Komentaras

Pacientams patekusiems į adalimumabo grupę ir sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia psoriaze nebuvo skirtas pakankamai intensyvus gydymas t.y. nebuvo galimybės didinti dozės po 16 gydymo savaitių kaip numato preparato charakteristikų santrauka: „*Praėjus 16 savaitių pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą Humira po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę*...“ Taip pat Tarnyba pažymi, kad tai buvo atviras klinikinis tyrimas, o tai yra veiksnys lemiantis šališkumą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: Pacientų dalis pasiekusi ACR50 ir PASI100 rodiklius, po 24 gydymo savaitių

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: Pacientų dalis pasiekusi ACR50 rodiklį po 24 gydymo, savaitių siekiant įrodyti iksekizumabo *non-inferiority* prieš adalimumabą (*non-inferiority* bus pasiektas jei proporcijų skirtumo 95proc. PI apatinė riba bus didesnė nei -12%); pacientų dalis

pasiekusi PASI100 po 24 gydymo savaičių, siekiant įrodyti iksekizumabo *superiority* prieš adalimumabą.

Komentaras

Kadangi buvo skirtas nepakankamai intensyvus psoriazės gydymas adalimumabo grupėje, vertinamosios baigtys susijusios su psoriaze, bet ne su PsA nebus vertinamos t.y. PASI rodiklio pokyčiai.

Rezultatai

Į klinikinį tyrimą įtraukti 566 pacientai. Į adalimumabo grupę pateko 283 pacientai, o į iksekizumabo grupę 283 pacientai. Pagrindinę vertinamąją baigtį (pasiektas PASI100 ir ACR50 24 gydymo savaitę) statistiškai reikšmingai dažniau pasiekė pacientai iksekizumabo grupėje. Ją pasiekė 36% pacientų iksekizumabo grupėje ir 28% pacientų adalimumabo grupėje, $p=0.036$. Vertinant tik ACR50 rodiklį 24 gydymo savaitę, buvo įrodytas iksekizumabo *non-inferiority* prieš adalimumabą. Šį rodiklį pasiekė 50,5% pacientų iksekizumabo grupėje ir 46,6% pacientų adalimumabo grupėje, skirtumas tarp rezultatų 3,9% (95% PI nuo -4,3 iki 12,1%), skirtumas statistiškai nereikšmingas. PASI100 rodiklis 24 gydymo savaitę statistiškai reikšmingai dažniau pasiektas iksekizumabo grupėje. PASI100 rodiklį minėtame laiko taške pasiekė 60% iksekizumabo grupėje buvusių pacientų ir 47% adalimumabo grupėje buvusių pacientų, $p=0.001$.

Komentaras

Klinikinio tyrimo baigtys, kurios turėjo savo sudėtyje PASI rodiklį arba buvo PASI rodiklio pokyčio išraiška vertintos nebuvo dėl skiriamo nepakankamai intensyvaus gydymo adalimumabo grupėje.

Pareiškėjas pateikė klinikinio tyrimo SPIRIT-P2 duomenis po 52sav. gydymo savaičių. Tai tyrimas, kuriame buvo vertintas iksekizumabo efektyvumas gydant PsA po taikyto neefektyvaus gydymo TNF-alfa inhibitoriais (arba kai šios grupės vaistų pacientai netoleravo. Rezultatai pateikti lentelėje 1, rodo, kad atsakas pasiektas 24 gydymo savaitę išlieka. Tačiau Pareiškėjas neatsižvelgė į kitą esminį šio tyrimo trūkumą t.y. antros eilės gydymui Lietuvoje yra kompensuojamų biologinių ligą modifikuojančių vaistinių preparatų PsA gydyti, tačiau pateiktas tyrimas, kur iksekizumabas lyginamas tik su placebo.

2. Dėl klinikinio atsako vertinimo laiko

Tarnyba pirminės paraiškos nagrinėjimo metu atkreipė dėmesį į esminį trūkumą, jog pateikiami tik trumpalaikio gydymo rezultatai (pirminė vertinamoji baigtis įvertinta po 24 gydymo savaičių) iš klinikinio tyrimo SPIRIT-P2. Pareiškėjas teigia, jog panašios metodologijos klinikiniai tyrimai jau buvo įvertinti anksčiau neakcentuojant šio trūkumo. Atsižvelgiant į tai, Tarnyba pabrėžia, kad visais panašiais atvejais esminis trūkumas yra ne pagrindinės vertinamosios baigties laikas (kaip šiuo atveju po 24 gydymo savaičių), o tai, kad pateiktoje publikacijoje nėra duomenų apie išliekančius gydymo rezultatus po 24 sav. t.y. nepateikti duomenys ar rezultatai pasiekti pvz. 24 gydymo savaitę išlieka po metų ar ilgesnio laiko. Autoimuninės ligos, tokios kaip PsA yra lėtinės, todėl ypač aktualu ne tik greitai pasiekti ligos remisiją, bet ir ją išlaikyti.

3. Dėl 4 priede pateiktos medžiagos

Pareiškėjas nėra pateikęs pilnų 4 priede pateiktos medžiagos šaltinių (t.y. nėra pirminių publikacijų, kurių duomenimis remiantis buvo užpildyta lentelė). Nežinant tikslaus duomenų šaltinio, medžiaga Tarnybos vertinama nebus.

Lentelė 1

Efficacy outcomes	Ixekizumab Q4W (N = 122)		Ixekizumab Q2W (N = 123)	
	NRI	MI	NRI	MI
Responder rate [n/N (%)]				
ACR20	75/122 (61.5)	100/122 (83.6)	63/123 (51.2)	92/123 (75.4)
ACR50	51/122 (41.8)	64/122 (53.4)	41/123 (33.3)	50/123 (40.6)
ACR70	32/122 (26.2)	38/122 (31.6)	22/123 (17.9)	24/123 (20.4)
HAQ-DI MCID ^a	48/104 (46.2)	63/104 (60.9)	38/108 (35.2)	58/108 (53.8)
Minimal disease activity	42/122 (34.4)	46/122 (37.6)	29/123 (23.6)	35/123 (28.7)
Low disease activity ^b	65/122 (53.3)	78/122 (64.0)	46/123 (37.4)	58/123 (47.4)
Remission ^c	23/122 (18.9)	25/122 (20.3)	14/123 (11.4)	15/123 (12.0)
LDI-B = 0 ^d	21/28 (75.0)	22/28 (81.4)	11/20 (55.0)	13/20 (68.5)
LEI = 0 ^e	32/68 (47.1)	44/68 (64.5)	30/84 (35.7)	45/84 (53.4)
PASI75 ^f	41/68 (60.3)	55/68 (81.3)	37/68 (54.4)	57/68 (83.1)
PASI90 ^f	34/68 (50.0)	45/68 (65.8)	27/68 (39.7)	42/68 (61.8)
PASI100 ^f	27/68 (39.7)	35/68 (52.1)	24/68 (35.3)	35/68 (52.0)
sPGA (0) ^g	26/60 (43.3)	33/60 (54.7)	27/62 (43.5)	36/62 (58.3)
NAPSI (0) ^h	41/89 (46.1)	53/89 (59.1)	24/74 (32.4)	35/74 (47.5)
Mean change from baseline	mBOCF (s.d.)	MI (s.e.)	mBOCF (s.d.)	MI (s.e.)
DAS28-CRP	-2.6 (1.3)	-2.5 (0.1)	-2.3 (1.1)	-2.0 (0.1)
DAPSA ⁱ	-30.9 (27.6)	-36.6 (2.0)	-31.2 (26.4)	-35.7 (2.4)
HAQ-DI	-0.4 (0.5)	-0.5 (<0.1)	-0.4 (0.5)	-0.4 (0.1)
SF-36 PCS Score	7.4 (8.9)	7.6 (0.8)	7.1 (10.0)	7.6 (0.9)
SF-36 MCS Score	4.1 (11.1)	4.5 (1.0)	3.4 (9.4)	3.6 (1.0)
LDI-B ^d	-29.1 (34.5)	-24.4 (4.0)	-50.7 (32.9)	-46.1 (7.9)
LEI ^e	-1.8 (1.9)	-2.0 (0.2)	-1.6 (2.1)	-2.0 (0.2)
NAPSI ^h	-15.2 (19.7)	-15.7 (2.1)	-14.4 (19.0)	-16.7 (2.5)

^aBaseline HAQ-DI score ≥ 0.35 . ^b ≤ 14 DAPSA score. ^c ≤ 4 DAPSA score. ^dBaseline LDI-B > 0 . ^eBaseline LEI > 0 . ^fBaseline body surface area $\geq 3\%$. ^gBaseline sPGA ≥ 3 . ^hBaseline fingernail psoriasis present. ⁱBaseline mean DAPSA scores were 49.6 (IXEQ4W) and 52.9 (IXEQ2W). DAPSA: Disease Activity in PsA; DAS-28-CRP: 28-joint DAS using CRP; HAQ-DI: HAQ-Disability Index; LDI-B: Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; mBOCF: modified baseline observation carried forward; MCID: minimal clinically important difference; MCS/PCS: mental or physical component summary; MI: multiple imputation; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: non-responder imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q4W/Q2W: 80mg every 4 or 2 weeks; SF-36: Short Form (36 Items) Health Survey; sPGA: static physician global assessment of psoriasis.

Išvada:

Pareiškėjo pateiktuose PsA klinikiniuose tyrimuose (SPIRIT P1 ir SPIRIT P2) buvo stebėtas išliekantis atsakas į ilgalaikį gydymą iksekizumabu (52sav.). SPIRIT H2H klinikiniame tyrime buvo įrodyta, kad iksekizumabas yra neprastesnis (angl. *non-inferior*) nei adalimumabas gydant pacientus, kurie serga PsA ir kuriems dar nebuvo skirti biologiniai ligos eigą modifikuojantys vaistai. Todėl atsižvelgiant, į Pareiškėjo pateiktus duomenis skyrimo sąlygai (Pareiškėjo siūlytai teikiant pirminę paraišką) M07 TLK-10 AM: „Kai gydymas ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais yra neefektyvus arba gydymas vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančių antireumatiniu vaistu yra netoleruojamas. Gydymas skiriamas, keičiamas, esant remisijai, stabdomas gydytojo reumatologo sprendimu tretinio lygio ambulatorines ir stacionarines reumatologijos paslaugas teikiančioje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje“ nustatoma **terapinė vertė yra 10 balų**, nes vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. *non-inferiority*), įrodyta neprastesnė nauda.

Skyrimo sąlygai: „kai gydymas TNF alfa inhibitoriais yra neefektyvus arba gydymas vienu ar daugiau TNF alfa inhibitoriumi yra netoleruojamas. Gydymas skiriamas, keičiamas, esant remisijai, stabdomas gydytojo reumatologo sprendimu tretinio lygio ambulatorines ir stacionarines

reumatologijos paslaugas teikiančioje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje. " **Terapinės vertės balas išliko 8**, nes Pareiškėjas nėra pateikęs duomenų, kuriuose iksekizumabas būtų lyginamas su Lietuvoje kompensuojamais antros eilės biologiniais ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas