



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-12-11 Nr. (1.11) 2R-
2478
I 2019-12-10 Nr. (1.2.10.4-
253)10-7464

Kopija:

UAB „Eli Lilly Lietuva“;
el. paštas: adomaitis_roland@lilly.com

DĖL VAISTINIO PREPARATO IKSEKIZUMABO (TALTZ) TERAPINĖS VERTĖS

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos (toliau – Komisija) persiūtą UAB „Eli Lilly Lietuva“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-10-24 raštą Nr. SAM-S19-028, kuriame Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos 2019-08-09 nustatyta vaistinio preparato iksekizumabo (Taltz) terapine verte psoriazei gydyti bei pateikia papildomą informaciją vaistinio preparato terapinės vertės pervertinimui.

Tarnyba primena, kad iksekizumabas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė, kuriems skirtina sisteminė terapija. Pareiškėjas siūlė vaistinį preparatą kompensuoti, taikant skyrimo sąlygą „skiriamas užsitęsusių ilgiau nei 6 mėnesius sunkios formos psoriazės (PASI rodiklis >15) gydymui, kai fototerapija ar standartinis sisteminis gydymas (MTX ar acitretinu) yra neveiksmingi arba yra jų taikymo kontraindikacijų“.

Terapinei vertei nustatyti Pareiškėjas pateikė klinikinį tyrimą IXORA-S, kuriuo remiantis, Tarnyba nustatė, kad vaistinio preparato iksekizumabo terapinė vertė yra reikšminga pridėtinė (12 balų): tiesioginiais palyginamaisiais klinikiniais tyrimais įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą, vertinant, kad iksekizumabas būtų skiriamas po gydymo TNF α inhibitoriais arba ustekinumabu. Terapinės vertės nustatymas, vertinant, kad iksekizumabas būtų skiriamas vietoje TNF α inhibitorių, nebuvo atliktas, kadangi Pareiškėjas pateikė tik klinikinius tyrimus, kuriuose buvo palygintas iksekizumabo ir TNF α inhibitorių veiksmingumas ir saugumas išskirtinai galvos plaukuotosios dalies psoriaze sergantiems pacientams (Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 28;375(4):345–56). Tokie rezultatai nebuvo tinkami terapinei vertei nustatyti, turint omenyje, kad vaistinis preparatas būtų skiriamas plokštelinei psoriazei, apimančiai ne vien tik galvos plaukuotąją dalį, gydyti.

Komisija, atsižvelgdama, jog Tarnyba nurodė, kad anksčiau pateiktos publikacijos buvo netinkamos iksekizumabo terapinei vertei, lyginant su TNF α inhibitoriais, nustatyti, suteikė Pareiškėjui galimybę pateikti naujas publikacijas:

1. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9993):541-551. doi:10.1016/S0140-6736(15)60125-8

2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):345-356. doi:10.1056/NEJMoa1512711
3. Supplement to: Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375:345-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1512711
4. Leonardi C, Maari C, Philipp S, et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(5):824-830.e2. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.032
5. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):855-862. doi:10.1016/j.jaad.2017.06.153
6. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, Goldblum O, Rich P. Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2016;15(8):958-961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537996>. Accessed December 29, 2019.
7. Kemény L, Berggren L, Dossenbach M, Dutronc Y, Paul C. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with plaque psoriasis across different degrees of disease severity: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *The Journal of dermatological treatment*. 2019;30(1):19-26. doi:10.1080/09546634.2018.1473551
8. Improvements in psoriasis within different body regions vary over time following treatment with ixekizumab. *Journal of Dermatological Treatment*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2017.1365114>. Published 2018. Accessed December 29, 2019.
9. Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2017;31(10):1686-1692. doi:10.1111/jdv.14237
10. Paul C, Guenther L, Torii H, et al. Impact of ixekizumab on facial psoriasis and related quality of life measures in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two phase III trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2018;32(1):68-72. doi:10.1111/jdv.14581
11. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *The Journal of dermatological treatment*. 2017;28(4):282-287. doi:10.1080/09546634.2016.1249820

Visose pateiktose publikacijose aprašyti UNCOVER-1, 2 ir/ar 3 klinikinių tyrimų rezultatai bendrose tyrimų populiacijose ar tam tikruose pogrupiuose, taip pat po įvairios trukmės stebėjimo laikotarpių.

UNCOVER tyrimai buvo daugiacentriniai, randomizuoti, dvigubai akli, placebo kontroliuojami 3 fazės klinikiniai tyrimai. UNCOVER-2 ir UNCOVER-3 klinikiniuose tyrimuose buvo naudotas ir aktyvus palyginamasis vaistas – etanerceptas (TNF α inhibitorius). Gydymas klinikinių tyrimų metu buvo sudarytas iš kelių laikotarpių, kaip parodyta žemiau esančioje 1 lentelėje.

Lentelė 1. Gydymo laikotarpiai klininiuose tyrimuose UNCOVER-1, -2 ir -3

	UNCOVER-1	UNCOVER-2	UNCOVER-3
--	-----------	-----------	-----------

Indukcinis laikotarpis (12 sav.)	Į tyrimą įtraukti 1296 pacientai, kurie santykiu 1:1:1 randomizuoti į placebo, 80 mg kas 2 savaites (I2), pradant 160 mg doze arba 80 mg kas 4 savaites, pradant 160 mg doze (I4) grupes. Vaistai buvo skiriami į poodį 12 savaitių.	Į tyrimą įtraukti 1224 pacientai, kurie santykiu 2:2:2:1 randomizuoti į I2, I4, etanercepto 50 mg 2 k./sav. arba placebo grupes. Iksekizumabo grupių pacientams buvo skiriama pradinė 160 mg dozė.	Į tyrimą įtraukti 1346 pacientai, kurie santykiu 2:2:2:1 randomizuoti į I2, I4, etanercepto 50 mg 2 k./sav. arba placebo grupes. Iksekizumabo grupių pacientams buvo skiriama pradinė 160 mg dozė.
Ilgalaikio tęstinio gydymo laikotarpis	-	-	Įtraukti visi pacientai baigę 12-os savaitių indukcinio laikotarpio gydymą. Viesiems pacientams buvo skiriamas iksekizumabas 80 mg kas 4 sav. Placebu anksčiau gydytiems pacientams buvo skiriama pradinė 160 mg dozė, vėliau tęsiant 80 mg kas 4 sav. Etanerceptu anksčiau gydyti pacientai turėjo 4 sav. trukmės išplovimo periodą, po kurio nuo 16-os savaitės buvo skiriamas iksekizumabas 80 mg kas 4 sav.
Randomizuotas nutraukimo laikotarpis	12-ą sav. visi pacientai iki tol gydyti iksekizumabu buvo įvertinti kaip pasiekę atsaką į gydymą (TBV 0/1) arba kaip nepasiekę atsako į gydymą (TBV >1). Atsaką pasiekę pacientai buvo pervesti į randomizuoto nutraukimo laikotarpį (12-60 sav.), kuriame santykiu 1:1:1 buvo perskirstyti į placebo grupę (n=402), I4 (n=416) ir I12 (n=408) grupes. Pacientai, kurių TBV 12-60 sav. laikotarpiu buvo ≥ 3 buvo laikomi nepasiekiančiais atsako. Jei šie pacientai buvo gydomi I4, toks gydymas buvo tęsiamas ir toliau, bet jei jie buvo gydomi placebo arba I12, jiems buvo skiriamas I4 gydymo režimas.	-	

I2 – iksekizumabas 80 mg kas 2 savaites į poodį, I4 – iksekizumabas 80 mg kas 4 savaites į poodį, I12 – iksekizumabas kas 12 savaitių į poodį, TBV – tyrėjo bendrasis vertinimas

Įtraukimo kriterijai buvo panašūs visuose trijuose klinikiniuose tyrimuose.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

1. ≥ 18 metų;
2. Lėtinės plokštelinės psoriazės diagnozė patvirtinta bent prieš 6 mėnesius iki įtraukimo į klinikinį tyrimą;
3. $\geq 10\%$ psoriazės pažeistos odos plotas atrankos ir pradinio vizito metu;
4. Statinis tyrėjo bendrasis įvertinimas (sTBV) ≥ 3 atrankos ir pradinio vizito metu;
5. Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas ≥ 12 atrankos ir pradinio vizito metu;
6. Fototerapijos ir/ar sisteminio gydymo indikacijos.

Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai:

1. Kitos nei plokštelinės psoriazės formos
2. Kliniškai reikšmingas psoriazės paūmėjimas 12 sav. laikotarpiu iki pradinio vizito;

Pagrindinė vertinamoji baigtis: pacientų, pasiekusių psoriazės ploto ir sunkumo indekso (angl. *psoriasis area and severity index*, PASI) sumažėjimą $\geq 75\%$ (PASI 75) ir statinį tyrėjo bendrąjį vertinimą 0 arba 1 (sTBV 0/1) 12-ąją tyrimo savaitę, dalis.

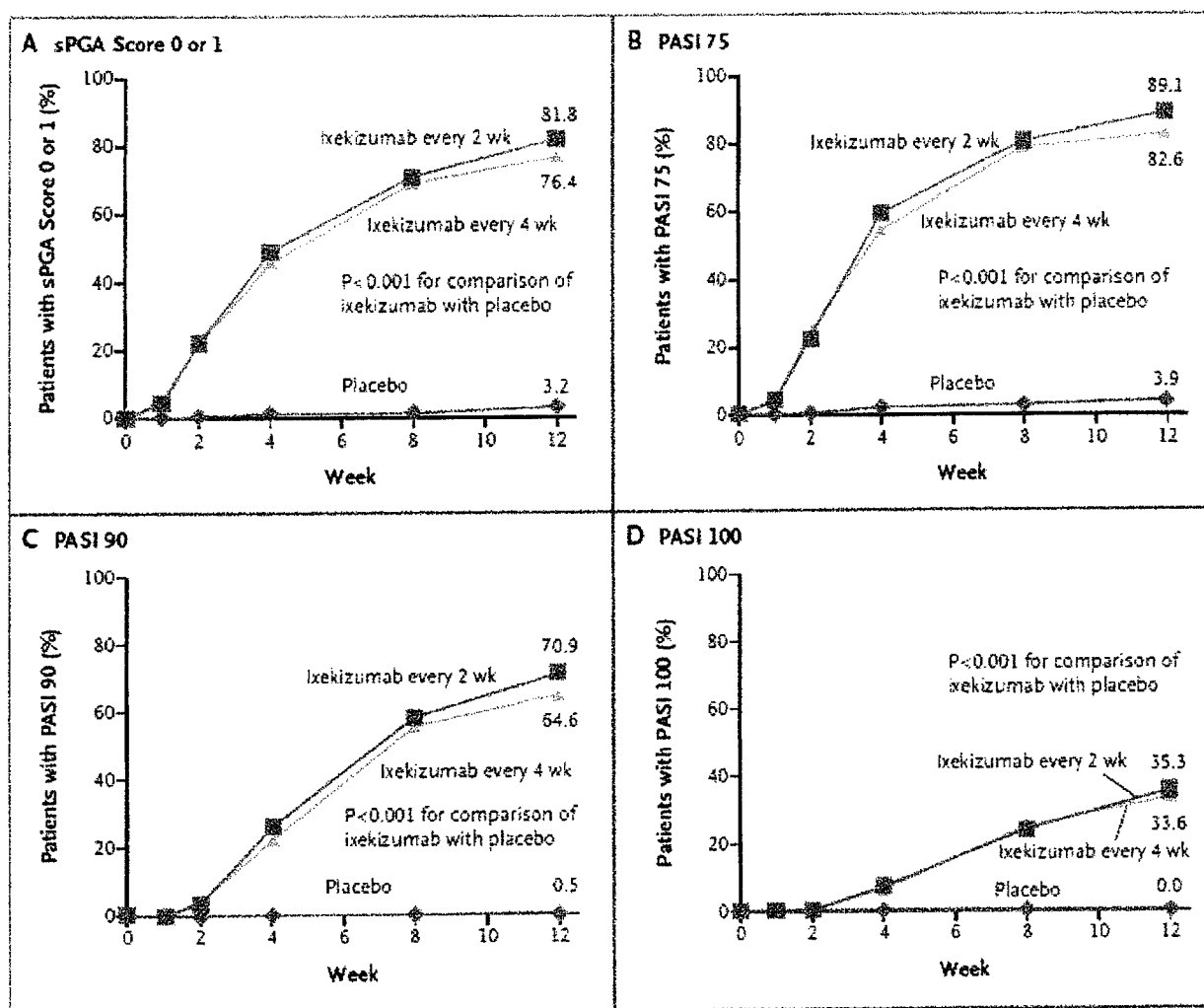
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys:

1. Pacientų, pasiekusių psoriazės ploto ir sunkumo indekso (angl. *psoriasis area and severity index*, PASI) sumažėjimą $\geq 90\%$ (PASI 90) 12-ąją tyrimo savaitę, dalis.
2. Visiškas psoriazės simptomų ir požymių išnykimas – pacientų, pasiekusių psoriazės ploto ir sunkumo indekso (angl. *psoriasis area and severity index*, PASI) sumažėjimą 100% (PASI 100) ir statinį tyrėjo bendrąjį vertinimą 0 (sTBV 0) 12-ąją tyrimo savaitę, dalis.
3. Pacientų, išlaikiusių sTBV 0/1 atsaką 60-ą savaitę, dalis (UNCOVER-1, -2)

Svarbiausi statistinės analizės aspektai. Visi UNCOVER tyrimai turėjo 99% galią abiejų iksekizumabo grupių pranašumui prieš placebo nustatyti bei $>93\%$ galią abiejų iksekizumabo grupių pranašumui prieš etanerceptą nustatyti, vertinant sTBV 0/1 ir PASI 75 atsakus. Pranašumas buvo grindžiamas pagal iš anksto numatytą ribą. Jei apatinė dvipusio 97,5% pasikliautinąjo intervalo riba yra didesnė nei 0, iksekizumabas yra laikomas pranašesniu už etanerceptą.

Rezultatai.

Atsakas į gydymą indukcinio laikotarpiu UNCOVER-1 klinikiniame tyrime. sTBV 0/1 atsaką 12-ąją tyrimo pasiekė 81,8% pacientų I2 grupėje, 76,4% I4 grupėje ir 3,2% placebo grupėje ($p < 0,001$ lyginant bet kurią iksekizumabo grupę su placebo grupe). PASI 75 atsaką 12-ąją tyrimo savaitę pasiekė 89,1% I2 grupėje, 82,6% I4 grupėje ir 3,9% placebo grupėje ($p < 0,001$ lyginant bet kurią iksekizumabo grupę su placebo grupe). Detaliau atsakas į gydymą 12-ąją savaitę pavaizduotas 1 paveiksle.



Pav. 1. Atsakas į gydymą 12-ąją tyrimo savaitę UNCOVER-1 klinikiniame tyrime

Atsakas į gydymą randomizuotu nutraukimo laikotarpiu UNCOVER-1 ir UNCOVER-2 klinikiniuose tyrimuose. 73,8% pacientų, kurie atsitiktine tvarka buvo perskirstyti į I4 grupę, išlaikė sTBV 0/1 atsaką iki 60 gydymo savaitės. sTBV 0/1 atsaką taip pat išlaikė 39% I12 grupės ir 7,0% placebo grupės pacientų.

Pastaba. Kadangi nė viena pacientų grupė negavo gydymo etanerceptu iki 60 tyrimo savaitės, neįmanoma nustatyti ar iksekizumabas yra pranašesnis už etanerceptą išlaikant ilgalaikį atsaką į gydymą.

UNCOVER-2, -3. Indukcinį tyrimo laikotarpį (12 sav.) baigė 95% (1161) pacientų UNCOVER-2 klinikiniame tyrime ir 95% (1275) pacientų UNCOVER-3 klinikiniame tyrime. Abiejuose klinikiniuose tyrimuose abu iksekizumabo dozavimo režimai buvo pranašesni už placebo ir etanerceptą pagal pagrindinę vertinamąją baigtį 12-ą tyrimo savaitę:

- UNCOVER-2 klinikiniame tyrime sTBV 0/1 atsaką pasiekė 4 (2,4%) pacientai placebo grupėje, 129 (36,0%) pacientai etanercepto grupėje, 253 (72,9%) pacientai I4 grupėje ir 192 (83,2%) I4 grupėje. Skirtumas tarp abiejų iksekizumabo dozavimo režimų ir placebo bei etanercepto buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$), taip pat buvo įrodytas iksekizumabo pranašumas prieš etanerceptą pagal iš anksto numatytus kriterijus (apatinė pasikliautinojo intervalo riba > 0). PASI 75 atsaką pasiekė 4 (2,4%) pacientų placebo grupėje, 149 (41,6%)

etanercepto grupėje, 269 (77,5%) I4 grupėje ir 315 (89,7%) pacientų I2 grupėje. Skirtumas tarp abiejų iksekizumabo dozavimo režimų ir placebo bei etanercepto buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$), taip pat buvo įrodytas iksekizumabo pranašumas prieš etanerceptą pagal iš anksto numatytus kriterijus (apatinė pasikliautinio intervalo riba > 0).

- UNCOVER-3 klinikiniame tyrime sTBV 0/1 atsaką pasiekė 13 (6,7%) pacientų placebo grupėje, 159 (41,6%) pacientų etanercepto grupėje, 291 (75,4%) pacientas I4 grupėje ir 310 (80,5%) I2 grupėje. Skirtumas tarp abiejų iksekizumabo dozavimo režimų ir placebo bei etanercepto buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$), taip pat buvo įrodytas iksekizumabo pranašumas prieš etanerceptą pagal iš anksto numatytus kriterijus (apatinė pasikliautinio intervalo riba > 0). PASI 75 atsaką pasiekė 14 (7,3%) pacientų placebo grupėje, 204 (53,4%) pacientai etanercepto grupėje, 325 (84,2%) pacientai I4 grupėje ir 336 (87,3%) pacientai I2 grupėje. Skirtumas tarp abiejų iksekizumabo dozavimo režimų ir placebo bei etanercepto buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$), taip pat buvo įrodytas iksekizumabo pranašumas prieš etanerceptą pagal iš anksto numatytus kriterijus (apatinė pasikliautinio intervalo riba > 0).

Detalūs pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai UNCOVER-2 ir UNCOVER-3 klinikiniuose tyrimuose pateikti 2 ir 3 lentelėse.

Lentelė 2. Atsakas į gydymą 12 savaitę klinikiniame tyrime UNCOVER-2.

	Placebo (n=168)	Etanercept (n=358)	Difference (CI*) Etanercept vs placebo	Ikekizumab every 4 weeks (n=347)	Difference (CI*) Ikekizumab every 4 weeks vs placebo	Difference (CI*) Ikekizumab every 4 weeks vs etanercept	Ikekizumab every 2 weeks (n=351)	Difference (CI*) Ikekizumab every 2 weeks vs placebo	Difference (CI*) Ikekizumab every 2 weeks vs etanercept
sPGA									
sPGA 0	1 (0.6%)	21 (5.9%)†	5.3 (2.2 to 8.4)	112 (32.3%)‡§	31.7 (25.9 to 37.5)	26.4 (20.1 to 32.7)	147 (41.9%)‡§	41.3 (35.2 to 47.3)	36.0 (29.5 to 42.5)
sPGA 0/1	4 (2.4%)	129 (36.0%)‡	33.7 (27.4 to 39.9)	253 (72.9%)‡§	70.5 (64.6 to 76.5)	36.9 (29.1 to 44.7)	292 (83.2%)‡§	80.8 (75.6 to 86.0)	47.2 (39.9 to 54.4)
PASI response									
≥75% improvement	4 (2.4%)	149 (41.6%)‡	39.2 (32.8 to 45.6)	269 (77.5%)‡§	75.1 (69.5 to 80.8)	35.9 (28.2 to 43.6)	315 (89.7%)‡§	87.4 (82.9 to 91.8)	48.1 (41.2 to 55.0)
≥90% improvement	1 (0.6%)	67 (18.7%)‡	18.3 (13.3 to 22.9)	207 (59.7%)‡§	59.1 (53.0 to 65.1)	40.9 (33.4 to 48.4)	248 (70.7%)‡§	70.1 (64.5 to 75.7)	51.9 (44.8 to 59.1)
100% improvement	1 (0.6%)	19 (5.3%)‡	4.7 (1.7 to 7.7)	107 (30.8%)‡§	30.2 (24.5 to 36.0)	25.5 (19.4 to 31.7)	142 (40.5%)‡§	39.9 (33.8 to 45.9)	35.1 (28.7 to 41.6)
PASI									
Change from baseline	-1.3 (0.5)	-11.8 (0.3)†	-10.5 (-11.7 to -9.4)	-16.8 (0.3)‡§	-35.5 (-36.7 to -34.3)	-5.0 (-5.9 to -4.0)	-17.7 (0.3)‡§	-16.4 (-17.6 to -15.3)	-5.9 (-6.8 to -5.0)
% improvement	7.0 (2.1)	61.0 (1.4)†	54.0 (49.0 to 58.9)	85.2 (1.4)‡§	78.1 (73.2 to 83.1)	24.2 (20.2 to 28.3)	90.9 (1.4)‡§	83.9 (78.9 to 88.8)	29.9 (26.0 to 33.9)
DLQI									
Change from baseline	-2.0 (0.4)	-7.7 (0.3)†	-5.6 (-6.5 to -4.8)	-9.4 (0.3)‡§	-7.3 (-8.2 to -6.4)	-1.7 (-2.4 to -1.0)	-10.4 (0.3)‡§	-8.4 (-9.2 to -7.5)	-2.7 (-3.4 to -2.0)
DLQI 0/1	10 (6.0%)	121 (33.8%)‡	27.8 (20.9 to 34.8)	208 (59.9%)‡§	54.0 (46.8 to 61.2)	26.1 (18.0 to 34.3)	225 (64.1%)‡§	225 (51.1 to 65.2)	30.3 (22.3 to 38.3)
Itch NRS									
Change from baseline	-0.4 (0.2)	-3.6 (0.1)†	-3.2 (-3.6 to -2.8)	-4.9 (0.1)‡§	-4.5 (-5.0 to -4.1)	-1.3 (-1.7 to -1.0)	-5.2 (0.1)‡§	-4.8 (-5.3 to -4.4)	-1.6 (-2.0 to -1.3)
Patients with ≥4 point improvement from baseline‡‡	19 (14.1%)	177 (57.8%)‡	43.8 (34.5 to 53.0)	225 (76.8%)‡§	62.7 (54.0 to 71.4)	18.9 (10.5 to 27.4)	258 (85.1%)‡§	71.1 (63.0 to 79.2)	27.3 (19.5 to 35.1)

Data are least squares mean (SE), n (%), or % (CI). Data were analysed with Cochran-Mantel-Haenszel test with non-responder imputation for response rates and mixed-models repeated-measures analysis for least squares mean change from baseline DLQI, itch NRS, and PASI. sPGA=static physician's global assessment; PASI=psoriasis area and severity index; DLQI=dermatology life quality index; Itch NRS=itch numeric rating scale. *% difference and 97.5% CI reported due to multiplicity for response rate analysis, including PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0, sPGA 0/1, DLQI 0/1, and ≥4 point improvement in itch NRS; difference in change from baseline and 95% CI reported for continuous variables including % PASI improvement and mean PASI, DLQI and Itch NRS. † $p < 0.0049$ etanercept vs placebo. ‡ $p < 0.0001$ compared with placebo. § $p < 0.0001$ compared with etanercept. ¶ $p = 0.0087$ etanercept vs placebo. ††Includes only patients with baseline itch NRS score 4 or greater (number of patients with baseline Itch NRS for placebo, 306 for etanercept, 293 for iksekizumab every 4 weeks, and 303 for iksekizumab every 2 weeks).

Lentelė 3. Atsakas į gydymą 12 savaitę klinikiniame tyrime UNCOVER-3.

	Placebo (n=193)	Etanercept (n=387)	Difference (CI*) etanercept vs placebo	Isekizumab every 4 weeks (n=386)	Difference (CI*) isekizumab every 4 weeks vs placebo	Difference (CI*) isekizumab every 4 weeks vs etanercept	Isekizumab every 2 weeks (n=385)	Difference (CI*) isekizumab every 2 weeks vs placebo	Difference (CI*) isekizumab every 2 weeks vs etanercept
sPGA									
0	0	33 (8.6%)*	8.6 (5.4 to 11.9)	139 (36.0%)*†	36.0 (30.5 to 41.5)	27.4 (21.0 to 33.7)	155 (40.3%)*†	40.3 (34.7 to 45.9)	31.6 (25.2 to 38.1)
0/1	13 (6.7%)	159 (41.6%)*†	34.9 (27.9 to 41.8)	291 (75.4%)*†	68.7 (62.3 to 75.0)	33.8 (26.3 to 41.3)	310 (80.5%)*†	73.8 (67.7 to 79.9)	38.9 (31.7 to 46.1)
PASI response									
≥75% improvement	14 (7.3%)	204 (53.4%)*†	46.1 (39.1 to 53.2)	375 (84.2%)*†	76.9 (71.0 to 82.8)	30.8 (23.7 to 37.9)	336 (87.3%)*†	80.0 (74.4 to 85.7)	33.9 (27.0 to 40.7)
≥90% improvement	6 (3.1%)	98 (25.7%)*†	22.5 (16.8 to 28.3)	252 (65.3%)*†	62.2 (56.1 to 68.3)	39.6 (32.7 to 47.0)	262 (68.1%)*†	64.9 (58.9 to 71.0)	42.4 (35.1 to 49.7)
100% improvement	0	28 (7.3%)*†	7.3 (4.3 to 10.3)	135 (35.0%)*†	35.0 (29.5 to 40.4)	27.6 (21.4 to 33.9)	145 (37.7%)*†	37.7 (32.1 to 43.2)	30.3 (24.0 to 36.6)
PASI									
Change from baseline	-3.2 (0.5)	-14.6 (0.3)*†	-11.5 (-12.6 to -10.3)	-18.8 (0.3)*†	-35.6 (-36.8 to -34.5)	-4.2 (-5.1 to -3.3)	-19.1 (0.3)*†	-15.9 (-17.0 to -14.8)	-4.5 (-5.4 to -3.5)
% improvement	14.3 (1.8)	69.8 (3.3)*†	55.5 (51.3 to 59.7)	89.3 (1.3)*†	75.0 (70.7 to 79.2)	19.5 (16.0 to 23.9)	91.6 (1.3)*†	77.3 (73.1 to 81.6)	21.8 (18.4 to 25.3)
DLQI									
Change from baseline	-1.7 (0.3)	-8.0 (0.2)*†	-6.3 (-7.1 to -5.5)	-9.6 (0.2)*†	-7.9 (-8.7 to -7.1)	-1.6 (-2.2 to -1.0)	-10.2 (0.2)*†	-8.4 (-9.2 to -7.7)	-3.1 (-3.8 to -1.5)
DLQI Q1	15 (7.8%)	167 (43.7%)*†	35.9 (28.8 to 43.1)	246 (63.7%)*†	56.0 (49.0 to 62.9)	20.0 (12.1 to 27.9)	249 (64.7%)*†	56.9 (49.9 to 63.9)	21.0 (13.1 to 28.8)
Itch NRS									
Change from baseline	-0.6 (0.2)	-3.9 (0.1)*†	-3.3 (-3.7 to -2.9)	-4.9 (0.1)*†	-4.2 (-4.6 to -3.9)	-0.9 (-1.2 to -0.6)	-5.1 (0.1)*†	-4.5 (-4.9 to -4.2)	-1.2 (-1.5 to -0.9)
Patients with ≥4 point improvement from baseline‡	33 (20.9%)	200 (64.1%)*†	43.2 (33.8 to 52.7)	250 (79.9%)*†	59.0 (50.1 to 67.8)	15.8 (7.8 to 23.7)	264 (82.5%)*†	61.6 (52.9 to 70.3)	19.4 (10.7 to 26.1)

Data are least squares mean (SE), n (%), or % (CI). Data were analysed with the Cochran-Mantel-Haenszel test with non-responders imputation for response rates and mixed-effects repeated-measures analysis for least squares mean change from baseline DLQI, Itch NRS, and PASI. sPGA=static physician's global assessment; PASI=psoriasis area and severity index; DLQI=dermatology life quality index; Itch NRS=itch numeric rating scale. *% difference and 97.5% CI reported due to multiplicity for response rate analysis including PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0, sPGA Q1, DLQI Q1, and ≥4 point improvement Itch NRS; difference in change from baseline and 95% CI reported for continuous variables including % PASI improvement and mean PASI, DLQI and Itch NRS. †p<0.0001 compared with placebo. ‡p<0.0001 compared with etanercept. §Includes only patients with baseline Itch NRS score 4 or greater (n=156 for placebo, n=312 for etanercept, n=312 for isekizumab every 4 weeks, and n=320 for isekizumab every 2 weeks).

Ilgalaikio tęstinio gydymo (108 sav.) UNCOVER-3 klinikiniame tyrime rezultatai. Ilgalaikio tęstinio gydymo laikotarpį baigė 79,3% (1068/1346) pacientų. Iš viso 16,2% (206) pacientų nutraukė gydymą: 3% (38) dėl nepakankamo veiksmingumo ir 6,4% (82) dėl nepageidaujamų reiškinių. Pacientams, kuriems buvo skiriama rekomenduojama iksekizumabo dozė (80 mg kas 2 savaites indukcinio tyrimo metu ir kas 4 savaites vėlesnio gydymo metu) stebėtas (vertinti tik pacientai, turintys visų stebėjimų duomenis) PASI75 atsako dažnis 93,4%, PASI 90 – 79,7%, PASI 100 – 56,3%; sTBV 0/1 – 82,6%.

156 gydymo savaitžių rezultatai. 156 savaitžių gydymą baigė 76,8% (1034/1346) pacientų. Gydymo nutraukimo priežastys buvo: nepageidaujamos reakcijos (8,2%), paciento sprendimas (4,5%), veiksmingumo stoka (3,0%), iškritimas stebėjimo laikotarpiu (loss to follow up) (2,6%) ir kt. (4,4%). Naudojant modifikuotą atsako nepasiekusių įskaitymo metodą (visi pasitraukę iš tyrimo pacientai vertinti kaip nepasiekę gydymo atsako), PASI 75 atsaką pasiekė 80,5% pacientų, PASI 90 – 66,0% pacientų, PASI 100 - 45,1% pacientų. Naudojant stebėto atsako metodą (vertinti tik pacientai, turintys visų stebėjimų duomenis), PASI 75 atsaką pasiekė – 97,2% pacientų.

Pastaba. Kadangi tęstinio gydymo laikotarpiu nebuvo pacientų, gydytų etanerceptu, neįmanoma nustatyti ar iksekizumabas yra pranašesnis už etanerceptą išlaikant ilgalaikį atsaką į gydymą.

Kitos vertinimui pateiktos publikacijos aprašo iksekizumabo gydymo veiksmingumą tam tikrose pacientų populiacijose (esant galvos plaukuotosios dalies, veido, delnų, padų ar nagų pažeidimui), esant skirtingam psoriazės sunkumui ar priklausomai nuo to, kokia kūno sritis yra pažeista. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad šių analizių rezultatai papildo bendrų populiacijų UNCOVER tyrimuose rezultatus, tačiau, atsižvelgiant į siūlomą kompensuoti indikaciją, įtakos terapinei vertei neturi.

Saugumas. UNCOVER-2 ir UNCOVER-3 klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamų reiškinių dažnis tiek iksekizumabo, tiek etanercepto grupėse buvo didesnis nei placebo. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai iksekizumabo grupėse buvo nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, injekcijos vietos reakcijos, injekcijos vietos eritema, injekcijos vietos skausmas, niežulys, galvos skausmas ir artralgija. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai užfiksuoti 2% ar mažiau pacientų kiekvienoje iksekizumabo grupėje abiejuose tyrimuose. Bendras infekcijų kiekis buvo didesnis iksekizumabo grupėse nei placebo ar etanercepto grupėse. Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, <1% iš jų buvo sunkios. Odos ar gleivinių *Candida spp.* infekcijos pasireiškė 12 pacientų I2 grupėje, 4 – I4 grupėje, 5 – etanercepto grupėje ir 2 pacientams placebo grupėje. 3 laipsnio neutropenija nustatyta 4 pacientams etanercepto grupėje, 1 pacientui placebo grupėje ir 2 pacientams I2 grupėje. Vienam pacientui I4 grupėje buvo nustatyta 4 laipsnio neutropenija. Injekcijos vietos reakcijos buvo dažnesnės I2 (17% (127/734), I4 (13% (97/729) ir etanercepto (16% (121/739) grupėje negu placebo grupėje (4% (13/360). Alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė mažiau nei 4% pacientų bet kurioje iksekizumabo grupėje, bet buvo dažnesnės nei etanercepto ir placebo grupėse (3% I2, 3% I4, 2% etanercepto gr., 2% placebo gr.).

Remiantis visų trijų UNCOVER tyrimų jungtinės saugumo analizės duomenimis, indukcinio laikotarpio metu pacientai, kurie buvo gydyti iksekizumabu, patyrė daugiau nepageidaujamų reiškinių negu placebo grupės pacientai. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, pasitaikę iksekizumabo grupėje, buvo nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, injekcijos vietos reakcijos, injekcijos vietos eritema ir galvos skausmas. Dažniausias sunkus nepageidaujamas reiškinys iksekizumabo grupėje buvo celiulitas, kuris buvo nustatytas 3 pacientams. Burnos kandidozė dažniau nustatyta I2 grupėje nei placebo grupėje, taip pat šis reiškinys pasireiškė dažniau I2 grupėje nei I4 grupėje. Pagal ekspoziciją koreguotas nepageidaujamų reakcijų dažnis 0 – 60 savaitę buvo panašus į nepageidaujamų reakcijų dažnį 0 – 12 gydymo savaitę.

Išvada

Tarnyba, įvertinusi papildomai pateiktus duomenis, nustato, kad iksekizumabo terapinė vertė, taikant skyrimo sąlygą „*skiriamas užsitęsusios ilgiau nei 6 mėnesius sunkios formos psoriazės (PASI rodiklis >15) gydymui, kai fototerapija ar standartinis sisteminis gydymas (MTX ar acitretinu) yra neveiksmingi arba yra jų taikymo kontraindikacijų*“ ir vertinant, kad iksekizumabas būtų skiriamas vietoje TNF α inhibitorių yra **pridėtinė (11 balų)**: tiesioginiais palyginamaisiais klinikiniais tyrimais UNCOVER-2 ir UNCOVER-3 įrodytas vaistinio preparato pranašumas prieš TNF α inhibitorių etanerceptą, vertinant pagal pagrindinę tiesioginę vertinamąją baigtį (PASI 75 ir sTBV 0/1 atsaką), bet nėra duomenų, kad iksekizumabas yra pranašesnis už etanerceptą išlaikant ilgalaikį atsaką į gydymą (nelieka palyginamosios grupės ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu).

Viršininkas


Gytis Andrulionis