

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-11-26

Nr. (118)ZR-
3045

Kopija:
UAB AbbVie
El. paštas: liudas.krisiukenas@abbvie.com

I 2019-10-31 Nr.

DĖL RISANKIZUMABO (SKYRIZI) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), išnagrino UAB „AbbVie“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-10-31 raštą, kuriame Pareiškėjas nesutinka su nustatyta risankizumabo terapine verte.

Pagal registruotą risankizumabo indikaciją, jis yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios plokštelinės psoriazės gydymui suaugusiesiems, kurie yra tinkami sisteminiam gydymui (TLK-10-AM L40) su Pareiškėjo pasiūlyta skyrimo sąlyga „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“. Šiuo metu pirmą gydymo eilę yra kompensuojami TNF-alfa inhibitoriai adalimumabas, infliksimabas bei etanerceptas, o antrai – interleukinų inhibitorius ustekinumabas.

Pirminio vertinimo metu buvo pateikti 3 fazės, randomizuoti, dvigubai-akli, placebo ir ustekinumabu kontroliuojami daugiacentriai klinikiniai tyrimai UltIMMa-1 ir UltIMMa-2, kuriame risankizumabas buvo lygintas su ustekinumabu bei placebo, gydant 16 savaičių, taip pat buvo pateikti ir geresnę gyvenimo kokybę įrodantys duomenys. Tarnyba nustatė terapinę vertę – 11 balų ir rekomendavo Pareiškėjui papildomai pateikti publikuotų ir recenzuotų straipsnių, kurie įrodytų risankizumabo pranašumą prieš TNF- α inhibitorius bei ilgesnio stebėjimo duomenis, lyginant su ustekinumabu.

Antriniam vertinimui Pareiškėjas pateikė papildomą informaciją:

1. 52 sav. trukmės gydymo efektyvumo duomenis – *Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-661.*

2. IMMvent publikaciją, kur risankizumabas lyginamas su TNF-alfa inhibitoriais – *Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019; Vol 394.*

3. Netiesioginio palyginimo analizę su šiuo kompensuojamaisiais ir svarstomais vaistiniais preparatais psoriazei gydyti.

Pagrindiniai UltIMMa-1 ir UltIMMa-2 ilgalaikiai rezultatai:

UltIMMa-1 klinikiniame tyrime 52 gydymo savaitę PASI90 pasiekė 249 (81,9 proc.) pacientų risankizumabo gr. ir 44 (44,0 proc.) ustekinumabo gr. ir UltIMMa-2 klinikiniame tyrime 237 (80,6 proc.) ir 50 (50,5 proc.), atitinkamai ($p < 0,0001$ lyginant su ustekinumabu abiejuose klinikiniuose tyrimuose).

UltIMMa-1 klinikiniame tyrime 52 gydymo savaitę PASI100 pasiekė 171 (56,3 proc.) pacientų risankizumabo gr. ir 21 (21,0 proc.) ustekinumabo gr. ir UltIMMa-2 klinikiniame tyrime 175 (59,5 proc.) ir 30 (30,3 proc.), atitinkamai ($p < 0,0001$ lyginant su ustekinumabu abiejuose klinikiniuose tyrimuose).

UltIMMa-1 klinikiniame tyrime 52 gydymo savaitę TBV 0 ar 1 balą pasiekė 175 (57,6 proc.) pacientų risankizumabo gr. ir 21 (21,0 proc.) ustekinumabo gr. ir UltIMMa-2 klinikiniame tyrime 175 (59,5 proc.) ir 30 (30,3 proc.), atitinkamai ($p < 0,0001$ lyginant su ustekinumabu abiejuose klinikiniuose tyrimuose).

52 gydymo savaitę vertinant DLQI 0 ar 1 balą, pacientų kiekis padidėjo iki 75 proc. risankizumabo gr. ir 44-47 proc. ustekinumabo gr. – gyvenimo kokybė gydant pagerėjo.

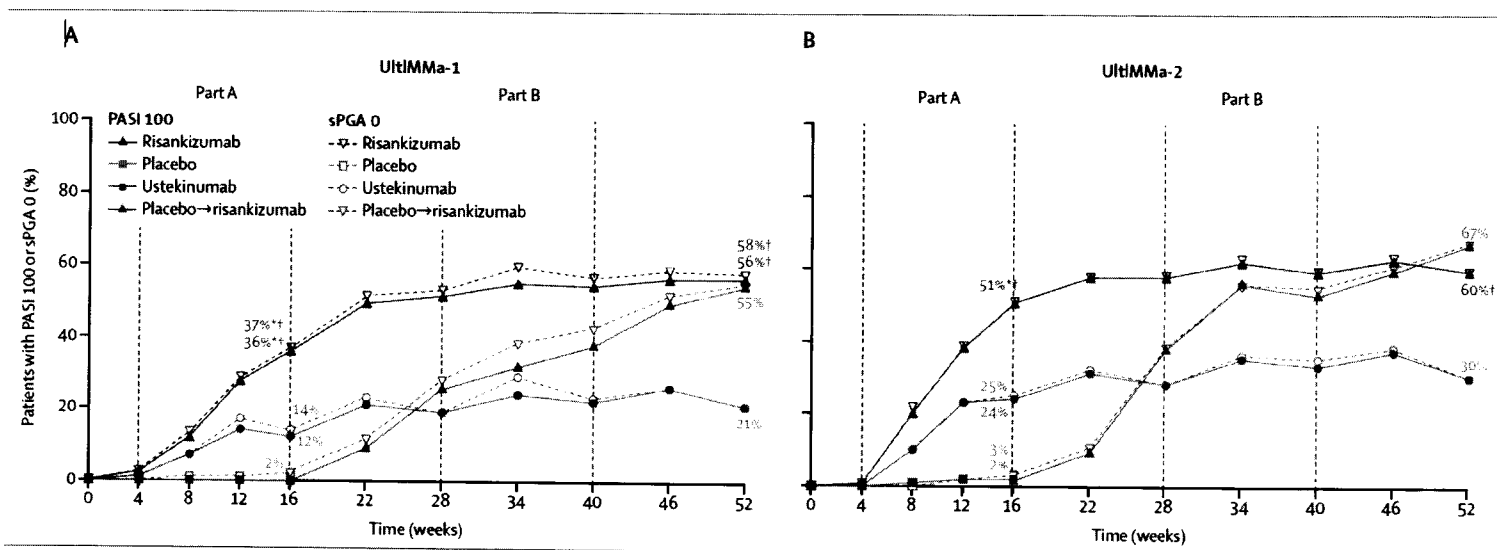


Figure 3: Proportions of patients (non-responder imputation) achieving PASI 100 and sPGA 0 through to week 52 in UltIMMa-1 (A) and UltIMMa-2 (B)

Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. sPGA=static Physician's Global Assessment. *p values for comparison vs placebo: $p < 0.0001$. †p values for comparison vs ustekinumab: $p < 0.0001$.

IMMvent, 2019

3 fazės, randomizuotas, dvigubai-aklas, adalimumabu kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas.

Į tyrimą įtraukti 605 pacientai, kurie randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1: risankizumabo 150 mg ($n=301$), adalimumabo 40 mg ($n=304$). Tyrimo A dalis truko 16 sav., po kurių į B dalį buvo įtraukti 585 (97 proc.) pacientų, o B dalį baigė 550 (94 proc.). Žr. Pacientų pasiskirstymo paveikslėlį žemiau. Pradinės pacientų charakteristikos buvo homogeniškos.

Įtraukimo kriterijai:

- >18 metų pacientai;
- Stabili (≥ 6 mėn.) vidutinio-sunkaus sunkumo lėtinė plokštelinė psoriazė (su ir be psoriazinio artrito), esant pažeistam >10 proc. kūno paviršiui;
- PASI (angl. *psoriasis area severity index*) 12 ar daugiau;
- Tyrėjo bendras vertinimas (TBV) (angl. *static Physician's global assessment*) 3 ar daugiau;

- pacientai tinkami sisteminei terapijai, fototerapijai ar gydymui ustekinumabu.

Neįtraukimo kriterijai publikacijoje nepateikti.

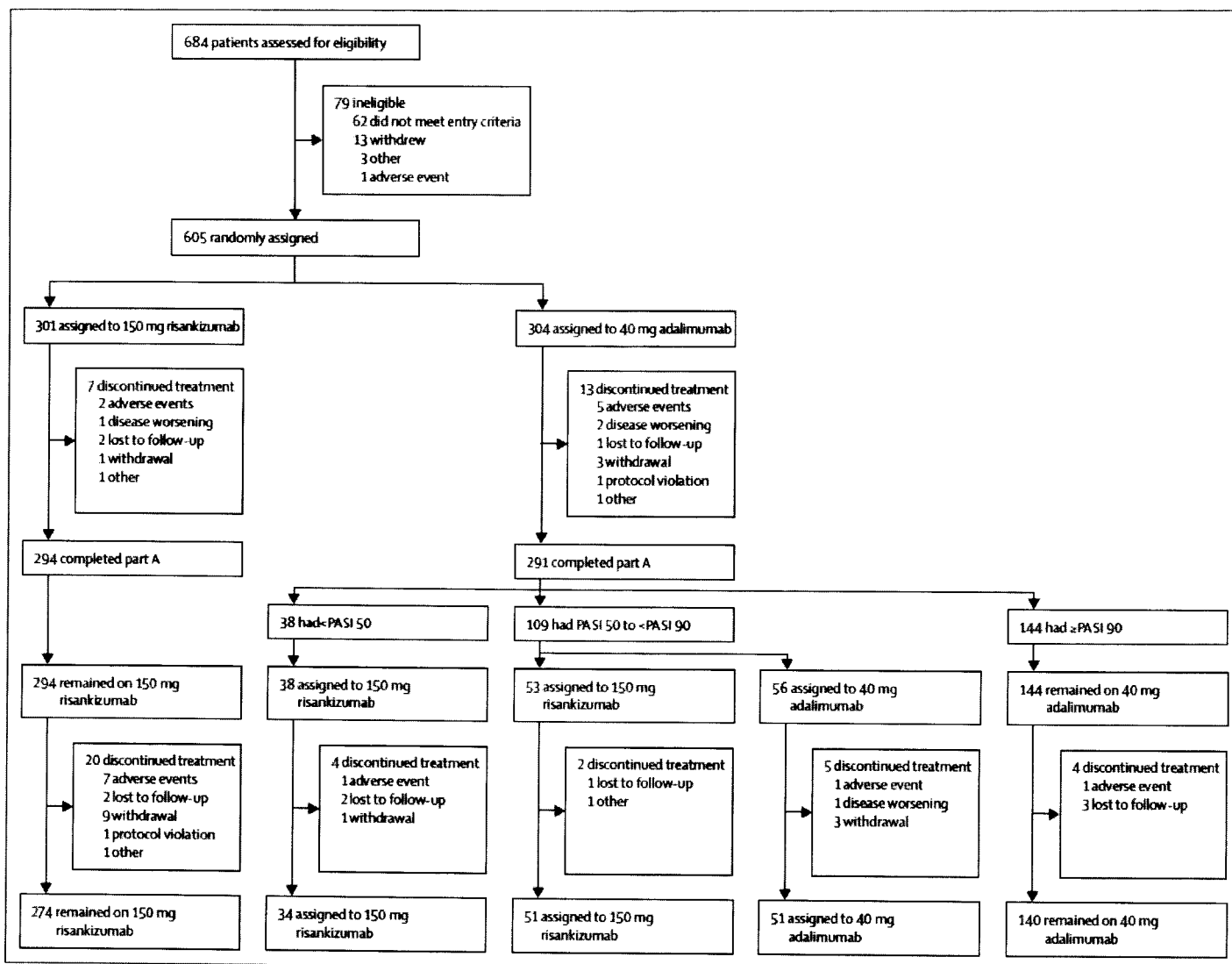


Figure 1: Trial profile

PASI=Psoriasis Area and Severity Index. n indicates the number of intention-to-treat patients in each category.

Klinikinio tyrimo A dalies vertinamosios baigtys:

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi (angl. *co-primary*): pacientų dalis, kurie pasiekė 90 proc. PASI pagerėjimą (PASI90) ir TBV 0 ar 1 (švari arba beveik švari oda) balas 16 tyrimo savaitę.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos iš eilės: PASI75, PASI100 16 tyrimo savaitę.

Klinikinio tyrimo B dalies vertinamosios baigtys:

Pagrindinė vertinamoji baigtis: pacientų dalis, kurie pasiekė 90 proc. PASI pagerėjimą (PASI90) 44 tyrimo savaitę.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinamos iš eilės: PASI100 44 tyrimo savaitę.

Pagrindiniai rezultatai pateikti lentelėje:

	Week 16				Week 44			
	Risankizumab (n=301)	Adalimumab (n=304)	Adjusted absolute differences (95% CI)	p value	Adalimumab IR to risankizumab (n=53)	Adalimumab IR to adalimumab (n=56)	Adjusted absolute differences (95% CI)	p value
PASI 90	218 (72%)	144 (47%)	24.9% (17.5–32.4)	<0.0001	35 (66%)	12 (21%)	45.0% (28.9–61.1)	<0.0001
sPGA clear or almost clear	252 (84%)	183 (60%)	23.3% (16.6–30.1)	<0.0001	39 (74%)	19 (34%)	38.9% (22.0–55.8)	<0.0001
PASI 100	120 (40%)	70 (23%)	16.7% (9.5–23.9)	<0.0001	21 (40%)	4 (7%)	32.8% (18.8–46.9)	<0.0001
sPGA clear	124 (41%)	71 (23%)	17.7% (10.4–24.9)	<0.0001	21 (40%)	4 (7%)	32.8% (18.8–46.9)	<0.0001
PASI 75	273 (91%)	218 (72%)	18.9% (13.0–24.9)	<0.0001	48 (91%)	26 (46%)	44.2% (29.2–59.2)	<0.0001

Data are n (%). IR=intermediate responders. PASI=Psoriasis Area Severity Index. sPGA=static Physician's Global Assessment.

Table 2: Co-primary, ranked secondary, and key additional pre-specified endpoints (non-responder imputation)

Risankizumabas, lyginant su adalimumabu po 16 sav., vertinant PASI90 įrodė statistiškai reikšmingą pranašumą (218 (72 proc.) prieš 144 (47 proc.), $p<0,0001$). Taip pat vertinant pagal TBV 0 ar 1 balų įrodė statistiškai reikšmingą pranašumą (252 (84 proc.) prieš 183 (60 proc.), $p<0,0001$).

Vertinant antrines baigtis PASI75, risankizumabo gr. šį rodiklį pasiekė 273 (91 proc.) pacientų, o adalimumabo – 218 (72 proc.), $p<0,0001$. Tuo tarpu vertinant PASI100, risankizumabo gr. šį rodiklį pasiekė 120 (40 proc.) pacientų, o adalimumabo – 70 (23 proc.), $p<0,0001$.

Po 44 savaičių, lyginti pacientai, kuriems buvo nustatytas neefektyvus gydymas adalimumabu, todėl jie pervesti į risankizumabo gr., su pacientais, kurie liko adalimumabo gr. PASI90 buvo 35 (66 proc.) prieš 12 (21 proc.), $p<0,0001$, PASI100 buvo 21 (40 proc.) prieš 4 (7 proc.), $p<0,0001$.

Netiesioginio palyginimo analizės

Pagal PASI

Įtraukimo kriterijai:

Į šią analizę įtraukti 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų šakos, kuriose buvo skirti vaistiniai preparatai: adalimumabas, etanerceptas, infliksimabas, ustekinumabas, sekukinumabas, iksekizumabas, brodalumabas, guselkumabas, risankizumabas, apremilastas. Pacientų populiacija atitiko vertinamą indikaciją (vidutinio sunkumo ir sunkios plokštelinės psoriazės gydymui suaugusiesiems, kurie yra tinkami sisteminiam gydymui (vaistais ir fototerapija)).

Neįtraukimo kriterijai: gydymo šakos, kur pacientai buvo pervesti iš vieno gydymo į kitą (angl. *crossover*); šakos, kur pacientai gavo skirtingas vaistų dozes (eskalacija ar deeskalacija) arba buvo perrandomizuoti, remiantis tam tikru efektyvumo kriterijumi (PASI75 arba TBV 0/1) poindukciniu periodu.

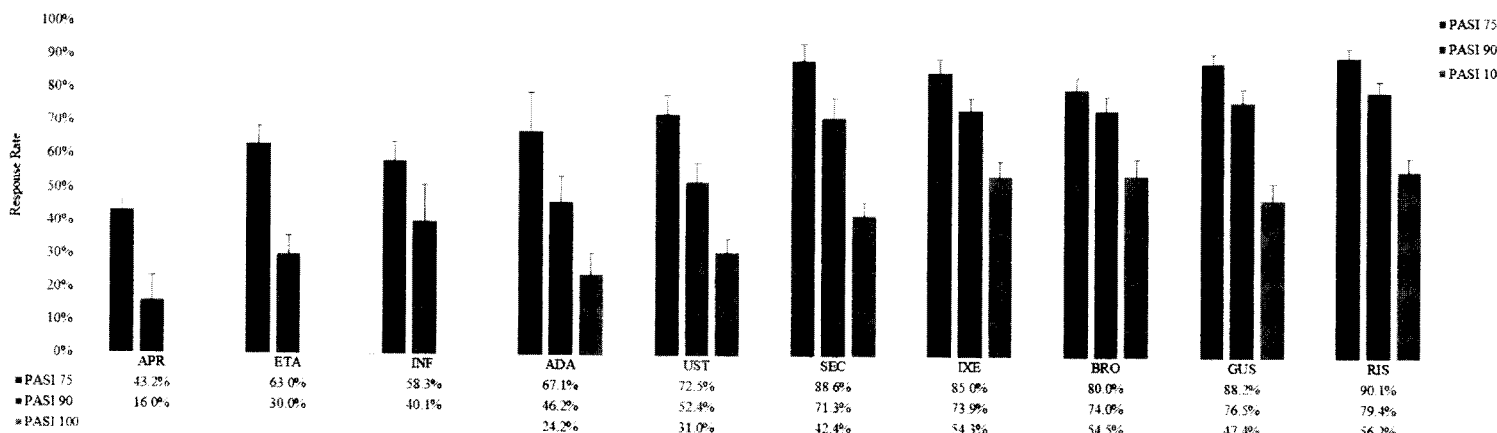
Pagrindinės baigtys: PASI75, PASI90, PASI100 52 tyrimo savaitę. Jeigu 52 savaitės rezultatų nebuvo, naudoti 44 sav. ir 60 sav. rezultatai.

Rezultatai:

Iš viso įtraukti 23 klinikiniai tyrimai (pateikiami lentelėje).

Primary Treatment	Trial Name	Phase	Treatment Arm	Measurement Time Point, weeks	N	PASI 50 (%)	PASI 75 (%)	PASI 90 (%)	PASI 100 (%)
Apremilast	LIBERATE Ohsaki 2017	3b	Apremilast 30 mg BID	52	74	70.3	52.7	17.6	
		2b	Apremilast 30 mg BID	52	85		40.0		
Etanercept	PSOR-005 PSOR-005E	2	Apremilast 30 mg BID	52	58	72.4	36.2	13.8	
		3	Etanercept 50 mg BIW	48	304	87.0	63.0	30.0	
Infliximab	EXPRESS	3	Infliximab 5 mg/kg at week 0, 2, and 6, then Q8W	50	281	68.7	60.5	45.2	
		3	Infliximab 5 mg/kg at week 0, 2, and 6, then Q8W	50	134	72.4	54.5	34.3	
Adalimumab	ADACCESS Gordon 2006	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	51	115	93.9	79.6	51.0	29.6
		2	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	60	45	64.0	56.0	33.0	16.0
		3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	48	334		62.6	47.9	23.4
Ustekinumab	AMAGINE-2	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	300		62.0	48.0	30.0
		3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	313		63.0	50.0	29.0
	CLEAR	3b	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	335		78.2	60.6	36.7
		3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	166		75.9	59.0	35.5
	PSTELLAR	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	69		82.6		
		3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	100	87.0	70.0	44.0	21.0
	URMfa2	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	99	85.9	76.8	50.5	30.3
		3b	Secukinumab 300 mg at week 0, 1, 2, and 3, then Q4W	52	334		91.6	74.9	44.9
Secukinumab	Pooled analysis of four trials (ERASURE, FEATURE, FIXTURE, and JUNCTURE)	3	Secukinumab 300 mg at week 0, 1, 2, and 3, then Q4W	52	686		85.2	68.1	40.8
		3	Ixekizumab 160 mg at week 0, 80 mg Q2W until week 12, then 80 mg Q4W	52	136		88.2	76.5	52.2
Ixekizumab	UNCOVER 3	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, 80 mg Q2W until week 12, then 80 mg Q4W	60	385		83.0	73.0	55.0
		3	Brodalumab 210 mg at week 0, 1, 2, then Q2W	52	189		80.0	75.0	56.0
Brodalumab	AMAGINE-3	3	Brodalumab 210 mg at week 0, 1, 2, then Q2W	52	194		80.0	73.0	53.0
		3	Guselkumab 100 mg at week 0, 4, then Q8W	52	63	98.4	90.5	77.8	47.6
Guselkumab	Ohsaki 2018	3	Guselkumab 100 mg at week 0, 4, then Q8W	48	329		87.8	76.3	47.4
		3	Guselkumab 100 mg at week 0, 4, then Q8W	52	301	89.0	86.7	75.7	52.8
Risankizumab	DMbvent	3	Risankizumab 150 mg at week 0, 4, then Q12W	44	301	89.0	86.7	75.7	52.8
		3	Risankizumab 150 mg at week 0, 4, then Q12W	52	304	94.4	91.8	81.9	56.3
		3	Risankizumab 150 mg at week 0, 4, then Q12W	52	294	93.2	91.5	80.6	59.5

Apacioje pateikiamas ilgalaikio atsako grafikas. Pacientai, gydomi risankizumabu pasiekė didžiausią atsaką, vertinant pagal PASI 75 (90,1 proc.), PASI90 (79,4 proc.) ir PASI100 (56,2 proc.)



APR: apremilast, ETA: etanercept, INF: infliximab, ADA: adalimumab, UST: ustekinumab, SEC: secukinumab, IXE: ixekizumab, RIS: risankizumab, BRO: brodalumab, GUS: guselkumab, PASI: psoriasis area severity index
 Note: PASI 100 rates were not reported for apremilast, etanercept, and infliximab.

Lentelėje apacioje pateiktas risankizumabo bei kitų vaistų nuo psoriazės palyginimas, vertinant pagal PASI75, PASI90 ir PASI100. Remiantis šiais duomenimis, risankizumabas buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis prieš apremilastą, etanerceptą, infliksimabą, vertinant pagal PASI75 ir PASI90. Taip pat risankizumabas buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis prieš adalimumabą, ustekinumabą, vertinant pagal PASI75 ir PASI90 ir PASI100. Risankizumabas įrodė statistiškai reikšmingą pranašumą prieš sekukinumabą, vertinant pagal PASI90 ir PASI100; prieš iksekizumabą, vertinant pagal PASI90; prieš brodalumabą, vertinant pagal PASI75; prieš guselkumabą, vertinant pagal PASI100.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad PASI (angl. *psoriasis area and severity index*) yra laikomas tiesiogine vertinamąja baigtimi, dažniausiai pasirenkamas atsako dydis kaip pagrindinė vertinamoji baigtis yra PASI90.

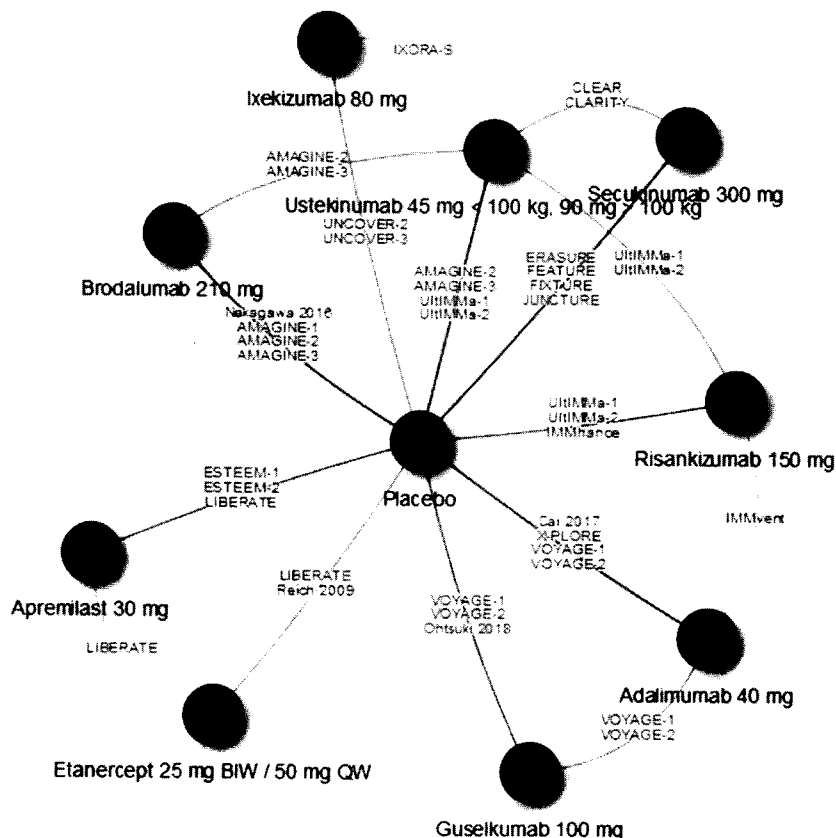
Comparator	PASI 75 OR (95% CI) ¹	PASI 90 OR (95% CI) ¹	PASI 100 OR (95% CI) ¹
Apremilast	11.93 (6.99, 20.38) *	20.26 (12.06, 34.03) *	-
Etanercept	5.32 (3.46, 8.17) *	9.01 (6.45, 12.57) *	-
Infliximab	6.49 (4.22, 9.97) *	5.76 (3.50, 9.49) *	-
Adalimumab	4.44 (2.21, 8.91) *	4.50 (3.07, 6.60) *	4.00 (2.80, 5.73) *
Ustekinumab	3.44 (2.14, 5.53) *	3.50 (2.57, 4.78) *	2.85 (2.23, 3.63) *
Secukinumab	1.17 (0.57, 2.40)	1.55 (1.05, 2.31) *	1.74 (1.39, 2.17) *
Ixekizumab	1.59 (0.93, 2.73)	1.36 (1.01, 1.84) *	1.08 (0.86, 1.36)
Brodalumab	2.26 (1.46, 3.51) *	1.36 (0.98, 1.87)	1.07 (0.83, 1.38)
Guselkumab	1.21 (0.75, 1.94)	1.18 (0.86, 1.64)	1.42 (1.10, 1.82) *

CI: confidence interval, OR: odds ratio, PASI: psoriasis area severity index

Note: An odds ratio greater than 1 indicates that risankizumab has a higher odds of achieving PASI 75, PASI 90, and PASI 100 than the comparator. An asterisk (*) indicates that p-value<0.05. PASI 100 rates were not reported for apremilast, etanercept, and infliximab

Pagal DLQI (angl. dermatology life quality index)

Į analizę įtraukti klinikiniai tyrimai bei vaistiniai preparatai su dozėmis.



Pagrindinė vertinamoji baigtis: DLQI 0/1 atsakas 10-16 savaitėmis.

Lentelėje apačioje pateikti pagrindiniai analizės pagal DLQI duomenys. Netiesiogiai lyginant risankizumabą su kitais psoriazei gydyti skirtais vaistiniais preparatais, risankizumabas įrodė statistiškai reikšmingą pranašumą prieš placebo, apremilastą, etanerceptą, adalimumabą, ustekinumabą ir sekukinumabą.

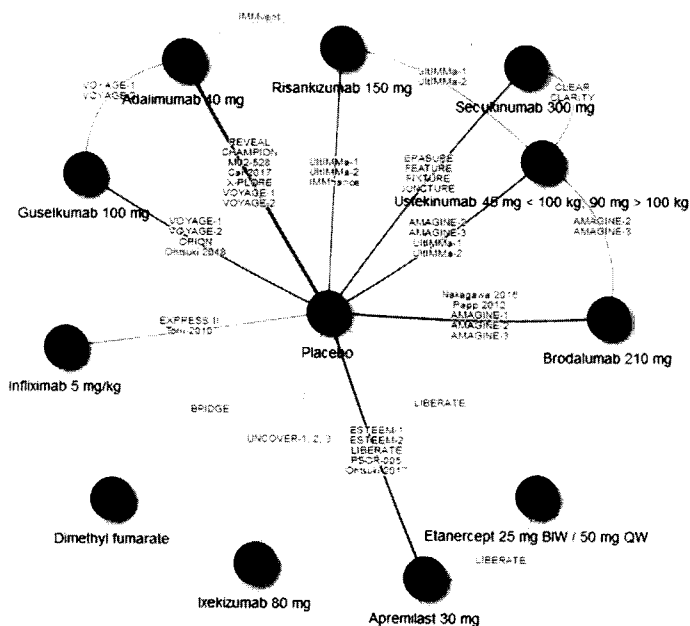
Treatment	DLQI 0/1 Response Rate		Odds Ratio (Risankizumab vs. Comparator)	
	Percentage Median	(95% CI)	Percentage Median	(95% CI)
Placebo	7.7%	(6.9%, 8.5%)	29.15	(21.56, 40.21) *
Apremilast 30 mg BID after initial titration schedule	24.0%	(17.7%, 32.0%)	7.66	(4.70, 12.60) *
Etanercept 25 mg BIW / 50 mg QW	22.2%	(13.8%, 33.7%)	8.53	(4.44, 16.51) *
Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	52.1%	(43.3%, 60.9%)	2.22	(1.61, 3.15) *
Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	48.9%	(42.7%, 55.5%)	2.53	(1.87, 3.45) *
Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then Q4W	60.8%	(54.0%, 67.3%)	1.56	(1.10, 2.25) *
Ixekizumab 160 mg at week 0, then 80 mg Q2W	66.3%	(57.6%, 74.5%)	1.23	(0.78, 1.93)
Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	65.2%	(58.4%, 71.7%)	1.30	(0.90, 1.87)
Guselkumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q8W	67.9%	(59.1%, 76.0%)	1.14	(0.77, 1.70)
Risankizumab 150 mg at weeks 0, and 4, then Q12W	70.8%	(63.7%, 77.3%)	--	(--, --)

* denotes p -value < 0.05, indicating risankizumab has a significantly higher odd of achieving DLQI 0/1 than the comparator.

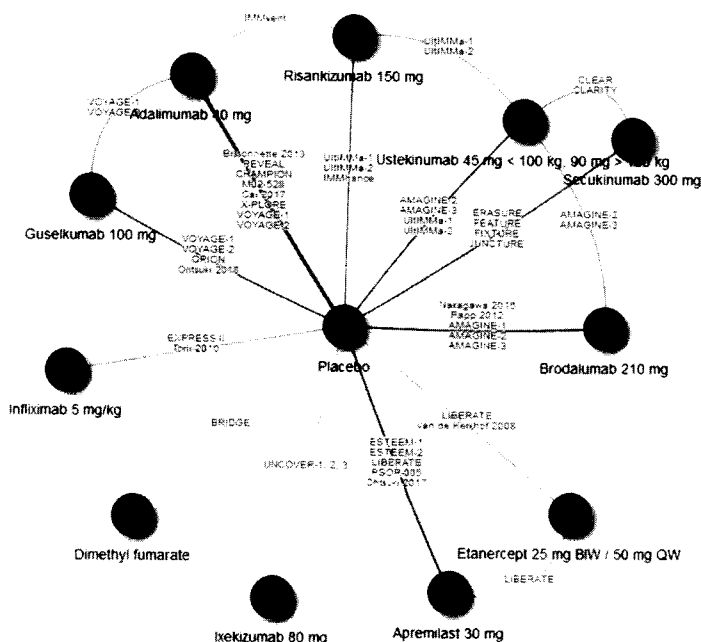
Pagal saugumą

Į analizę įtraukti klinikiniai tyrimai (patikslinimas prie kiekvienos baigties apačioje) ir tie patys vaistiniai preparatai su dozėmis, siekiant netiesiogiai palyginti nepageidaujamus įvykius.

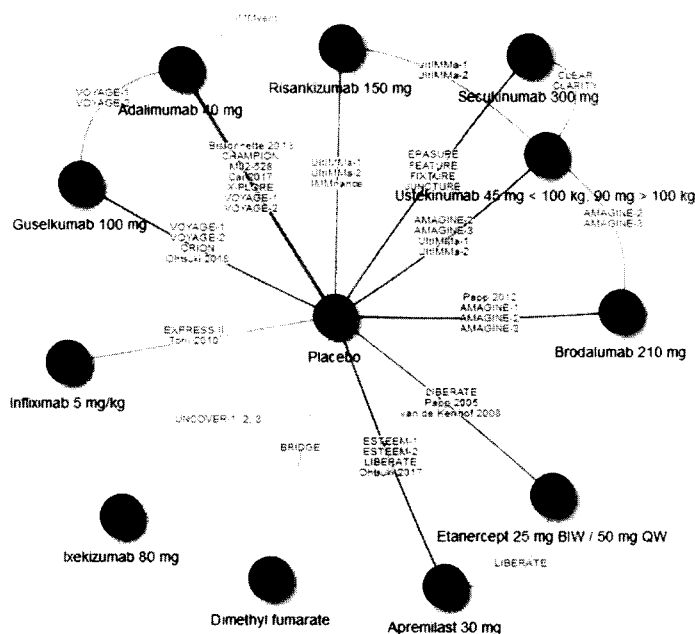
Vertinamosios baigtys: bet koks nepageidaujamas įvykis (NĮ), bet koks sunkus nepageidaujamas įvykis (SNĮ), bet koks gydymo nutraukimas dėl NĮ, vertinant 10-16 sav.



Bet koks NĮ, įtraukus 35 klinikinius tyrimus, svyravo nuo 51,2 proc. (etanerceptas) iki 80,2 proc. (dimetil fumaratas). Etanerceptas (51,2 proc.), risankizumabas (54,2 proc.) ir guselkumabas (55,6 proc.) sukėlė mažiausiai NĮ. Risankizumabą lyginant su apremilastu, infliksimabu, dimetil fumaratu, sekukinumabu, iksekizumabu ir brodalumabu, buvo gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).



Bet koks SNĮ, įtraukus 37 klinikinius tyrimus, svyravo nuo 1,2 proc. (risankizumabas) iki 2,8 proc. (sekukinumabas). Risankizumabas, etanerceptas ir dimetil fumaratas sukėlė mažiausiai SNĮ. Risankizumabą lyginant su kitais vaistais nuo psoriazės, statistiškai reikšmingų rezultatų nebuvo.



Bet koks gydymo nutraukimas dėl NĮ, įtraukus 35 klinikinius tyrimus, svyravo nuo 0,8 proc. (risankizumabas) iki 16,8 proc. (dimetil fumaratas). Risankizumabas (0,8 proc.), guselkumabas (1,8 proc.) ir ustekinumabas (2,3 proc.) sukėlė mažiausiai gydymo nutraukimo atvejų dėl NĮ. Risankizumabas įrodė statistiškai reikšmingą skirtumą, lyginant visais vaistais, išskyrus etanerceptą, ustekinumabą ir guselkumabą.


Išvada:

Risankizumabo terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiais) palyginamaisiais klinikiniais tyrimais (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMvent) įrodytas risankizumabo pranašumas pagal pagrindinę tiesioginę vertinamąją baigtį (PASI90) prieš palyginamuosius gydymus (placebą, adalimumabą, ustekinumabą). Taip pat įrodyta, kad risankizumabas pagerino gyvenimo kokybę, remiantis minėtais tyrimais.

Be to, pateiktos netiesioginio palyginimo analizės, kuriose analizuotas risankizumabo efektyvumas (pagal PASI), saugumas bei įtaka gyvenimo kokybei, lyginant su kitais psoriazei gydyti kompensuojamaisiais arba šiuo metu Kompensavimo komisijoje svarstomais preparatais (rezultatus žr. aukščiau).

Terapinė vertė balais – 12 balų.

Viršininkas

 Gytis Andrulionis