MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

IXEKIZUMABUM

INDICAȚIA:

TRATAMENTUL PSORIAZISULUI ÎN PLĂCI MODERAT PÂNĂ LA SEVER LA ADULȚI CARE SUNT ELIGIBILI PENTRU TERAPIE SISTEMICĂ

Data depunerii dosarului	11.05.2017
Număr dosar	2485

PUNCTAJ: 85

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IXEKIZUMABUM
1.2. DC: TALTZ▼
1.3 Cod ATC: L04AC13
1.4. Data eliberarii APP: 25.04.2016
1.5. Detinatorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V- Olanda
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă în stilou preumplut 80 mg
Concentraţie	80 mg ixekizumab/ml soluție injectabilă
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajelor	cutie x 1 stilou injector preumplut

1.8. Pret (RON)

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	4019.95 lei/cutie
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4019.95 lei/stilou injector preumplut

1.9. Indicaţia terapeutică şi dozele de administrare conform RCP Taltz [1]

Indicaţie terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Taltz este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică	Doza recomandată: 160 mg s.c. (două injecții de 80 mg) în S0, și 80 mg (o injecție) în S2, 4, 6, 8, 10 și 12 Doza de întreținere: 80 mg (o injecție) la 4S		-	Tratament cronic

S- Săptămână

<u>Insuficiență renală sau hepatică</u>: Taltz nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți și nu se pot face recomandări cu privire la doze

<u>Pacienți pediatrici</u>:

- *nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Taltz la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani datorită lipsei datelor necesare,*
- *nu există nicio indicație relevantă pentru Taltz la copii <6 ani în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever*

<u>Vârstnici</u> (≥ 65 ani)

- *nu este necesară ajustarea dozei,*
- *există informații limitate pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani*

Menționăm că pe site-ul WHO/ATC [2] nu este precizată Doza Zilnică Definită (DDD) pentru DCI Ixekinumabum.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Ixekizumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: *„tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapia sistemică”* [3].

Necesitatea introducerii Ixekizumabului în practica medicală actuală din Franța

Psoriazisul în plăci este o afecţiune cutanată cronică, frecvent întâlnită care afectează aproximativ 2% din populaţia totală a Franţei. Patologia este consecinţa regenerării accelerate a celulelor epidermei, însoţită de o reacţie inflamatorie. Tabloul clinic constă în apariţia unor leziuni cutanate sub formă de plăci eritematoase, adesea iritative şi de acumularea de scuame generalizate (de obicei localizate la nivelul membrelor superioare, trunchiului, genunchilor, palmelor, tălpilor, unghiilor, feţei, scalpului).

Factorii de mediu pot avea rol declanşator sau agravant, dar nu constituie cauza în sine a psoriazisului (de exemplu, stres, traumatisme la nivel cutanat, sezonul rece, anumite medicamente etc.). Evoluţia afecţiunii constă în exacerbări care au o durată de la câteva săptămâni la câteva luni. Există diferenţe importante în ceea ce priveşte frecvenţa acestor exacerbări de la un pacient la altul, însă şi la acelaşi pacient, pe durata vieţii acestuia. Exacerbările psoriazisului sunt imprevizibile.

Având în vedere simptomatologia, cu precădere pruritul şi durerea, complicaţiile şi aspectul inestetic al leziunilor, psoriazisul reduce calitatea vieţii pacienţilor. Principalele complicaţii sunt cutanate (eritrodermie, psoriazis pustular) şi articulare (afecţiune periferică sau axială).

Printre mijloacele terapeutice disponibile se numără tratamentele topice (dermocorticosteroizi, analogi ai vitaminei D3, retinoizi) pentru tratamentul formelor uşoare şi tratamentele sistemice adresate formelor de la moderate până la severe: fototerapie, retinoizi, metotrexat, ciclosporină sau apremilast şi, în cazul absenţei răspunsului la tratament, prezenţei contraindicaţiilor sau intoleranţei la aceste tratamente, medicamente anti-TNFα şi inhibitori de interleukină, ustekinumab (inhibitor de IL-12/IL-23) şi secukinumab (inhibitor al IL-17A, în prezent nu este compensat în Franța).

Aceste tratamente nu oferă o soluţie curativă, ci permit obţinerea dispariţiei temporare şi în măsură variabilă a leziunilor, iar strategia terapeutică constă în „utilizarea prin rotaţie”, mai ales din cauza fenomenelor de rezistenţă la tratament (eşec terapeutic).

Prin urmare, există o necesitate terapeutică, luând în considerare fenomenele de eşec terapeutic, recădere, răspuns nesatisfăcător, contraindicaţiile şi intoleranţa la tratamentele disponibile.

Medicamente considerate comparatori clinic relevanți pentru Ixekinumabum în practica medicală din Franța

Medicamentele comparator pentru TALTZ relevante și rambursate în practica clinică din Franța sunt terapii cu administrare sistemică adresate psoriazisului și anume:

I. <u>Antineoplazice, analog de acid folic: metotrexat</u>

1. Ledetrexate (Metotrexat) indicat în *tratamentul psoriazisului vulgar sever şi generalizat la pacienţi adulţi (mai ales în plăci) în cazul rezistenţei la tratamente convenţionale* prezintă beneficiu terapeutic important dar nu și beneficiu adițional (ASMR V). În tratamentul psoriazisului, medicamentul

LEDERTREXATE cu administrare injectabilă nu determină creşterea beneficiului terapeutic comparativ cu alte medicamente cu metotrexat, administrate injectabil (METOTREXAT BELLON);

2. Metoject (Metotrexat) indicat în *tratamentul psoriazisului vulgar sever şi generalizat la pacienţi adulţi (mai ales în plăci) în cazul rezistenţei la tratamente convenţionale* prezintă beneficiu terapeutic important dar nu și beneficiu adițional (ASMR V). METOJECT nu determină creşterea beneficiului terapeutic comparativ cu alte medicamente pe bază de metotrexat administrate injectabil. Comisia precizează faptul că METOJECT deţine caracteristica specifică reprezentată de administrarea subcutanată şi nu necesită prepare extempore;
3. Novatrex (Metotrexat) indicat *în tratamentul psoriazisului la pacienţi adulţi care prezintă plăci psoriazice de mari dimensiuni, extensive (mai mult de 50% din suprafaţa corporală), rezistent la tratamente convenţionalte (terapie PUVA, retinoizi); eritrodermie psoriazică; psoriazis pustular potenţial generalizat* prezintă beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional (ASMR II) comparativ cu tratamentul uzual al psoriazisului sever;

II. <u>Retinoizi cu administrare sistemică</u>

Soriatane (Acitretinum) indicat în *tratamentul în monoterapie sau în asociere cu terapia PUVA al formelor severe de psoriazis* prezintă beneficiu terapeutic important.

III. <u>Imunosupresoare, inhibitori de calcineurină</u>

Neoral și Sandimun (Ciclosporinum) indicate în *tratamentul formelor extensive şi severe de psoriazis, în cazul absenţei eficacităţii, prezenţei intoleranţei sau contraindicaţiilor la tratamentele convenţionale (terapie PUVA, retinoizi, metotrexat)* prezintă beneficiu terapeutic important. Beneficiul terapeutic adițional este semnificativ în psoriazisul sever (ASMR II).

IV. <u>Inhibitor de fosfodiesterază 4</u>

Otezla (Apremilast) este indicat în *tratamentul psoriazisului în plăci, cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi, în cazul absenţei răspunsului la tratament, prezenţei contraindicaţiilor sau intoleranţei la alte tratamente cu administrare sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau fototerapie UVA + psoralen (terapie PUVA)* prezintă beneficiu terapeutic moderat. Medicamentul nu prezintă beneficiu terapeutic adițional (ASMR V).

V. <u>Imunosupresoare anti-TNFα</u>

1. Enbrel (Etanercept) indicat în:

- tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe care au prezentat rezistenţă, contraindicaţii sau intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA); beneficiul terapeutic este important pentru pacienţi cu psoriazis în plăci cronic sever, rezistent (non-respondenţi, cu contraindicaţii sau intoleranţi) <u>la cel puţin două tratamente sistemice</u> printre care fototerapie, metotrexat şi ciclosporină.

La alţi pacienţi care nu îndeplinesc aceste criterii, beneficiul terapeutic este nesatisfăcător.

- tratamentul copiilor (vârsta > 6 ani) și adolescenților cu psoriazis în plăci cronic sever inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie ori în situații de intoleranță la acestea; beneficiul terapeutic este moderat pentru copii cu vârsta peste 8 ani și adolescenți

2. Benenepali (Etanercept) indicat în *tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul în asociere cu ultraviolete (PUVA)*, prezintă un beneficiu terapeutic important pentru pacienții non-respondenți, care prezintă
   - contraindicații sau intoleranță la cel puțin două terapii sistemice non-biologice (MTX, ciclosporină și acitretină) și fototerapie; și
   - afectare extensivă a suprafeței corporale şi/sau impact psihosocial important.

   Beneficiul terapeutic este nesatisfăcător pentru alţi pacienţi care nu îndeplinesc aceste criterii de tratament. Nu prezintă beneficiu terapeutic adițional raportat la medicamentele bioterapice de referință (ASMR V).
3. Humira (Adalimumab) indicat în *tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe care au prezentat rezistenţă la alte tratamente sistemice, cum ar fi ciclosporină, metotrexat sau terapie PUVA, sau care prezintă contraindicaţii sau intoleranţă la aceste tratamente* prezintă beneficiu terapeutic important pentru acienții la care s-au înregistrat:
   - absenţa răspunsului (răspuns insuficient, contraindicaţie sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice şi la fototerapie; și
   - formă extensivă şi/sau impact psihosocial important.

   Pentru alţi pacienţi care nu îndeplinesc aceste criterii de tratament, beneficiul terapeutic continuă să fie nesatisfăcător.
4. Remicade (Infliximab) indicat în *tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice, inclusiv cele cu ciclosporină, metotrexat sau PUVA* prezintă beneficiu terapeutic important în situații de absenţă a răspunsului terapeutic (non-respondenţi, care prezintă contraindicaţie sau intoleranţă) la cel puţin două tratamente: fototerapie, metotrexat şi ciclosporină. Beneficiul terapeutic adițional este moderat (ASMR III).

   Pentru alţi pacienţi care nu îndeplinesc aceste criterii de tratament, beneficiul terapeutic este nesatisfăcător.
5. Inflectra (Infliximab), în indicația prezentă anterior, beneficiul terapeutic este important iar beneficiul terapeutic adițional este inexistent (ASMR V).
6. Remsima (Infliximab), în indicația prezentată anterior, beneficiul terapeutic este important iar beneficiul terapeutic adițional este inexistent (ASMR V).
7. Flixabi (Infliximab), în indicația prezentă anterior, beneficiul terapeutic este important iar beneficiul terapeutic adițional este inexistent (ASMR V).

VI. <u>Imunosupresoare, inhibitor de interleukină</u>

1. Stelara (Ustekinumab), anti-IL12/IL-23, indicat în *tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte tratamente sistemice, inclusiv cele cu ciclosporină, metotrexat (MTX) sau psoralen în asociere cu*

radiaţii ultraviolete A (PUVA) prezintă un beneficiu terapeutic important în tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la pacienţi adulţi la care se înregistrează:

- absenţa răspunsului terapeutic (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice şi la fototerapie; și
- formă extensivă şi/sau impact psihosocial important.

  Pentru alţi pacienţi care nu îndeplinesc aceste criterii de tratament, beneficiul terapeutic este nesatisfăcător.

2. Cosentyx (Secukinumab), anti-IL-17, indicat în tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică, care prezintă beneficiul terapeutic important la pacienţii adulţi cu psoriazis în plăci cronic sever, definit ca:

- absenţă a răspunsului terapeutic inclusiv la fototerapie; și
- formă extensivă şi/sau impact terapeutic (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice psihosocial important şi la dozele din autorizaţia de punere pe piaţă.

Beneficiul terapeutic adițional comparativ cu ustekinumab este minor (ASMR IV).

Pentru celelalte forme de boală, beneficiul terapeutic este nesatisfăcător.

Alte tehnologiile medicale utilizate în practica clinică din Franța sunt fotochimioterapia UVA (în asociere cu medicamente cu rol de fotosensibilizare) și fototerapia UVB.

Medicamentele anti-TNFα, ustekinumab şi secukinumab (COSENTYX) sunt medicamentele comparator considerate clinic relevante, prescrise în cazul absenţei răspunsului, a prezenţei intoleranţei sau contraindicaţiilor la terapii sistemice non-biologice. Dintre acestea, Cosentyx este cel mai apropiat de ixekizumab, din punct de vedere clinic.

Analiza datelor disponibile

Compania a furnizat date provenite din 3 studii clinice de fază III, dublu-orb, randomizate, în care au fost evaluate eficacitatea şi siguranța ixezumabului:

- UNCOVER 1: controlat cu placebo,
- UNCOVER 2: comparativ cu placebo şi etanercept,
- UNCOVER 3: comparativ cu placebo şi etanercept.

În plus, au fost depuse:

- rezultate intermediare la 12 săptămâni (evaluarea criteriului principal) a unui studiu de fază IIIb cu durata de 52 de săptămâni care a comparat tratamentul cu ixekizumab cu cel cu ustekinumab (studiul RHBS),
- un studiu comparativ indirect (metaanaliză de reţea) comparativ cu adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab şi secukinumab.

Informații privind eficacitatea și siguranța Ixekizumab în psoriazis în plăci, moderat până la sever

Informațiile privind eficacitatea și siguranța medicamentului Ixekizumab au fost obținute din cele 3 studii UNCOVER.

<u>Studiul clinic UNCOVER 1, controlat cu placebo</u>

Obiectivul principal al studiului – Demonstrarea, după 12 săptămâni de tratament, a superiorităţi ixekizumab comparativ cu placebo, în privinţa criteriilor principale de răspuns la nivel articular PASI 75 şi sPGA de 0 sau 1, la pacienţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever.

Metodă - Studiu de fază 3, randomizat şi dublu-orb, controlat cu placebo (dublu placebo) cu durata totală de 264 de săptămâni.

Criterii de includere:

- ✓ vârsta ≥ 18 ani,
- ✓ psoriazis în plăci moderat până la sever cronic confirmat cu cel puţin 6 luni înainte de înrolare,
- ✓ eligibili pentru tratament sistemic şi/sau fototerapie,
- ✓ psoriazis moderat până la sever: suprafaţă corporală afectată ≥ 10%, sPGA* ≥ 3, PASI ≥ 12.

Criterii de non-includere:

- alte tipuri de psoriazis (psoriazis pustular, eritrodermie, psoriazis gutat sau psoriazis indus de terapia medicamentoasă),
- exacerbări semnificative clinic ale psoriazisului în ultimele 12 săptămâni înainte de înrolare,
- pacienţi trataţi cu tratament biologic şi care nu au respectat o perioadă de eliminare înainte de înrolare, cu o durată minimă de:
  - 28 de zile în cazul celor trataţi cu etanercept,
  - 60 de zile în cazul celor trataţi cu infliximab, adalimumab sau alefacept,
  - 90 de zile în cazul celor trataţi cu golimumab,
  - 8 luni în cazul celor trataţi cu ustekinumab,
  - 12 luni în cazul celor trataţi cu rituximab sau efalizumab,
  - 5 ori durata timpului de înjumătăţire plasmatică în cazul celor trataţi cu orice alt medicament biologic.
- pacienţi care au fost imunizaţi cu un vaccin viu atenuat în ultimele 12 săptămâni înainte de înrolare sau care ar putea necesita imunizarea cu un vaccin viu atenuat pe durata studiului sau în interval de 12 luni după încheierea tratamentului sau care au participat la un studiu clinic referitor la un vaccin în ultimele 12 luni înainte de înrolare,
- pacienţi imunizaţi cu vaccinul BCG în ultimele 12 luni înainte de înrolare sau care ar putea necesita imunizarea pe durata studiului sau în interval de 12 luni după încheierea tratamentului,
- afecţiune limfoproliferativă/malignitate activă (sau antecedente de acest tip),
- patologie necontrolată – care ar putea implica un risc inacceptabil pentru pacient – de natură cardiovasculară, respiratorie, hepatică, renală, gastro-intestinală, hematologică, neurologică sau psihiatrică,
- decompensarea unei patologii cardiace în ultimele 12 săptămâni înainte de înrolare (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică, altă patologie cardiacă severă),
- patologie psihiatrică necontrolată, antecedente de tentativă de suicid, scor de 3 la punctul 12 al scorului QIDS-SR16 în timpul fazei de selecţie şi, la momentul înrolării, investigatorul consideră că pacientul prezintă risc de suicid,
- infecţie gravă sau antecedente de supresie imunitară,
- pacienţi care prezintă sau care au prezentat în ultimele 4 săptămâni înainte de înrolare o infecţie care ar putea duce la apariţia unui risc inacceptabil de imunosupresie.

Grupuri de tratament:

<u>Faza de inducţie terapeutică</u>

- Ixekizumab 80 mg Q2S (doză iniţială de 160 mg (2 injecţii administrate s.c. în săptămâna 0), urmată de 1 injecţie s.c. de 80 mg administrată la interval de 2 săptămâni pe durata perioadei de inducţie)
- Ixekizumab 80 mg Q4S (doză iniţială de 160 mg (2 injecţii administrate s.c. în săptămâna 0), urmată de 1 injecţie s.c. de 80 mg administrată la interval de 4 săptămâni pe durata perioadei de inducţie, doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
- Placebo

Faza de întreţinere:

- Ixekizumab 80 mg Q4S
- Ixekizumab 80 mg Q12S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
- Placebo

Design-ul studiului:

Faza de inducţie terapeutică (12 săptămâni):

Pacienţii au fost randomizaţi în 3 grupuri de tratament în raport 1:1:1:

- Ixekizumab 80 mg Q2S
- Ixekizumab 80 mg Q4S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
- Placebo

Faza de întreţinere:

- După 12 săptămâni, pacienţii „respondenţi”la tratamentul cu ixekizumab au fost re-randomizaţi în 3 grupuri de tratament (populaţia principală de evaluare):
  -Ixekizumab 80 mg Q4S
  -Ixekizumab 80 mg Q12S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
  -Placebo
- Pacienţi care nu au fost re-randomizaţi (populaţia secundară de evaluare):
  -pacienţii respondenţi la placebo au fost trataţi cu placebo,
  -pacienţii non-responderi (la tratament cu ixekizumab şi la placebo) au fost trataţi cu doza de ixekizumab 80 mg Q4S.
  -În orice moment în perioada dozei de întreţinere, în cazul în care un pacient prezenta recădere, trecea sistematic în grupul de tratament cu ixekizumab 80 mg Q4S

Principalele criterii de evaluare articulară

Analiza ierarhizată:

1. **sPGA**: proporţia de respondenţi sPGA (0,1) la 12 săptămâni (S12) şi la care sPGA s-a îmbunătăţit cu minimum 2 puncte raportat la valoarea scorului la momentul înrolării.
2. **PASI***: proporţia de respondenţi PASI 75 la 12 săptămâni comparativ cu momentul înrolării

Obiective secundare urmărite:

Principalele criterii secundare de evaluare, la 12 săptămâni (analiza ierarhizată):

- Răspunsul la 12 săptămâni evaluate succesiv prin proporţia de pacienţi care obţin:
- scor sPGA (0)
- scor PASI 90
- scor PASI 100
- scor DLQI
- scorul conform scalei de evaluare numerică (SEN) a pruritului

- scor NAPSI (de evaluare a eficacităţii tratamentului în psoriazisul unghial)

Alte criterii secundare de evaluare:

- scoruri pentru localizări speciale ale bolii (PSSI pentru psoriazisul scalpului, PPASI pentru psoriazisul palmo-plantar),
- proporţia de pacienţi dintre cei respondenţi la tratamentul cu ixekizumab la 12 săptămâni la care se menţine un scor sPGA (0,1) la 60 de săptămâni.

Calcularea dimensiunii necesare a eşantionului (număr de pacienţi)

Dimensiunea necesară a eşantionului a fost estimată la 1296 pacienţi pe baza următoarelor ipoteze:

- randomizarea în raport 1:1:1 între braţele de tratament cu ixekizumab 80 mg Q2S, ixekizumab 80 mg Q4S şi placebo;
- riscul de eroare de tip α = 0,025 (testul Fisher bidirecţional);
- rata de răspuns la 12 săptămâni (respectiv sPGA (0,1) şi PASI (75):
  - 70% - 70% pentru cele două grupuri de tratament cu ixekizumab
  - 10% - 10% pentru braţul în care s-a administrat placebo;
  - putere > 99% de a demonstra superioritatea ixekizumab (la interval de 2 şi la interval de 4 săptămâni) comparativ cu placebo pentru scorul sPGA (0,1) şi pentru scorul PASI 75 la 12 săptămâni.

Analiză statistică

Analizele eficacităţii au fost efectuate asupra populaţiei în intenţie de tratament de 1296 de pacienţi randomizaţi. Factorii de stratificare pentru randomizare au fost: regiunea geografică (America de Nord comparativ cu altele), utilizarea anterioară de terapie sistemică non-biologică (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă la ≤ 3 terapii sistemice non-biologice), categoria de greutate corporală la momentul înrolării (≥ 100 kg comparativ cu < 100 kg).

A fost utilizată o „strategie de testare cu blocare secvenţială (*gatekeeping strategy*)" pentru efectuarea analizelor de eficacitate. S-a stabilit o ierarhie a testelor, care a inclus toate obiectivele de la primul obiectiv principal şi ultimul obiectiv secundar major. Această procedură a permis garantarea unui nivel general bidirecţional de tip I α egal cu 0,05; şi efectuarea unei inferenţe concomitente asupra tuturor criteriilor majore principale şi secundare de evaluare.

Gestionarea datelor lipsă:

- Variabile categoriale: pacienţi care nu au atins criteriile de evaluare a răspunsului clinic (PASI/sPGA), pacienţii cu date lipsă, pacienţii care au întrerupt tratamentul, indiferent care a fost cauza întreruperii şi cei pentru care nu a fost disponibilă cel puţin o observaţie au fost consideraţi non-respondenţi (analiza cu imputarea non-respondenţilor).
- Variabile continue: datele lipsă au fost calculate prin ultima observaţie extrapolată.

Rezultatele studiului UNCOVER 1

1296 pacienţi au fost randomizaţi, incluzând 433 în grupul de tratament cu ixekizumab administrat Q2S, 432 în cel de tratament cu ixekizumab administrat Q4S şi 431 în cel placebo. Dintre aceştia, 94,9% au încheiat faza de inducţie terapeutică şi 84,0% faza de întreţinere.

La momentul înrolării, caracteristicile pacienţilor au fost similare între grupuri.

Pacienţii înrolaţi au avut o vârstă medie de 45,7 ani, majoritatea fiind de sex masculin (68,1%); aceştia au avut psoriazis moderat până la sever cu o valoare medie a scorului sPGA de 3,6 (48,8% dintre pacienţi cu sPGA = 3, 44,5% cu sPGA= 4 şi 6,7% cu sPGA = 5) şi o valoare medie a scorului PASI de 20,15.

În medie, durata de evoluţie a bolii a fost de 19,63 ani.

Impactul asupra calităţii vieţii a fost semnificativ cu o valoare medie a scorului DLQI de 13,1 (± 7,05) şi o valoare medie a scorului corespunzător SEN a pruritului de 7,1.

Psoriazisul la nivelul scalpului şi cel unghial au fost prezente la majoritatea (92,5% şi, respectiv, 65,6% dintre pacienţi). Psoriazisul palmo-plantar a fost prezent la 21,2% dintre pacienţi, iar artrita psoriazică la 26,3%.

Numai 28,7% dintre pacienţi nu au primit niciodată tratament sistemic, 58,3% au primit o terapie sistemică non-biologică şi 40,3% un tratament biologic administrat sistemic.

În 31,0% dintre cazuri, aceştia au primit numai terapie sistemică non-biologică, 13,0% tratament administrat sistemic non-biologic şi biologic, iar 12,8% numai tratament biologic. Proporţia de pacienţi care fuseseră trataţi cu fototerapie a fost de 45,6%.

Ixekizumab administrat Q2S a fost superior placebo în ceea ce priveşte cele două criterii principale de evaluare articulară:

- proporţia de respondenţi sPGA (0,1) la S12 cu o îmbunătăţire de minimum 2 puncte raportat la valoarea scorului la momentul înrolării: 81,8% comparativ cu 3,2% ($p < 0,001$)
- proporţia de respondenţi PASI 75 la S12: 89,1% comparativ cu 3,9% ($p<0,001$)

Ixekizumab administrat Q2S a fost superior faţă de placebo la S12 în ceea ce priveşte toate principalele criterii secundare de evaluare (Tabelul 1).

Ixekizumab Q2S a fost superior faţă de placebo la S12 în ceea ce priveşte reducerea severităţii simptomatologiei psoriazisului cu localizări diferite:

- proporţia de respondenţi PSSI (scalp) = 0: 73,8% comparativ cu 5,3% ($p < 0,001$)
- proporţia de respondenţi PPASI 75 (localizare palmo-plantară): 80,6% comparativ cu 26,3% ($p < 0,001$)
- proporţia de respondenţi PPASI 100: 70,0% comparativ cu 20,3% ($p < 0,001$).

<u>Rezultate în timpul fazei de întreţinere (săptămâna 60, S60)</u>

În timpul acestei faze, pacienţii care au prezentat recădere au fost consideraţi non-respondenţi până la încheierea perioadei dozei de întreţinere chiar dacă au obţinut recuperarea scorului sPGA (0,1). Recăderea a fost definită ca scor sPGA > 2 în intervalul cuprins între S12 şi S60.

Pacienţii cu date lipsă sau care au întrerupt tratamentul, indiferent de cauza întreruperii, au fost consideraţi non-respondenţi (analiza cu imputarea non-respondenţilor). Rezultatele următoare provin de la pacienţii trataţi iniţial cu ixekizumab Q2S şi re-randomizaţi după S12 la tratamentul de întreţinere cu ixekizumab Q4S (ixekizumab Q2S → Q4S) sau cu placebo (ixekizumab Q2S → PBO).

sPGA şi PASI

Tratamentul cu ixekizumab Q2S → PBO a fost superior celui cu placebo la S60 în ceea ce priveşte proporţia de pacienţi la care s-a menţinut sPGA (0,1) şi proporţia de pacienţi la care s-a obţinut sau menţinut sPGA = (0), PASI 75, PASI 90 sau PASI 100 (Tabelul 2).

Tabelul 1: Proporţia de respondenţi sPGA (0), sPGA (0 sau 1), PASI 75, PASI 90, PASI 100 la S12 (analiza cu imputarea non-respondenţilor, intenţie de tratament) şi variaţia medie a scorurilor DLQI, SEN a pruritului şi NAPSI (psoriazis unghial) la S12 comparativ cu momentul înrolării (ultima observaţie extrapolată, intenţie de tratament) – studiul UNCOVER 1

Criterii de evaluare	Placebo (n = 431)	IXE Q2S (n = 433)	p
sPGA (0) n (%)	0	160 (37,0)	< 0,001
PASI 90 n (%)	2 (0,5)	307 (70,9)	< 0,001
PASI 100 n (%)	0	153 (35,3)	< 0,001
DLQI Valoare medie la momentul înrolării (DS) Variaţie medie* (DS)	12,8 (7,11) -0,7 (0,29)	13,4 (7,02) -10,7 (0,28)	< 0,001
SEN a pruritului Valoare medie la momentul înrolării (DS) Variaţie medie* (DS)	7,0 (2,58) -0,2 (0,13)	7,2 (2,39) -5,4 (0,13)	< 0,001
NAPSI Valoare medie la momentul înrolării (DS) Variaţie medie a NAPSI* (DS)	26,09 (20,49) 2,30 (0,736)	24,64 (18,92) -7,12 (0,696)	< 0,001

DS: deviaţie standard
*media celor mai mici pătrate

Tabelul 2: Proporţia de pacienţi la care s-a menţinut sPGA (0,1) la 60 de săptămâni şi proporţia de pacienţi la care s-a obţinut sau menţinut sPGA (0), PASI 75, PASI 90 sau PASI 100 la 60 de săptămâni (populaţia principală, analiza cu imputarea non-respondenţilor) – studiul UNCOVER 1

Criterii de evaluare	Ixekizumab Q2S → PBO (n = 117)	Ixekizumab Q2S→ ixekizumab Q4S (n = 119)	p
sPGA (0), n (%)	4 (3,4)	65 (54,6)*	< 0,001
sPGA (0,1) n (%)	9 (7,7)	89 (74,8)*	< 0,001
PASI 75, n (%)	11 (9,4)	93 (78,2)*	< 0,001
PASI 90, n (%)	6 (5,1)	86 (72,3)*	< 0,001
PASI 100, n (%)	4 (3,4)	62 (52,1)*	< 0,001

Recăderea şi intervalul de timp până la oprirea tratamentului

La pacienţii din grupul de tratament cu ixekizumab Q2S → PBO recăderea (sPGA> 2) a survenit mai rapid decât la cei trataţi cu ixekizumab Q2S → Q4S (p < 0,001 la toate reperele temporale de determinare).

Intervalul median de timp până la recădere în grupul care a primit placebo a fost de 148 de zile (IÎ 95% = [135; 170]). La 60 de săptămâni, 81,9% dintre pacienţii re-randomizaţi în braţul în care s-a administrat placebo au prezentat recădere (faţă de 17% în braţul de tratament cu ixekizumab Q4S).

Studiul clinic UNCOVER 2, comparativ cu placebo şi etanercept

Obiectivul principal al studiului – Demonstrarea, după 12 săptămâni de tratament, a:

1. superioritătii tratamentului cu ixekizumab comparativ cu placebo,
2. non-inferioritătii tratamentului cu ixekizumab comparativ cu etanercept,

3. superiorităţii tratamentului cu ixekizumab comparativ cu etanercept,

în ceea ce priveşte criteriile principale de răspuns la nivel articular PASI 75 şi sPGA egal cu 0 sau 1 („sPGA (0,1)"), la pacienţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever.

Metodă - Studiu de fază 3, randomizat şi dublu-orb, comparativ cu placebo (dublu placebo) şi etanercept, cu o durată totală de 264 săptămâni.

Criterii de includere – Similar studiului UNCOVER 1

Criterii de non-includere - Similar studiului UNCOVER 1

Grupuri de tratament:

Faza de inducţie terapeutică

- Ixekizumab 80 mg Q2S
- Ixekizumab 80 mg Q4S
- Etanercept 50 mg
- Placebo

Faza de întreţinere:

- Ixekizumab 80 mg Q4S
- Ixekizumab 80 mg Q12S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
- Placebo

Design-ul studiului:

Faza de inducţie terapeutică (12 săptămâni):

Pacienţii au fost randomizaţi în 4 grupuri de tratament în raport 2:2:2:1:

- Ixekizumab 80 mg Q2S
- Ixekizumab 80 mg Q4S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
- Etanercept 50 mg
- Placebo

Faza de întreţinere:

- După 12 săptămâni, pacienţii „respondenţi"la tratamentul cu ixekizumab au fost re-randomizaţi în 3 grupuri de tratament (populaţia principală de evaluare):

-Ixekizumab 80 mg Q4S

-Ixekizumab 80 mg Q12S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)

-Placebo

- Pacienţi care nu au fost re-randomizaţi (populaţia secundară de evaluare):

-pacienţii respondenţi la etanercept/placebo au fost trataţi cu placebo,

-pacienţii non-responderi (indiferent de grupul inițial de tratament în care au fost randomizați) au fost trataţi cu doza de ixekizumab 80 mg Q4S.

-În orice moment în perioada dozei de întreţinere, în cazul în care un pacient prezenta recădere, acesta trecea sistematic în grupul de tratament cu ixekizumab 80 mg Q4S.

Principalele criterii de evaluare articulară - Idem studiul UNCOVER 1

Obiective secundare urmărite - Idem studiul UNCOVER 1

Calcularea dimensiunii necesare a eşantionului (număr de pacienţi)

Dimensiunea necesară a eşantionului a fost estimată la 1225 pacienţi ţinând cont de următoarele ipoteze:

- randomizare în raport 2:2:2:1 în braţele de tratament cu ixekizumab 80 mg Q2S, ixekizumab 80 mg Q4S, etanercept şi placebo;
- risc de eroare α = 0,025 (test Fisher bidirecţional), ţinând cont de comparaţiile multiple (două doze de ixekizumab);
- rata de răspuns la 12 săptămâni (respectiv sPGA (0,1) şi PASI 75):
- 70% - 70% pentru cele două grupuri de tratament cu ixekizumab;
- 56% - 53% pentru grupul de tratament cu etanercept;
- 10% - 10% pentru braţul în care s-a administrat placebo;
- putere

  > 93% de a demonstra superioritatea tratamentului cu ixekizumab (la interval de 2 şi la interval de 4 săptămâni) comparativ cu etanercept în ceea ce priveşte scorurile sPGA (0,1) şi PASI 75 la 12 săptămâni;

  > 99% de a demonstra superioritatea tratamentului cu ixekizumab (la interval de 2 şi la interval de 4 săptămâni) comparativ cu placebo în ceea ce priveşte scorurile sPGA (0,1) şi PASI 75 la 12 săptămâni.

Analiză statistică

Analizele eficacităţii au fost efectuate asupra populaţiei în intenţie de tratament constituită din 1225 pacienţi randomizaţi. Singurul factor de stratificare a randomizării a fost centrul. A fost utilizată o „strategie de testare cu blocare secvenţială (*gatekeeping strategy*)" pentru efectuarea analizelor de eficacitate. S-a stabilit o ierarhie a testelor, care a inclus toate obiectivele între primul obiectiv principal şi ultimul obiectiv secundar major. Această procedură a permis garantarea unui nivel general bidirecţional de tip I α egal cu 0,05; şi efectuarea unei inferenţe concomitente asupra tuturor criteriilor majore principale şi secundare de evaluare.

Primele trei teste ale acestei proceduri au avut obiectivul de a demonstra:

1. superioritatea ixekizumab comparativ cu placebo,
2. non-inferioritatea ixekizumab comparativ cu etanercept,
3. superioritatea ixekizumab comparativ cu etanercept.

A fost necesar ca dimensiunea eşantionului să demonstreze non-inferioritatea cu o putere de 90%, pe baza următoarelor ipoteze:

- proporţia efectului care trebuie menţinut pentru cele două criterii de evaluare articulară (sPGA şi PASI 75) = 70%;
- rata de răspuns la 12 săptămâni (respectiv sPGA (0,1) şi PASI 75): vezi secţiunea „calcularea dimensiunii necesare a eşantionului (număr de pacienţi)". Valori-prag pentru stabilirea non-inferiorităţii: -12% pentru proporţia de respondenţi sPGA (0,1) şi PASI 75: -12%

Gestionarea datelor lipsă:

Variabile categoriale: pacienţi care nu au atins criteriile de evaluare a răspunsului clinic (PASI/sPGA), pacienţii cu date lipsă, pacienţii care au întrerupt tratamentul, indiferent care a fost cauza întreruperii, şi cei pentru care nu a fost disponibilă cel puţin o observaţie au fost consideraţi non-respondenţi (analiza cu imputarea non-respondenţilor).

Variabile continue: datele lipsă au fost calculate prin ultima observaţie extrapolată.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Rezultatele studiului UNCOVER 2

1224 pacienţi au fost randomizaţi, incluzând 351 în grupul de tratament cu ixekizumab administrat Q2S, 347 în grupul de tratament cu ixekizumab administrat Q4S, 358 în cel de tratament cu etanercept şi 168 în cel în care s-a administrat placebo. Dintre aceştia, 94,9% au încheiat faza de inducţie terapeutică.

La momentul înrolării, caracteristicile pacienţilor au fost similare între grupuri. Pacienţii înrolaţi au avut o vârstă medie de 45 de ani şi au fost în majoritate de sex masculin (67,1%);.Aceştia au prezentat psoriazis moderat până la sever cu o valoare medie a scorului sPGA de 3,6 (50,3% dintre pacienţi au avut sPGA = 3, 44,2% un sPGA = 4 şi 5,5% o valoare a sPGA = 5) şi o valoare medie a scorului PASI de 19,63 (±7,22).

În medie, durata de evoluţie a bolii a fost de 18,65 ani. Impactul asupra calităţii vieţii a fost semnificativ, cu o valoare medie a scorului DLQI de 12,3 (± 6,91) şi o valoare medie a scorului corespunzător SEN a pruritului de 6,6 (±2,65). Psoriazisul la nivelul scalpului şi cel unghial au fost prezente la majoritatea (90,3% şi, respectiv, 62,9% dintre pacienţi). Psoriazisul palmo-plantar a fost prezent la 29,1% dintre pacienţi, iar artrita psoriazică la 23,5%.

Aproximativ o treime dintre pacienţi (35,8%) nu au primit niciodată tratament sistemic, 55,3% au primit o terapie sistemică non-biologică şi 23,5% un tratament biologic administrat sistemic. În 40,7% dintre cazuri, aceştia au primit numai terapie sistemică non-biologică, 14,6% tratament administrat sistemic non-biologic şi biologic, iar 8,9% numai tratament biologic.

Proporţia de pacienţi care fuseseră trataţi cu fototerapie a fost de 46,6%. Tratamentul cu ixekizumab Q2S a fost superior utilizării placebo şi tratamentului cu etanercept în ceea ce priveşte cele două criterii principale de evaluare articulară, proporţia de respondenţi sPGA (0,1) şi PASI 75 evaluată la S12 (tabelul 3).

Tabelul 3: Proporţia de respondenţi sPGA (0,1) şi PASI 75 (analiza cu imputarea non-respondenţilor, intenţie de tratament) – studiul UNCOVER 2

Criterii de evaluare	Placebo (n = 168)	Etanercept (n = 358)	Ixekizumab 80 mg Q2S (n = 351)
sPGA (0,1), n (%)	4 (2,4)	129 (36)*	292(83,2)**
PASI75, n (%)	4 (2,4)	149 (41,6)*	315 (89,7)**

*p < 0,001 comparativ cu placebo

**p < 0,001 comparativ cu etanercept şi comparativ cu placebo

Ixekizumab Q2S a fost superior faţă de placebo şi etanercept în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi sPGA (0), PASI 90 şi PASI 100 evaluaţi la S12 (tabelul 4). De asemenea, etanercept şi-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo în ceea ce priveşte aceste criterii de evaluare.

Tabelul 4: Proporţia de respondenţi sPGA (0), PASI 90 şi PASI 100 la S12 (analiza cu imputarea non-respondenţilor, intenţie de tratament) – studiul UNCOVER 2

Criteriu	Placebo (n = 168)	Etanercept (n = 358)	Ixekizumab 80 mg Q2S (n = 351)
sPGA (0), n (%)	1 (0,6)	21 (5,9)*	147 (41,9)**
PASI 90, n (%)	1 (0,6)	67 (18,7)*	248 (70,7)**

PASI 100, n (%)	**1 (0,6)**	**19 (5,3)***	**142 (40,5)****

*p < 0,001 comparativ cu placebo

**p < 0,001 comparativ cu etanercept şi comparativ cu placebo

Tratamentul cu ixekizumab 80 mg Q2S a fost superior faţă de placebo şi etanercept în ceea ce priveşte variaţia medie a scorurilor DLQI, SEN a pruritului şi NAPSI evaluate la S12 comparativ cu momentul înrolării (tabelul 5). Etanercept şi-a demonstrat, de asemenea, superioritatea comparativ cu placebo în ceea ce priveşte aceste principale criterii secundare de evaluare.

Tabelul 5: Variaţia medie a scorurilor DLQI, SEN a pruritului şi NAPSI la S12 comparativ cu momentul înrolării (ultima observaţie extrapolată, intenţie de tratament) – studiul UNCOVER 2

Criterii de evaluare	Placebo (n = 168)	Etanercept (n = 358)	Ixekizumab 80 mg Q2S (n = 351)
Scor total DLQI			
Număr de pacienţi	165	358	350
Valoare medie la momentul înrolării (DS)	12,8 (7,24)	12,7 (7,03)	12,4 (6,86)
Valoare medie la S12 (DS)	10,6 (7,34)	4,7 (5,35)	1,9 (3,12)
Variaţie medie[s] (SE)	-2,0 (0,36)	-7,3 (0,25)	-10,4 (0,25)
Diferenţă medie[s] (IÎ 95%)		-5,3 [-6,2 ; -4,5]*	-8,4 [-9,2; -7,5]**
SEN a pruritului			
Număr de pacienţi	166	357	351
Valoare medie la momentul înrolării (DS)	6,4 (2,67)	6,6 (2,58)	6,7 (2,51)
Valoare medie la S12 (DS)	6,1 (2,87)	2,9 (2,68)	1,4 (1,81)
Variaţie medie[s] (SE)	-0,4 (0,18)	-3,5 (0,12)	-5,2 (0,12)
Diferenţă medie[s] (IÎ 95%)		-3,0 [-3,5; -2,6]*	-4,8 [-5,2; -4,3]**
NAPSI			
Număr de pacienţi	112	226	208
Valoare medie la momentul înrolării (DS)	27,62 (20,94)	30,44 (20,65)	26,27 (20,39)
Valoare medie la S12 (DS)	27,02 (21,57)	24,14 (20,74)	17,87 (17,52)
Variaţie medie[s] (SE)	-0,42 (1,06)	-4,25 (0,77)	-8,43 (0,82)
Diferenţă medie[s] (IÎ 95%)		-3,83 [-6,36; -1,29]*	-8,01 [-10,59; -5,43]**

[s]media celor mai mici pătrate

*p < 0,001 comparativ cu placebo **p < 0,001 comparativ cu placebo şi etanercept

Tratamentul cu ixekizumab Q2S a fost superior placebo şi etanercept la S12 în ceea ce priveşte reducerea severităţii pentru localizări diferite ale psoriazisului:

Comparativ cu placebo:

- proporţia de respondenţi PSSI (scalp) = 0: 74,4% comparativ cu 7,3% (p < 0,001)
- proporţia de respondenţi PPASI 100 (localizare palmo-plantară): 71,2% comparativ cu 25,5% (p < 0,001)

Comparativ cu etanercept:

- proporţia de respondenţi PSSI (scalp) = 0: 74,4% comparativ cu 44,7% (p < 0,001)
- proporţia de respondenţi PPASI 100 (localizare palmo-plantară): 71,2% comparativ cu 50,5% (p < 0,001)

Rezultatele provenite din faza de întreţinere:

În timpul acestei faze, pacienţii care au prezentat recădere au fost consideraţi non-respondenţi până la încheierea perioadei dozei de întreţinere chiar dacă au obţinut recuperarea scorului sPGA (0,1). Recăderea a fost definită ca scor sPGA > 2 în intervalul cuprins între S12 şi S60.

Pacienţii cu date lipsă sau care au întrerupt tratamentul, indiferent de cauza întreruperii, au fost consideraţi non-respondenţi (analiza cu imputarea non-respondenţilor).

Rezultatele următoare provin de la pacienţii trataţi iniţial cu ixekizumab Q2S şi re-randomizaţi după S12 la tratamentul de întreţinere cu ixekizumab Q4S (ixekizumab Q2S → Q4S) sau cu placebo (ixekizumab Q2S → PBO).

sPGA şi PASI

Tratamentul cu ixekizumab Q2S → PBO a fost superior utilizării placebo la S60 în ceea ce priveşte proporţia de pacienţi la care s-a menţinut sPGA (0,1) şi proporţia de pacienţi la care s-a obţinut sau menţinut sPGA = (0), PASI 75, PASI 90 sau PASI 100 (tabelul 6).

Tabelul 6: Proporţia de pacienţi la care s-a menţinut sPGA (0,1) la 60 de săptămâni şi proporţia de pacienţi la care s-a obţinut sau menţinut sPGA (0), PASI 75, PASI 90 sau PASI 100 la S60 (analiza cu imputarea non-respondenţilor) – studiul UNCOVER 2

Criterii de evaluare	Ixekizumab Q2S →ixekizumab Q4S (n = 102)	Ixekizumab Q2S→ placebo (n = 94)
sPGA (0,1), n (%)	84 (82,4)*	7 (7,4)
sPGA (0) n (%)	65 (63,7)*	2 (2,1)
PASI 75, n (%)	91 (89,2)*	8 (8,5)
PASI 90, n (%)	83 (81,4)*	4 (4,3)
PASI 100, n (%)	65 (63,7)*	2 (2,1)

*p < 0,001 comparativ cu placebo

Studiul clinic UNCOVER 3, comparativ cu placebo şi etanercept

Obiectivul principal al studiului – Demonstrarea, după 12 săptămâni de tratament, a:

1. superiorităţii tratamentului cu ixekizumab comparativ cu placebo,
2. non-inferiorităţii tratamentului cu ixekizumab comparativ cu etanercept,
3. superiorităţii tratamentului cu ixekizumab comparativ cu etanercept,

în ceea ce priveşte criteriile principale de răspuns la nivel articular PASI 75 şi sPGA egal cu 0 sau 1 („sPGA (0,1)“), la pacienţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever.

Metodă - Studiu de fază 3, randomizat şi dublu-orb, dublu placebo,comparativ cu placebo şi etanercept, cu o durată totală de 264 de săptămâni (perioada de inducţie de 12 săptămâni cu design dublu-orb comparativ cu placebo, urmată de o perioadă de extensie pe termen lung, cu design deschis, cu durata de 252 de săptămâni).

Criterii de includere – Similar studiilor UNCOVER 1 și 2

Criterii de non-includere - Similar studiilor UNCOVER 1 și 2

Grupuri de tratament:

Faza de inducţie terapeutică

- Ixekizumab 80 mg Q2S
- Ixekizumab 80 mg Q4S
- Etanercept 50 mg

- Placebo

Faza de întreţinere:

- Ixekizumab 80 mg Q4S

Design-ul studiului:

Faza de inducţie terapeutică (12 săptămâni):

Pacienţii au fost randomizaţi în 4 grupuri de tratament în raport 2:2:2:1:

- Ixekizumab 80 mg Q2S
- Ixekizumab 80 mg Q4S (doză nevalidată prin autorizaţia de punere pe piaţă)
- Etanercept 50 mg
- Placebo

Faza de întreţinere -Toţi pacienţii au fost trataţi cu ixekizumab 80 mg Q4S.

Principalele criterii de evaluare articulară - Idem studiile UNCOVER 1și 2

Obiective secundare urmărite - Idem studiile UNCOVER 1 și 2

Calcularea dimensiunii necesare a eşantionului (număr de pacienţi) Idem studiul UNCOVER 2

Analiză statistică Idem studiul UNCOVER 2

Rezultatele studiului UNCOVER 3

În total, au fost randomizaţi 1346 de pacienţi, incluzând 385 în grupul de tratament cu ixekizumab Q2S, 386 în grupul de tratament cu ixekizumab Q4S, 382 în cel de tratament cu etanercept şi 193 în braţul în care s-a administrat placebo. Dintre aceştia, 94,7% au încheiat faza de inducţie terapeutică şi 85,9% erau în continuare în studiu la 60 de săptămâni.

La momentul înrolării, caracteristicile pacienţilor au fost similare între grupuri.

Pacienţii înrolaţi au avut o vârstă medie de 45,8, fiind în majoritate de sex masculin (68,2%).

Pacienţii au prezentat psoriazis moderat până la sever cu o valoare medie a scorului sPGA de 3,5 (51,7% dintre pacienţi au avut sPGA = 3, 43,3% o valoare a sPGA = 4, iar 5,0% o valoare a sPGA = 5) şi o valoare medie a scorului PASI de 20,89 (±8,188).

Durata medie de evoluţie a bolii a fost de 18,14 ani.

Impactul asupra calităţii vieţii a fost important, înregistrându-se o valoare medie a scorului DLQI de 12,0 (± 6,93) şi o valoare medie a scorului corespunzător SEN a pruritului de 6,3 (±2,61). Majoritatea au prezentat psoriazis la nivelul scapului şi unghial (90,8% şi, respectiv, 60,1% dintre pacienţi). Psoriazisul palmo-plantar a fost prezent la 24,7% dintre pacienţi, artrita psoriazică având o incidenţă de 20,4%.

43,1% dintre pacienţi nu au primit niciodată tratament sistemic, 50,2% au primit terapie sistemică non-biologică, iar 15,5% tratament biologic administrat sistemic.

41,4% au primit numai terapie sistemică non-biologică, 8,8% tratament administrat sistemic non-biologic şi biologic, iar 6,7% numai tratament biologic. Procentul pacienţilor care au fost trataţi cu fototerapie a fost de 38,8%.

Tratamentul cu ixekizumab 80 mg Q2S a fost superior utilizării placebo şi tratamentului cu etanercept în ceea ce priveşte cele două criterii principale de evaluare articulară, proporţia de respondenţi sPGA (0,1) şi PASI 75 evaluată la S12 (tabelul 7).

Etanercept şi-a demonstrat, de asemenea, superioritatea faţă de placebo în ceea ce priveşte aceste două criterii de evaluare articulară.

Tabelul 7: Proporţia de respondenţi sPGA (0, 1 şi PASI 75 (analiza cu imputarea non-respondenţilor, intenţie de tratament) – UNCOVER 3

Criterii de evaluare	Placebo (n = 193)	Etanercept (n = 382)	Ixekizumab Q2S (n = 385)
sPGA (0,1), n (%)	13 (6,7)	159* (41,6)	310** (80,5)
PASI75, n (%)	14 (7,3)	204* (53,4)	336** (87,3)

*p < 0,001 comparativ cu placebo

**p < 0,001 comparativ cu etanercept şi comparativ cu placebo

Tratamentul cu ixekizumab 80 mg Q2S a fost superior utilizării placebo şi tratamentului cu etanercept în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi sPGA (0), PASI 90 şi PASI 100 evaluată la S12 (tabelul 8). De asemenea, etanercept şi-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo în ceea ce priveşte aceste criterii de evaluare.

Tabelul 8: Proporţia de respondenţi sPGA (0), PASI 90 şi PASI 100 (analiza cu imputarea non-respondenţilor, intenţie de tratament) – studiul UNCOVER 3

Criteriu	PBO (n = 193)	ETN (n = 382)	IXE Q2S (n = 385)
sPGA (0), n (%)	0 (0,0)	33 (8,6)*	155 (40,3)**
PASI 90, n (%)	6 (3,1)	98 (25,7)*	262 (68,1)**
PASI 100, n (%)	0 (0,0)	28 (7,3)*	145 (37,7)**

*p < 0,001 comparativ cu placebo

**p < 0,001 comparativ cu etanercept şi comparativ cu placebo

Tratamentul cu 80 mg Q2S a fost superior administrării placebo şi tratamentului cu etanercept în ceea ce priveşte variaţia medie a scorurilor DLQI, SEN a pruritului şi NAPSI evaluată la S12 comparativ cu momentul înrolării (tabelul 9).

Etanercept şi-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo în ceea ce priveşte principalele criterii secundare de evaluare.

Alte criterii secundare de evaluare - Localizări specifice ale psoriazisului:

Comparativ cu placebo:

Tratamentul cu ixekizumab Q2S a fost superior utilizării placebo la S12 în ceea ce priveşte criteriile următoare:

- proporţia de respondenţi PSSI (scalp) = 0: 75,6% comparativ cu 9,1% (p < 0,001)
- proporţia de respondenţi PPASI 75 (localizare palmo-plantară): 75,0% comparativ cu 35,2% (p < 0,001)
- proporţia de respondenţi PPASI 100: 63,5% comparativ cu 27,8% (p < 0,001)

Comparativ cu etanercept:

Tratamentul cu ixekizumab Q2S a fost superior celui cu etanercept în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi PSSI = 0 (75,6 comparativ cu 51,1%, p < 0,001). Valoarea scorului PPASI 75 a fost 66,2% cu etanercept. Diferenţa asociată ixekizumab a fost semnificativă la testul Cochran-Mantel-Haenszel (p = 0,025), însă nu şi la testul Fisher exact (p = 0,067). Nu s-a evidenţiat nicio diferenţă semnificativă

comparativ cu etanercept în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi PPASI 100 (63,5% comparativ cu 60,0%, NS).

Tabelul 9: Variaţia medie a scorului DLQI, SEN a pruritului şi NAPSI la S12 comparativ cu momentul înrolării (ultima observaţie extrapolată, intenţie de tratament) – studiul UNCOVER 3

Criterii de evaluare	Placebo (n = 193)	ETN (n = 382)	IXE Q2S (n = 385)
Scor total DLQI			
Număr de pacienţi	193	382	383
Valoare medie la momentul înrolării (DS)	12,7 (7,00)	11,5 (6,84)	12,4 (6,93)
Valoare medie la S12 (DS)	10,5 (7,23)	3,8 (4,75)	2,0 (3,30)
Variaţie medie^{s} (SE)	-1,5 (0,32)	-8,1 (0,23)	-10,0 (0,23)
Diferenţă medie^{s} (IÎ 95%)		-6,5 [-7,3; -5,8]*	-8,5 [-9,2; -7,7]**
SEN a pruritului			
Număr de pacienţi	192	382	384
Valoare medie la momentul înrolării (DS)	6,5 (2,63)	6,2 (2,63)	6,4 (2,59)
Valoare medie la S12 (DS)	5,8 (2,98)	2,4 (2,35)	1,2 (1,78)
Variaţie medie^{s} (SE)	-0,6 (0,16)	-3,9 (0,11)	-5,1 (0,11)
Diferenţă medie^{s} (IÎ 95%)		-3,3 [-3,7; -2,9]*	-4,5 [-4,9; -4,1]**
NAPSI			
Număr de pacienţi	115	236	229
Valoare medie la momentul înrolării (DS)	25,47 (19,63)	25,09 (20,02)	26,14 (20,09)
Valoare medie la S12 (DS)	27,19 (21,08)	19,00 (17,89)	15,98 (15,43)
Variaţie medie^{s} (SE)	1,12 (0,98)	-6,64 (0,68)	-10,41 (0,70)
Diferenţă medie^{s} (IÎ 95%)		-7,76* [-10,06; -5,45]	-11,53** [-13,84; -9,21]

*p < 0,001 comparativ cu placebo

**p < 0,001 comparativ cu placebo şi etanercept

Rezultatele provenite din faza de întreţinere

În timpul acestei faze, pacienţii care au prezentat recădere au fost consideraţi non-respondenţi până la încheierea perioadei dozei de întreţinere chiar dacă au obţinut recuperarea scorului sPGA (0,1).

Recăderea a fost definită ca scor sPGA > 2 în intervalul cuprins între S12 şi S60.

Pacienţii cu date lipsă sau care au întrerupt tratamentul, indiferent de cauza întreruperii, au fost consideraţi non-respondenţi (analiza cu imputarea non-respondenţilor).

Rezultatele următoare provin de la pacienţii trataţi iniţial cu ixekizumab Q2S şi re-randomizaţi după S12 la tratamentul de întreţinere cu ixekizumab Q4S (ixekizumab Q2S → Q4S) sau cu placebo (ixekizumab Q2S → PBO).

sPGA şi PASI

Proporţia de respondenţi sPGA = 0, sPGA (0,1), PASI 75, PASI 90 şi PASI 100 s-a menţinut la S60 raportat la valoarea înregistrată la S12 în rândul pacienţilor trataţi iniţial cu ixekizumab Q2S apoi cu ixekizumab Q4S. Pentru aceleaşi criterii de evaluare, la pacienţii la care s-a utilizat iniţial placebo sau

tratament cu etanercept şi ulterior cu ixekizumab Q4S s-au obţinut proporţii de respondenţi similare celor obţinute în rândul pacienţilor trataţi cu ixekizumab de la începutul studiului (tabelul 10).

Tabelul 10: Proporţia de pacienţi la care s-a menţinut sPGA (0,1) la S60 şi proporţia de pacienţi la care s-a obţinut sau menţinut sPGA (0), PASI 75, PASI 90 sau PASI 100 la S60 (analiza cu imputarea non-respondenţilor) – studiul UNCOVER 2

Criterii de evaluare	Ixekizumab Q2S → ixekizumab Q4S (n = 385)	Placebo → ixekizumab Q4S (n = 193)	Etanercept → ixekizumab Q4S (n = 382)
sPGA (0,1), n (%)	287 (79,3)	145 (79,2)	292 (79,1)
sPGA (0) n (%)	212 (58,6)	103 (56,3)	207 (56,1)
PASI 75, n (%)	321 (83,4)	160 (82,9)	315 (82,5)
PASI 90, n (%)	282 (73,2)	145 (75,1)	289 (75,7)
PASI 100, n (%)	213 (55,3)	101 (52,3)	206 (53,9)

Rezultatele provenite de la subgrupul de pacienţi non-respondenţi la terapii sistemice non-biologice

O analiză efectuată în cadrul subgrupului (prevăzut în protocolul studiilor UNCOVER 1, 2 şi 3) a demonstrat faptul că nu a existat nicio influenţă asupra rezultatelor asociată faptului că pacienţii au fost non-respondenţi (răspuns nesatisfăcător, intoleranţă sau contraindicaţii) la cel puţin 3 terapii sistemice non-biologice (populaţia foarte similară populaţiei eligibile pentru utilizarea tratamentului biologic administrat sistemic în conformitate cu strategia terapeutică validată în prezent şi care ar putea beneficia de compensarea acestor medicamente).

Tabelul 11: Rezultate provenite din sub-grupul de pacienţi non-respondenţi (răspuns nesatisfăcător, intoleranţă sau contraindicaţii la cel puţin 3 terapii sistemice non-biologice (da/nu) –date cumulate provenite din studiile UNCOVER 1, 2 şi 3, analiza cu imputarea non-respondenţilor, intenţie de tratament)**

Criteriu de evaluare	Non-respondenţi la cel puţin 3 terapii sistemice non-biologice	p	Placebo N = 792	Ixekizumab Q2S N = 1169
sPGA (0,1), n (%)	Nu	0,664	30 (4,1)	866 (81,9)*
	Da		1 (1,7)	90 (80,4)*
PASI 75, n (%)	Nu	0,648	33 (4,5)	946 (89,5)*
	Da		2 (3,4)	91 (81,3)*

*p < 0,001 comparativ cu placebo

Un rezultat similar a fost obţinut în cadrul subgrupului de pacienţi non-respondenţi la cel puţin 2 terapii sistemice non-biologice (analiza post-hoc).

Studiul RHBS – comparativ cu ustekinumab

Obiectivul principal al studiului – Demonstrarea, după 12 săptămâni de tratament, a:

1. non-inferioritătii ixekizumab faţă de ustekinumab,
2. superioritătii ixekizumab faţă de ustekinumab,

în privinţa criteriului principal de răspuns PASI 90, la pacienţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever.

Metodă - Studiu de fază 3b, randomizat şi dublu-orb cu dublu placebo, comparativ cu ustekinumab, cu o durată totală de 52 săptămâni.

Criterii de includere:

- ✓ vârsta ≥ 18 ani,
- ✓ psoriazis în plăci moderat până la sever cronic confirmat cu cel puţin 6 luni înainte de înrolare,
- ✓ Intoleranţă, non-respondent sau contraindicaţie la cel puţin 1 tratament cu administrare sistemică dintre: metotrexat, ciclosporină sau fototerapie,
- ✓ Scor PASI ≥ 10 la momentul înrolării

Criterii de non-includere:

- alte tipuri de psoriazis (psoriazis pustular, eritrodermie, psoriazis gutat sau psoriazis indus de terapia medicamentoasă),
- utilizare anterioară a tratamentului cu ustekinumab,
- terapie sistemică non-biologică sau tratament cu fototerapie în ultimele patru săptămâni înainte de înrolare,
- utilizare de tratament biologic şi care nu au respectat o perioadă de eliminare înainte de înrolare, cu o durată minimă de:
  - 28 zile în cazul celor trataţi cu etanercept,
  - 60 zile în cazul celor trataţi cu infliximab, adalimumab sau alefacept,
  - 90 zile în cazul celor trataţi cu golimumab,
  - 12 luni în cazul celor trataţi cu rituximab sau efalizumab,
  - 5 ori durata timpului de înjumătăţire plasmatică pentru orice alt medicament biologic,
- pacienţi care au fost imunizaţi cu un vaccin viu atenuat în ultimele 12 săptămâni înainte de înrolare sau care ar putea necesita imunizarea cu un vaccin viu atenuat pe durata studiului sau în interval de 15 săptămâni după încheierea tratamentului sau care au participat la un studiu clinic referitor la un vaccin în ultimele 12 săptămâni înainte de înrolare,
- pacienţi imunizaţi cu vaccinul BCG în ultimele 12 luni înainte de înrolare sau care ar putea necesita imunizarea pe durata studiului sau în interval de 12 luni după încheierea tratamentului,
- pacienţi cu afecţiune limfoproliferativă/malignitate activă (sau antecedente de acest tip) în ultimii 5 ani înainte de înrolare,
- patologie necontrolată – care ar putea implica un risc inacceptabil pentru pacient – de natură cardiovasculară, respiratorie, hepatică, renală, gastro-intestinală, hematologică, neurologică sau psihiatrică,
- decompensarea unei patologii cardiace în ultimele 12 săptămâni înainte de înrolare (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică, altă patologie cardiacă severă),
- patologie psihiatrică necontrolată, antecedente de tentativă de suicid, scor de 3 la itemul 12 al scorului QIDS-SR16 în timpul fazei de selecţie şi, la momentul înrolării, investigatorul consideră că pacientul prezintă risc de suicid,
- tuberculoză activă (sau suspiciune de tuberculoză activă),
- infecţie gravă sau antecedente de status de imunodepresie,

infecţie care ar putea duce la apariţia unui risc inacceptabil de imunosupresie la înrolare sau în ultimele 4 săptămâni înainte de înrolare.

Grupuri de tratament:

Faza de inducţie terapeutică

- ixekizumab 80 mg Q2S
- ustekinumab 90 mg pentru pacienţi cu greutatea corporală > 100 kg sau ustekinumab 45 mg pentru restul

Faza de întreţinere:

- ixekizumab 80 mg Q4S
- ustekinumab 90 mg pentru pacienţi cu greutatea corporală > 100 kg sau ustekinumab 45 mg pentru restul.

Design-ul studiului:

Pacienţii au fost randomizaţi în două grupuri de tratament în raport 1:1:

- ixekizumab 80 mg Q2S până în săptămâna 12, ulterior ixekizumab Q4S până în săptămâna 52,
- ustekinumab 90 mg pentru pacienţi cu greutatea corporală > 100 kg, ustekinumab 45 mg pentru restul, până în S52.

Studiul a fost efectuat în manieră dublu-orb şi dublu placebo: atât pentru ixekizumab cât şi pentru ustekinumab a fost disponibil un placebo corespunzător pentru a păstra secretizarea.

Criteriu principal de evaluare Proporţia de respondenţi **PASI 90** la 12 săptămâni.

Obiective secundare urmărite:

Criterii secundare, evaluate la 12, 24 şi 52 de săptămâni:

- Proporţia de respondenţi PASI 75,
- Proporţia de respondenţi PASI 100,
- Proporţia de respondenţi sPGA (0,1),
- Proporţia de respondenţi sPGA (0),
- scorul DLQI,

scorul conform SEN a pruritului.

Calcularea dimensiunii necesare a eşantionului (număr de pacienţi)

Dimensiunea necesară a eşantionului a fost estimată la 300 pacienţi pe baza următoarelor ipoteze:

- randomizarea în raport 1:1 între braţele de tratament cu ixekizumab 80 mg Q2S şi ustekinumab;
- risc de eroare de tip α = 0,05 (test chi pătrat bidirecţional);
- rata de răspuns PASI 90 la 12 săptămâni:
  - 70% pentru ixekizumab
  - 43% pentru grupul de tratament cu ustekinumab;

putere > 95% de a demonstra superioritatea ixekizumab (la interval de 2 săptămâni) faţă de ustekinumab în privinţa scorului PASI 90 la 12 săptămâni.

Analiză statistică

Analizele eficacităţii au fost efectuate asupra populaţiei în intenţie de tratament de 302 pacienţi randomizaţi. Singurul factor de stratificare a randomizării a fost centrul. Populaţia utilizată pentru evaluarea tolerabilităţii a fost alcătuită din toţi pacienţii randomizaţi care au primit cel puţin o doză de tratament. Pentru efectuarea analizelor de eficacitate a fost utilizată o „procedură în secvenţă fixă”. S-a stabilit o ierarhie a ipotezelor care urmau să fie testate:

1. non-inferioritate faţă de ustekinumab,
2. ulterior superioritate faţă de ustekinumab.

În cazul în care testarea non-inferioritătii se dovedea semnificativă, urma testarea superioritătii. Această procedură a permis garantarea unui nivel general bidirecţional de tip I α egal cu 0,05.

Dimensiunea eşantionului a permis demonstrarea non-inferioritătii (criteriul PASI 90), pe baza ipotezei reprezentate de o proporţie a efectului care trebuia menţinut pentru ustekinumab de 70%, echivalent cu o valoare-prag pentru non-inferioritate de 12,6%.

Gestionarea datelor lipsă:

Variabile categoriale: pacienţii care nu ating criteriile de evaluare a răspunsului clinic (PASI 90), pacienţii care au întrerupt tratamentul, indiferent care a fost cauza întreruperii, şi pacienţii pentru care nu au fost disponibile informaţii privind scorul PASI la 12 săptămâni sau scorul PASI la momentul înrolării au fost consideraţi non-respondenţi (analiza cu imputarea non-respondenţilor);

Variabile continue: datele lipsă au fost calculate prin metoda de extrapolare a primei observaţii modificată (mBOCF, *Baseline Observation Carried Forward*).

Rezultatele studiului RHBS

Deoarece studiul este în derulare, în continuare vor fi descrise numai rezultatele observate la S12.

În total au fost randomizaţi 302 pacienţi, incluzând 136 în braţul de tratament cu ixekizumab şi 166 în cel de tratament cu ustekinumab. Dintre aceşti pacienţi, 98% au încheiat faza de inducţie terapeutică (12 săptămâni).

La momentul înrolării, caracteristicile pacienţilor au fost similare între grupuri. În medie, pacienţii înrolaţi au avut vârsta de 43,4 ani, fiind mai ales de sex masculin (66,9%). Aceştia au prezentat psoriazis moderat până la sever cu o valoare medie a scorului sPGA de 3,6 (43,7% dintre pacienţi cu scor sPGA = 3, 48,3% cu scor sPGA = 4, iar 7,3% având un scor sPGA = 5) şi o valoare medie a scorului PASI de 19,9 (± 8,62).

Durata medie de evoluţie a bolii a fost de 18,1 ani.

Impactul asupra calităţii vieţii a fost semnificativ, cu o valoare medie a scorului DLQI de 11,6 (± 7,24) şi o valoare medie a scorului corespunzător SEN a pruritului de 6,3 (± 2,66).

Majoritatea au prezentat psoriazis la nivelul scapului şi unghial (90,1% şi, respectiv, 62,6% dintre pacienţi). O proporţie de 21,9% dintre pacienţi au prezentat psoriazis palmo-plantar, în timp ce 15,6% au prezentat artrită psoriazică.

7,6% dintre pacienţi nu au primit niciodată tratament sistemic, 92% au primit o terapie sistemică non-biologică, iar 75,2% au fost non-respondenţi (răspuns nesatisfăcător, intoleranţă, contraindicaţie) la cel puţin o terapie sistemică non-biologică.

78,1% au primit numai terapie sistemică non-biologică, 0,3% numai tratament biologic administrat sistemic, iar 13,9% tratament administrat sistemic non-biologic şi biologic. Proporţia de pacienţi care fuseseră trataţi cu fototerapie a fost de 60,4%.

Procentul de respondenţi PASI 90 la S12 a fost mai mare în braţul de tratament cu ixekizumab (75,0%) decât în cel de tratament cu ustekinumab (42,4%) (raportul probabilităţilor = 3,95, IÎ 95% = [1,96; 5,94], p = 0,0035).

Tratamentul cu ixekizumab Q2S a fost superior celui cu ustekinumab în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi sPGA (0,1), sPGA (0), PASI 75 şi PASI 100 (tabelul 12).

Tratamentul cu ixekizumab Q2S a fost superior celui cu ustekinumab în ceea ce priveşte variaţia medie a scorului total DLQI, însă nu şi variaţia scorului calculat conform SEN a pruritului la S12 comparativ cu momentul înrolării.

Tabelul 12: Proporţia de respondenţi sPGA (0,1), sPGA (0), PASI 75 şi PASI 100 (analiza cu imputarea non-respondenţilor, populaţie în intenţie de tratament)

Criterii de evaluare	Ustekinumab (n = 166)	Ixekizumab Q2S (n = 136)	p
sPGA (0,1), n (%)	95 (57,58)	112 (86,15)	0,0093
sPGA (0), n (%)	30 (18,18)	57 (43,18)	0,0312
PASI75, n (%)	114 (69,09)	120 (90,91)	0,0291
PASI 100, n (%)	24 (14,55)	49 (37,12)	0,0167

Tabelul 13: Variaţia scorului total DLQI şi SEN a pruritului la S12 comparativ cu momentul înrolării

Criterii de evaluare	Ustekinumab (n = 166)	Ixekizumab Q2S (n = 136)
Scor total DLQI Valoare medie - înrolare (deviaţie standard) Variaţie medie[s] (SE) Diferenţă medie[s] (IÎ 95%)	12,01 (0,56) -8,14 (0,35)	11,13 (0,62) -9,36 (0,38) -1,22 [-2,11; -0,34]
SEN a pruritului Valoare medie - înrolare (deviaţie standard) Variaţie medie[s] (SE) Diferenţă medie[s] (IÎ 95%)	6,24 (0,20) -4,12 (0,20)	6,31 (0,23) -4,56 (0,21) -0,44 [-0,94; 0,06]

[s]media celor mai mici pătrate

Subgrupul de pacienţi non-respondenţi la terapii sistemice non-biologice

Răspunsul la tratamentul cu ixekizumab nu a fost influenţat de utilizarea în antecedente a unei terapii sistemice non-biologice (interacţiune între valorile p = 0,813) sau de statusul de non-respondent al pacienţilor la una sau mai multe terapii sistemice non-biologice (interacţiune între valorile p = 0,806).

În subgrupul de pacienţi trataţi cu ixekizumab Q2S care au prezentat răspuns nesatisfăcător la 2 terapii sistemice non-biologice (dintre terapie PUVA, fototerapie, ciclosporină, retinoizi şi metotrexat), 64% au obţinut un scor PASI 90 la S12 comparativ cu 42,4% în grupul de tratament cu ustekinumab. În manieră similară, dintre pacienţii care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puţin 3 terapii cu administrare sistemică, o proporţie de 100% a obţinut un scor PASI 90 la S12, comparativ cu 53,3% în grupul de tratament cu ustekinumab.

Studiu comparativ indirect: rezultate comparativ cu secukinumab

Obiectivul acestei metaanalize de reţea a fost de a compara eficacitatea şi tolerabilitatea tratamentului cu ixekizumab 80 mg administrat la interval de două săptămâni şi a altor tratamente biologice ale psoriazisului în plăci moderat până la sever disponibile în Europa în momentul de faţă.

Numai subiecţii cu psoriazis moderat până la sever au fost incluşi în recenzia sistematică a literaturii.

Medicamentele comparator luate în considerare au fost cele indicate în tratamentul psoriazisului moderat până la sever. În plus, tratamentele experimentale (de fază 2 sau 3) şi anumite tratamente utilizare în afara indicaţiilor din autorizaţia de punere pe piaţă au fost incluse pentru a garanta caracterul exhaustiv al datelor analizate.

Publicaţiile incluse în recenzia sistematică au fost studiile clinice de fază 2 - 4 şi datele derivate din metaanalizele de reţea efectuate anterior privind medicamentele comparator relevante din punct de vedere clinic.

Analiza de referinţă respectă recomandările publicate (59) ale Unităţii de suport decizional a Institutului Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE).

Pentru analizele simultane ale scorurilor PASI, a fost conceput un model Bayesian cu efecte aleatorii, cu probabilitate multinomială şi corelaţie probit. Datele privind tolerabilitatea au fost analizate prin aplicarea unei probabilităţi binomiale cu corelaţie logit, în conformitate cu strategia recomandată de Dias et al, 2011.

Tratamentele incluse pentru analiza de referinţă au fost tratamentele biologice indicate în psoriazisul moderat până la sever:

- adalimumab 80 mg, ulterior 40 mg,
- etanercept 25 mg pe săptămână, 50 mg pe săptămână, 50 mg de două ori pe săptămână,
- infliximab 5 mg/kg,
- ustekinumab 45 mg < 100 kg şi 90 mg > 100 kg,
- secukinumab 300 mg,
- ixekizumab 80 mg Q2S, 80 mg Q4S.

Rezultate

Caracteristicile pacienţilor au fost similare între studii, cu excepţia apartenenţei etnice. Cu toate acestea, o analiză de sensibilitate care a exclus studiile clinice efectuate în Asia a confirmat faptul că aceasta nu a avut nicio influenţă asupra analizei de referinţă privind ixekizumab (Q2S).

Scorul mediu la momentul înrolării a fost similar în toate studiile, valoarea medie fiind 21,1 (deviaţie standard = 2,8).

Raportat la celelalte tratamente biologice indicate în psoriazis, ixekizumab (la interval de 2 săptămâni) se asociază cu cea mai puternică probabilitate de a obţine o îmbunătăţire a scorului PASI (PASI 75, PASI 90 sau PASI 100, vezi tabelul 14), mai ales comparativ cu:

- secukinumab: raportul probabilităţilor = 1,41 (IÎ 95% = [1,07-1,85])
- infliximab: raportul probabilităţilor = 1,42 (IÎ 95% = [1,03-1,97]

Aceste rezultate trebuie interpretate cu precauţie având în vedere metoda indirectă a comparaţiilor şi limitările studiului (caracterul eterogen al protocoalelor şi al criteriilor de înrolare).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabelul 14: Analiza de referinţă a scorurilor PASI – probabilitatea absolută de obţinere a unei îmbunătăţiri ≥ 75%, ≥ 90% sau 100% a scorului PASI

	PASI 75			PASI 90			PASI 100		
	Probabilitate (%)	**2,5%**	**97,5%**	**Probabilitate (%)**	**2,5%**	**97,5%**	**Probabilitate (%)**	**2,5%**	**97,5%**
Ixekizumab 80 mg Q2S	**89,5**	**84,1**	**93,8**	**72,3**	**62,9**	**80,6**	**41,4**	**31,4**	**51,9**
Ixekizumab 80 mg Q4S	*85,3*	*78,6*	*90,8*	*65,0*	*54,9*	*74,4*	*33,6*	*24,4*	*43,7*
Secukinumab 300 mg	**81,8**	**74,7**	**88,1**	**59,6**	**49,8**	**69,4**	**28,6**	**20,6**	**38,0**
Infliximab 5 mg/kg	**81,4**	**72,9**	**88,9**	**59,2**	**47,5**	**70,8**	**28,3**	**19,0**	**39,6**
Ustekinumab 45 mg	71,0	62,2	79,0	45,6	36,0	55,4	17,9	12,0	24,9
Ustekinumab 90 mg	75,1	66,2	82,8	50,5	40,1	60,9	21,4	14,3	29,5
Ustekinumab 45 mg < 100 kg şi 89 mg > 100 kg	64,1	53,7	73,9	38,1	28,2	48,7	13,3	8,2	20,0
Adalimumab 80 mg/40 mg Q2S	57,4	46,2	68,3	31,7	22,2	42,3	10,0	5,7	15,7
Etanercept 25 mg de două ori pe săptămână	40,0	28,8	51,8	18,0	11,0	26,7	4,2	2,0	7,5
Etanercept 50 mg Q1S	51,0	27,7	75,4	27,0	10,4	50,8	8,3	1,9	21,4
Placebo	4,7	3,2	6,6	1,0	0,6	1,5	0,1	0,0	0,1

BIW=administrare de două ori pe săptămână; EOW=administrare la fiecare 2 săptămâni; Q2S=administrare la interval de 2 săptămâni; Q1S=administrare la interval de o săptămână; Q4S=administrare la interval de 4 săptămâni.

Având în vedere caracterul omogen al rezultatelor provenite din studiile UNCOVER 1, 2 şi 3, datele privind tolerabilitatea sunt prezentate în manieră cumulată.

Datele la 12 săptămâni (perioada de inducţie a studiilor UNCOVER 1, 2 şi 3– ixekizumab comparativ cu etanercept şi placebo)

Rezultatele privind tolerabilitatea au fost similare pentru cele două scheme de tratament cu ixekizumab (la interval de 2 săptămâni sau la interval de 4 săptămâni).

Proporţia de pacienţi care au prezentat cel puţin un eveniment advers a fost:

- 58,4% dintre cei trataţi cu ixekizumab Q2S, mai ales: rinofaringită (9,5%), reacţie la locul injectării (10,0%), eritem la locul de injectare (4,5%), durere de cap (4,4%) şi infecţie a căilor respiratorii superioare (4,4%),
- 54% dintre cei trataţi cu etanercept, mai ales: reacţie la locul injectării (10,8%), rinofaringită (7,4%), infecţie a căilor respiratorii superioare (4,6%), durere de cap (4,2%) şi eritem la locul de injectare (3,9%),
- 46,8% din braţul în care s-a administrat placebo, mai ales: rinofaringită (8,7%).

Evenimentele adverse au fost considerate ca posibil corelate cu tratamentul la 29,7% dintre pacienţii trataţi cu ixekizumab Q2S, la 23,8% dintre cei trataţi cu etanercept şi 13,0% dintre cei care au primit placebo.

În majoritatea cazurilor, evenimentele adverse au fost între uşoare şi moderate, evenimentele adverse severe reprezentând 3,1% dintre cazurilor apărute la pacienţii trataţi cu ixekizumab Q2S, 4,9% la cei trataţi cu etanercept şi 3,5% dintre cei care au primit placebo; evenimentele adverse grave au avut o incidenţă de 1,7% în rândul pacienţilor trataţi cu ixekizumab Q2S, de 1,9% în rândul celor trataţi cu etanercept şi de 1,5% la pacienţii care au primit placebo.

Evenimentele adverse grave care au survenit la cel puţin 1 pacient au fost apendicită (n=2), depresie (n=2), celulită (n=1), BPOC (n=1), boală Crohn (n=1) şi o tentativă de suicid în grupul de tratament cu ixekizumab Q2S. În grupul de tratament cu etanercept, s-a raportat un singur caz de celulită, iar în cel în care s-a administrat placebo s-au raportat un caz de celulită şi un caz de BPOC. În grupul de tratament cu ixekizumab Q4S s-au înregistrat două cazuri de erizipel.

În această perioadă nu s-au raportat decese.

Datele la 60 de săptămâni (perioada dozei de întreţinere din studiile 1 şi 2 – ixekizumab comparativ cu placebo)

Pentru perioada dozei de întreţinere, pacienţii respondenţi la tratament cu ixekizumab Q2S sau Q4S au fost re-randomizaţi la S12 pentru a primi tratament cu ixekizumab Q12S, ixekizumab Q4S sau placebo. Pentru faza de întreţinere s-a utilizat numai schema cu administrare Q4S. Din perspectiva incidenţei, rezultatele au fost exprimate ca număr de cazuri raportat la 100 pacienţi-ani (PA) ajustat pentru durata expunerii.

Valorile incidenţei din perspectiva pacienţilor care au avut cel puţin un eveniment advers au fost:

- 97,9 la 100 PA în asociere cu ixekizumab Q4S, mai ales: rinofaringită (25,1 la 100 PA), infecţie a căilor respiratorii superioare (11,6 la 100 PA), durere de cap (8,9 la 100 PA), reacţie la locul injectării (8,3 la 100 PA),
- 125,5 la 100 PA în asociere cu placebo, mai ales: rinofaringită (25,0 la 100 PA), infecţie a căilor respiratorii superioare (16,8 la 100 PA), durere de cap (6,0 la 100 PA), diaree (6,5 la 100 PA) şi artralgie (6,5 la 100 PA).

Evenimentele adverse au fost considerate ca posibil corelate cu tratamentul în cazul a 39,5 la 100 PA în asociere cu ixekizumab Q4S şi 44,0 la 100 PA în asociere cu placebo.

În majoritatea cazurilor, evenimentele adverse au fost uşoare până la moderate, evenimentele adverse severe reprezentând 9,8 la 100 PA în asociere cu ixekizumab Q4S şi 11,4 la 100 PA în asociere cu placebo, iar evenimentele adverse grave 7,7 la 100 PA în asociere cu ixekizumab Q4S şi 8,1 la 100 PA în asociere cu placebo.

Evenimentele adverse grave care au survenit la cel puţin un pacient au fost căderi (n=2), colecistită (n=2), boală coronariană (n=1), hernie inghinală (n=1) şi boală artrozică (n=1). În grupul în care s-a administrat placebo, s-au raportat 2 cazuri de cădere.

Pe durata acestei perioade s-au raportat două decese în studiul UNCOVER 1, considerându-se că unul dintre acestea a fost potenţial corelat cu tratamentul cu ixekizumab Q2S. Decesul a fost atribuit unui infarct miocardic survenit la interval de 246 de zile după încheierea tratamentului la un pacient cu vârsta de 70 de ani care prezenta mai mulţi factori cardiovasculari de risc. Celălalt caz de deces a survenit la un

pacient de sex masculin cu vârsta de 52 de ani tratat cu ixekizumab Q4S, cauza decesului nefiind cunoscută.

Anticorpi neutralizanţi

Între 9 şi 17% dintre pacienţii trataţi cu ixekizumab (la interval de 2 sau la interval de 4 săptămâni în timpul perioadei de inducţie, ulterior la interval de 4 săptămâni în timpul perioadei cu doză de întreţinere) au dezvoltat anticorpi anti-medicament.

Majoritatea pacienţilor trataţi cu ixekizumab au prezentat un titru redus de anticorpi anti-medicament, care nu au influenţat răspunsul la ixekizumab (evaluare efectuată până la 60 de săptămâni).

Numai pacienţii cu niveluri crescute de anticorpi anti-medicament („titru înalt") ŞI la care s-au depistat anticorpi neutralizanţi („status pozitiv pentru anticorpi neutralizanţi") au prezentat scăderea eficacităţii la 12 săptămâni:

- 0,42% dintre pacienţii trataţi cu ixekizumab la interval de 2 săptămâni (n=5) în timpul perioadei de inducţie;
- 1,7% dintre pacienţii trataţi cu ixekizumab la interval de 4 săptămâni (n=14) în timpul perioadei de inducţie.

Dintre pacienţii respondenţi la 12 săptămâni [sPGA (0,2)], niciunul nu a prezentat anticorpi neutralizanţi în timpul perioadei cu doză de întreţinere [nu s-au înregistrat cazuri cu titruri crescute de anticorpi anti-medicament (≥ 1/1280)]. În plus, menţinerea răspunsului la tratament nu s-a corelat cu titrul detectat al anticorpilor.

Date provenite din studiul RHBS comparativ cu ustekinumab

Rezultatele provin din prima fază a studiului (12 săptămâni).

Cel puţin un eveniment advers a fost raportat la o proporţie de 56,3% dintre pacienţii trataţi cu ixekizumab şi de 62,7% dintre pacienţii trataţi cu ustekinumab. Evenimentele adverse au fost considerate grave în 1,5% dintre cazuri (1 caz de angină pectorală instabilă şi 1 caz de gastroenterită bacteriană) în grupul de tratament cu ixekizumab. Niciunul nu a fost considerat grav în grupul de tratament cu ustekinumab.

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost reprezentate de rinofaringită (16,3% în grupul tratat cu ixekizumab faţă de 19,9% în cel de tratament cu ustekinumab), reacţie la locul injectării (14,1% faţă de 0,6%), mai ales eritem la locul de injectare (6,7% faţă de 0%), durere de cap (5,2% faţă de 6,6%) şi diaree (3,0% faţă de 1,8%).

Nu s-au raportat decese pe durata celor 12 săptămâni de tratament.

Rezumat şi discuţii privind eficacitatea și profilul de siguranță al medicamentului ixekizumabum

Eficacitatea şi tolerabilitatea ixekizumab au fost evaluate în trei studii clinice randomizate, dublu-orb, unul comparativ cu placebo (UNCOVER 1) şi două comparativ cu placebo şi etanercept (UNCOVER 2 şi 3), efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci cronic moderat până la sever, eligibili pentru tratament sistemic şi/sau fototerapie. Studiile au inclus o perioadă de inducţie terapeutică cu durata de 12 săptămâni şi o fază de întreţinere de până la 60 de săptămâni. Principalele criterii de evaluare articulară (analiză ierarhizată) au fost 1) proporţia de respondenţi sPGA (0,1) la 12 săptămâni la care scorul sPGA s-a îmbunătăţit cu minimum 2 puncte comparativ cu momentul înrolării şi 2) proporţia de respondenţi PASI 75 la 12 săptămâni.

În aceste trei studii s-au obţinut rezultate similare.

Ixekizumab, administrat în doză de 80 mg la interval de 2 săptămâni (Q2S) a fost superior faţă de placebo în ceea ce priveşte principalele două criterii de evaluare articulară cu valori de:

- 81,8%, 83,2% şi 80,5% pentru ixekizumab comparativ cu 3,2%, 2,4% şi 6,7% pentru placebo, în studiile UNCOVER 1, 2 şi 3, în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi sPGA (0,1) la S12 cu o îmbunătăţire de minimum 2 puncte raportat la valoarea scorului la momentul înrolării (p < 0,001);
- 89,1%, 89,7% şi 87,3% pentru ixekizumab comparativ cu 3,9%, 2,4% şi 7,3% pentru placebo, în studiile UNCOVER 1, 2 şi 3, în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi PASI 75 la S12 (p < 0,001).

Analizele de subgrup au evidenţiat rezultate similare comparativ cu placebo la pacienţi non-respondenţi (răspuns nesatisfăcător, intoleranţă sau contraindicaţii) la minimum 3 (analiza ad hoc) sau 2 (analiza *post hoc*) terapii sistemice non-biologice.

Ixekizumab a fost superior faţă de etanercept (50 mg de două ori pe săptămână) din punct de vedere al proporţiei de respondenţi sPGA (0,1) la S12, cu o îmbunătăţire de minimum 2 puncte raportat la valoarea scorului la momentul înrolării (83,2% şi 80,5% pentru ixekizumab comparativ cu 36,0% şi 41,6% cu etanercept în studiile UNCOVER 2 şi 3, p < 0,001) şi în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi PASI 75 la S12 (89,7% şi 87,3% comparativ cu 41,6% şi 53,4% în studiile UNCOVER 2 şi 3, p < 0,001).

Ixekizumab a fost de asemenea superior faţă de etanercept în cele două studii din punct de vedere al proporţiei de respondenţi sPGA (0), PASI 90 şi PASI 100 la S12, cu diferenţe semnificative comparativ cu etanercept de aproximativ 30 - 35% în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi sPGA (0) şi PASI 100 şi de aproximativ 40 - 50% în ceea ce priveşte proporţia de respondenţi PASI 90, dar şi calitatea vieţii (scorul DLQI) şi scorul calculat conform SEN a pruritului.

Proporţiile de respondenţi sPGA (0), sPGA (0,1), PASI 75, PASI 90 şi PASI 100 s-au menţinut la S60 raportat la S12 la pacienţii trataţi iniţial cu ixekizumab Q2S apoi cu ixekizumab Q4S pe durata fazei de întreţinere. Pentru aceleaşi criterii de evaluare, în rândul pacienţilor care au primit iniţial placebo sau etanercept şi apoi ixekizumab Q4S s-au înregistrat proporţii de respondenţi similare celor observate la pacienţii trataţi cu ixekizumab de la începutul studiului.

În plus, sunt disponibile rezultatele intermediare (finalul perioadei de inducţie la S12) ale unui studiu randomizat, dublu-orb, comparativ cu ustekinumab (45 sau 90 mg în funcţie de greutatea corporală). Pacienţii înrolaţi au avut psoriazis cronic moderat până la sever şi au fost non-respondenţi (răspuns nesatisfăcător, intoleranţă sau contraindicaţii) la minimum 1 terapie sistemică non-biologică (metotrexat, ciclosporină sau fototerapie).

Proporţia de PASI 90 la S12 (criteriul principal de evaluare) a fost mai mare în grupul de tratament cu ixekizumab (75,0%) decât în cel de tratament cu ustekinumab (42,4%) (odds ratio = 9,95, IÎ 95% = [1,96; 5,94], p = 0,0035). Ixekizumab a fost, de asemenea, superior faţă de ustekinumab din punct de vedere al proporţiei de respondenţi sPGA (0,1), PASI 75 şi PASI 100, însă nu şi sPGA (0).

O analiză de subgrupuri (specificată în protocol) a demonstrat rezultate similare în ceea ce priveşte respondenţii PASI 90 la S12 în rândul pacienţilor non-respondenţi la 2 terapii sistemice non-biologice (64% comparativ cu 42,4%) sau non-respondenţi la 3 terapii sistemice non-biologice (100% comparativ cu 53,3%).

Cele mai frecvente evenimente adverse observate cu ixekizumab în timpul studiilor clinice au fost în principal infecţie a căilor respiratorii superioare (mai ales rinofaringită), reacţii la locul de injectare (mai ales eritem), durere de cap şi probleme gastrointestinale (diaree). Profilul de tolerabilitate a fost similar celui al ustekinumab, cu excepţia reacţiilor la locul de injectare care au fost mai frecvente în cazul tratamentului cu ixekizumab (14,1% comparativ cu 0,6%). În majoritatea cazurilor, evenimentele adverse au fost uşoare până la moderate, însă planul de management al riscului prevede monitorizarea evenimentelor adverse identificate ca semnificative (infecţii, reacţii de hipersensibilitate şi neutropenie) şi a evenimentelor adverse potenţial semnificative (boală inflamatorie intestinală, cum ar fi boala Crohn şi colită ulcerativă, evenimente adverse cardiovasculare majore şi cancer).

Aceste date evidenţiază o magnitudine semnificativă a efectului după tratamentul cu ixekizumab în ceea ce priveşte reducerea severităţii şi amploarea leziunilor, dar şi reducerea simptomatologiei şi creşterea calităţii vieţii. Aceste îmbunătăţiri au fost observate comparativ cu placebo, dar şi în comparaţie cu două medicamente comparator activi, etanercept şi ustekinumab. Nu este disponibilă o evaluare comparativă cu secukinumab, cu alţi inhibitori ai IL-17 sau cu infliximab, însă datele provenite dintr-o metaanaliză comparativă indirectă sugerează superioritatea ixekizumab comparativ cu secukinumab şi infliximab. Trebuie precizat faptul că diferenţa este mai mică decât în cazul celorlalte tratamente biologice administrate sistemic în psoriazis, iar rezultatele trebuie confirmate în studii comparative directe. Se poate considera însă că ixekizumab ar putea oferi, în manieră similară secukinumab, care şi-a demonstrat, de asemenea, superioritatea faţă de etanercept şi ustekinumab, un impact moderat asupra morbidităţii şi calităţii vieţii.

Deşi analizele de subgrup sugerează menţinerea unei amplori a efectului la pacienţii non-respondenţi la cel puţin 2 sau 3 terapii sistemice non-biologice, aceste rezultate trebuie confirmate de un studiu clinic care să includă o analiză principală efectuată asupra acestei populaţii de pacienţi. În plus, sunt necesare date privind tolerabilitatea pe termen lung pentru a confirma profilul de tolerabilitate al ixekizumab şi pentru a dispune de date privind riscurile potenţiale, mai ales riscul de boală inflamatorie intestinală (boală Crohn, colită ulcerativă), boli cerebro-/cardiovasculare şi de cancer.

<u>Studii aflate în derulare sau studii planificate privind psoriazisul în plăci</u>:

- Monitorizarea pe termen lung (3 ani) a pacienţilor înrolaţi în studiile UNCOVER 1, 2 şi 3 (în derulare).
- Evaluarea unei scheme noi de administrare ca tratament de întreţinere (la interval de 2 săptămâni): studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb comparativ cu schema actuală de administrare, cu durata de 52 de săptămâni (în derulare).
- Evaluarea profilului de eficacitate şi tolerabilitate al ixekizumab la nivelul unei noi localizări a bolii (psoriazis genital): studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, comparativ cu placebo, cu durata de 12 săptămâni (în derulare).
- Evaluarea profilului de eficacitate şi tolerabilitate comparativ cu fumaderm şi metotrexat: studiu de fază 3b, randomizat, dublu-orb, cu durata de 24 de săptămâni (în derulare).
- Studiu privind viteza acţiunii ixekizumab: studiu de fază 3b, non-comparativ (în derulare).
- Evaluarea profilului de eficacitate şi tolerabilitate al ixekizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 şi 18 ani: studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, comparativ cu placebo, cu durata de 12 săptămâni iniţiat în 2017).

- Studiu observaţional efectuat în America (protocolul este în prezent în stadiul de redactare).

Locul ixekizumabului în cadrul strategiei terapeutice

Tratamentele disponibile în prezent pentru psoriazis nu au capacitate curativă, ci permit obţinerea remisiunii temporare, de grad diferit, a leziunilor. Arsenalul terapeutic include tratamente topice şi sistemice. Tratamentele topice pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere cu acelaşi tip de terapii sau cu cele sistemice.

Hidratarea cutanată prin intermediul unguentelor este adesea recomandată în asociere cu tratamentele topice, care sunt terapia de linia întâi pentru psoriazisul în plăci cu extensie limitată.
Există mai multe clase de tratamente topice: dermocorticosteroizi, analogi ai vitaminei D3, retinoizi (derivaţi de vitamina A) şi, cele utilizate mai puţin frecvent, gudron, antralină şi keratolitice.

Tratamentele sistemice se adresează formelor moderate până la severe de psoriazis. Acestea includ fototerapie, retinoizi (uneori administraţi în asociere cu fototerapie), metotrexat, ciclosporină, apremilast, şi tratamente biologice administrate sistemic (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab şi secukinumab).

Răspunsul la fototerapie (terapie UVA sau PUVA şi UVB cu spectru îngust) este înalt, însă circumstanţele asociate administrării (frecvenţa şedinţelor, disponibilitatea echipamentului) şi toxicitatea cumulativă a acestei tehnici, mai ales a terapiei PUVA, limitează accesul la aceasta şi utilizarea pe termen lung (risc de cancer de piele).

Potrivit opiniei experţilor, metotrexat reprezintă tratamentul de referinţă pentru formele extensive sau severe de psoriazis.

Utilizarea numai a retinoizilor se asociază cu un nivel mai mic de eficacitate, însă aceasta creşte în cazul utilizării în asociere cu fototerapia. Această asociere este utilizată cu precădere în cazul formelor de psoriazis difuz.

Apremilast poate fi utilizat în cazul absenţei răspunsului terapeutic, contraindicaţiilor sau intoleranţei la alte terapii sistemice non-biologice, incluzând ciclosporină, metotrexat sau terapie PUVA. Deşi nivelul de eficacitate este modest, având în vedere profilul bun de tolerabilitate, poate fi util pentru a amâna momentul iniţierii tratamentului cu medicamente biologice.

Medicamentele anti-TNFα (etanercept, infliximab, adalimumab), ustekinumab, inhibitor de interleukină IL-12 şi IL-23, şi secukinumab, inhibitor de IL-17, trebuie rezervate pentru formele cronice severe de psoriazis în plăci la pacienţi adulţi, definite ca:

- absenţa răspunsului terapeutic (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice şi la fototerapie
- şi o formă extensivă şi/sau impact psihosocial important.

Strategia terapeutică actuală presupune utilizarea prin „rotaţie” între diferitele opţiuni terapeutice, alegerea tratamentului ţinând cont de caracteristicile pacientului şi de statusul clinic (comorbidităţi, aria leziunilor, antecedentele terapeutice) şi de clasa de medicamente brevetate (reacţii adverse, doza cumulativă).

Având în vedere ansamblul acestor informaţii şi în urma dezbaterii şi supunerii la vot, Comisia consideră că:

- psoriazisul este o dermatoză inflamatorie cronică, de obicei benignă, care poate, în cazul formelor moderate până la severe, să aibă un impact semnificativ asupra calităţii vieţii;
- ixekizumab are un efect de amânare a evoluţiei simptomatologiei.
- raportul eficacitate/reacţii adverse este important, însă sunt necesare date suplimentare privind profilul de eficacitate şi tolerabilitate pe termen lung.
- având în vedere existenţa alternativelor terapeutice în cazul eşecului la tratamentele topice şi incertitudinea care planează asupra profilului de tolerabilitate pe termen lung al ixekizumab, tratamentul cu TALTZ 80 mg trebuie rezervat pentru pacienţii adulţi cu psoriazis în plăci cronic sever, definit ca:
  - absenţa răspunsului terapeutic (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice şi la fototerapie
  - şi o formă extensivă şi/sau impact psihosocial important
- există alternative terapeutice.
- <u>interes în materie de sănătate publică</u>:

  Având în vedere:
- severitatea afectării la pacienţii cu psoriazis cronic rezistent la terapii sistemice non-biologice, asociată cu scăderea semnificativă a calităţii vieţii,
- prevalenţa redusă,
- neacoperirea totală a necesităţii medicale, având în vedere eşecul la opţiunile de tratament disponibile şi fenomenele de eşec terapeutic,
- demonstrarea eficacităţii ixekizumab şi impactul acestuia asupra morbidităţii, mortalităţii şi calităţii vieţii, care ar putea fi considerat moderat,
- incertitudinea în ceea ce priveşte posibilitatea transpunerii în practica clinică a rezultatelor privind eficacitatea şi tolerabilitatea,
- absenţa datelor privind profilul de eficacitate şi tolerabilitate pe termen lung,
- absenţa unei comparaţii directe cu secukinumab şi infliximab, nu este de aşteptat ca TALTZ 80 mg să aibă un impact asupra sănătăţii publice,

Comisia consideră că beneficiul terapeutic al medicamentului TALTZ 80 mg, soluţie injectabilă în stilou injector preumplut şi soluţie injectabilă în seringă preumplută, este **important** în tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci cronic sever, definit ca:

- absenţa răspunsului terapeutic (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice şi la fototerapie
- şi o formă extensivă şi/sau impact psihosocial important

În alte forme, beneficiul terapeutic este **insuficient**.

Este avizată compensarea în procent de 65%.

Luând în considerare:

- amploarea semnificativă a efectului, similară celei observate cu Cosentyx, un alt inhibitor de IL-17,
- superioritatea demonstrată faţă de Enbrel și Stelara,
- tolerabilitatea similară Stelara și Cosentyx, cu excepţia reacţiilor la locul de injectare,
- absenţa unei comparaţii directe cu Cosentyx,

Comisia a concluzionat că Ixekinuzumab nu prezintă beneficiu terapeutic adițional faţă de Cosentyx în tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci cronic sever, definit ca:

- absenţa răspunsului terapeutic (răspuns nesatisfăcător, contraindicaţii sau intoleranţă) la cel puţin două dintre terapiile sistemice non-biologice şi la fototerapie
- şi o formă extensivă şi/sau impact psihosocial important.

2.2. NICE

Autoritatea competentă din Marea Britanie în domeniul evaluării tehnologiilor medicale, NICE, a evaluat ixekizumabul și a **recomandat utilizarea** în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever [4], cu următoarele **restricții**:

- boala este severă, definită printr-un scor PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) mai mare sau egal cu 10 şi DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) mai mare de 10,
- boala nu a răspuns la terapiile sistemice standard, de exemplu, ciclosporină, metotrexat şi PUVA (psoralen şi radiaţii ultraviolete cu lungime de undă mare) sau aceste tratamente sunt contraindicate sau pacientul nu le tolerează şi
- compania farmaceutică furnizează medicamentul cu reducerea de preţ convenită în schema de acces al pacienţilor.

Se recomandă întreruperea tratamentul cu ixekizumab la 12 săptămâni dacă psoriazisul nu a răspuns adecvat. Un răspuns adecvat este definit ca o reducere:

- ✓ de 75% a scorului PASI (PASI 75) faţă de momentul iniţierii tratamentului sau
- ✓ cu 50% a scorului PASI (PASI 50) şi o reducere de 5 puncte în DLQI faţă de momentul iniţierii tratamentului.

Dacă se utilizează PASI, profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să ia în considerare culoarea pielii şi modul în care aceasta ar putea influenţa scorul PASI şi să facă ajustările clinice pe care le consideră corespunzătoare.

Dacă se utilizează DLQI, profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să ia în considerare orice dizabilităţi fizice, psihologice, senzoriale sau de învăţare sau dificultăţi de comunicare care ar putea influenţa răspunsurile la DLQI şi să facă ajustările pe care le consideră corespunzătoare.

Practica curentă în Marea Britanie

Eliminarea simptomelor prin tratamente asociate cu puţine efecte secundare sau care sunt uşor de gestionat este importantă pentru persoanele cu psoriazis, la fel ca şi posibilitatea de a alege tratamentele. Tratamentul biologic este oferit pacienţilor a căror boală nu a răspuns la terapiile sistemice standard (cum ar fi ciclosporină, metotrexat şi PUVA) sau când aceste tratamente sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

Majoritatea dovezilor provin din 3 studii: UNCOVER-1, -2 şi -3, dublu-orb, randomizate, controlate, care au inclus un total de 3866 de pacienţi, descrise anterior în raport.

Pacienţii înrolați în aceste studii au fost consideraţi reprezentativi pentru bolnavii din NHS care ar fi luaţi în considerare pentru tratamentul biologic iar rezultatele obținute, generalizabile în Marea Britanie.

Tabelul 15: Raportul probabilităţilor pentru ixekizumab de a determina o rată de răspuns PASI 75 mai mare în săptămâna 12

UNCOVER-1	UNCOVER-2	UNCOVER-3

Comparativ cu placebo		
223,94 **IÎ 95% 125,05 – 401,03**	**997,29** **IÎ 95% 173,11 - 5745,5**	**72,29** **IÎ 95% 36,11 -144,73**
Comparativ cu etanercept		
N/A	**13,28** **IÎ 95% 8,66 -20,34**	**6,46** **IÎ 95% 4,42 – 9,45**
Abrevieri: IÎ, interval de încredere; N/A, nu se aplică.		

Doza de etanercept administrată în cadrul studiilor a fost dublă faţă de doza din ghidurile NICE privind evaluarea *etanercept şi efalizumab pentru tratamentul adulţilor cu psoriazis* şi a fost considerată de clinicieni ca fiind mai eficace decât dozele mai mici de etanercept. Prin urmare, comisia a considerat că e posibil ca efectul tratamentului cu ixekizumab comparativ cu etanercept să fi fost subestimat.

Beneficiul tratamentului cu ixekizumab comparativ cu placebo şi etanercept a fost observat în subgrupul pacienţilor care au primit anterior un tratament biologic, precum şi la pacienţii care nu au primit anterior un tratament biologic. Comisia a constatat că studiile nu au avut puterea statistică să detecteze diferenţe semnificative statistic între subgrupuri şi, prin urmare, nu este sigur că efectul tratamentului cu ixekizumab nu diferă între aceste subgrupuri, însă nu există dovezi referitoare la un efect de subgrup.

Pacienţii randomizaţi să primească ixekizumab au prezentat în săptămâna 12 rate de răspuns clinic PASI 75 mai mari semnificativ statistic (adică o reducere cu 75% a scorului PASI faţă de momentul iniţierii tratamentului) comparativ cu placebo şi etanercept.

Rezultatele celor 3 studii UNCOVER au arătat că ixekizumab este mai eficace din punct de vedere clinic decât placebo şi etanercept.

Tratamentul cu agenţi biologici este, în general, bine tolerat şi s-a considerat că tolerabilitatea ixekizumab este similară cu cea a altor tratamente biologice.

Ixekizumab va fi recomandat în primul rând pacienţilor a căror boală nu a răspuns la un tratament biologic anterior şi pacienţilor care nu pot urma alte tratamente biologice.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate cu ixekizumab în studiile clinice au fost infecţia căilor respiratorii superioare şi reacţiile la locul injectării.

Compania a prezentat un model de tranziţie Markov care a comparat o secvenţă de tratament cu ixekizumab administrat primul într-o secvenţă de 3 tratamente biologice, cu alte 6 secvenţe de tratament biologic. Comitetul de experți evaluatori a considerat eficacitatea ixekizumab fiind semnificativă din punct de vedere clinic faţă de placebo şi etanercept.

Comisia a ajuns la concluzia că schemele de tratament incluse de companie în modelul său economic reprezintă în mod rezonabil practica actuală a NHS, cu toate că două dintre terapii nu sunt utilizate în practica curentă din UK. A fost recomandată includerea în modelul economic utilizat de companie a costurilor necesare gestionării evenimentelor adverse, a beneficiilor privind utilitatea tratamentului și în perioada de inducție (nu numai în perioada de întreținere).

Compania nu a prezentat comisiei nicio dovadă suplimentară a beneficiilor care să nu fi fost inclusă în estimarea QALY.

Comparaţia directă pe perechi efectuată de ERG cu ixekizumab ca primul tratament biologic în schema de tratament comparativ cu alte secvenţe relevante a arătat că fie ixekizumab a dominat alte secvenţe biologice, fie valorile ICER pentru secvenţa respectivă au fost mai mici de 30000 lire sterline per

QALY câştigat. Comparaţia directă pe perechi a secvenţelor relevante a arătat că secvenţa care include ixekizumab ca al doilea tratament biologic a dominat toate celelalte scheme de tratament.

Excepţia a fost reprezentată de comparaţia cu secvenţa de secukinumab, urmată de ustekinumab şi infliximab, deoarece secvenţa de adalimumab urmată de ixekizumab şi infliximab a avut mai puţine costuri totale şi QALY decât secvenţa care include secukinumab. Cu toate acestea, comisia a remarcat că rezultatul ICER pentru secvenţa care include ixekizumab comparativ cu secvenţa care include secukinumab a fost mai mare de 50000 lire sterline economisite per QALY pierdut.

Comisia a ajuns la concluzia că ICER s-a încadrat în intervalul considerat a fi o utilizare eficientă a resurselor NHS. Compania a prezentat o analiză care a inclus o schemă confidenţială de compensare a preţului ixekizumab pentru pacienţi. ERG a prezentat o analiză care a inclus reducerile de preţ confidenţiale atât pentru ixekizumab, cât şi pentru secukinumab. Departamentul de Sănătate şi Eli Lilly au fost de acord ca ixekizumab să fie disponibil pentru NHS printr-o schemă de acces al pacienţilor, care implică o reducere de preţ.

Comparaţia directă pe perechi efectuată de grupul de evaluare a dovezilor (ERG) cu ixekizumab ca prim tratament biologic în cursul tratamentului faţă de alte secvenţe relevante a arătat că ixekizumab:

- a dominat alte secvenţe biologice (a fost mai eficace şi a costat mai puţin) sau
- rapoartele incrementale de cost-eficacitate (ICER) pentru această secvenţă au fost < 30000 lire sterline per an de viaţă ajustat pentru calitate (QALY).

Comparaţiile directe pe perechi ale secvenţelor relevante au arătat că secvenţa care include ixekizumab ca al doilea tratament biologic a dominat toate celelalte secvenţe de tratament. Excepţie a fost comparaţia cu secvenţa de secukinumab, urmată de ustekinumab şi infliximab, deoarece secvenţa de adalimumab urmată de ixekizumab şi infliximab a avut costuri totale şi QALY mai mici faţă de secvenţa care include secukinumab. Cu toate acestea, comisia a remarcat faptul ca ICER pentru secvenţa care include ixekizumab faţă de secvenţa care include secukinumab a fost asociată cu economisirea a peste 50000 lire sterline per QALY pierdut.

Comisia a ajuns la concluzia că ICER s-a încadrat în intervalul care poate fi considerat o utilizare eficientă a resurselor NHS.

2.3. SMC

În absența depunerii, de către producător a informațiilor necesare evaluării, **ixekizumab este recomandat pentru rambursare** în practica medicală din Scoția pentru tratamentul psoriasisului în plăci, moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică **numai dacă** pacienții nu au răspuns la terapiile sistemice standard (inclusiv ciclosporină, metotrexat și fototerapie), sunt intoleranți la sau prezintă o contraindicație la aceste tratamente [5].

Recomandări Consorțiului Scoțian pentru Medicamente iau în considerare beneficiile schemei de acces al pacienților (PAS, *Patient Access Scheme*) care îmbunătățesc cost-eficiența ixekizumab. Aceste recomandări sunt condiționate de disponibilitatea continuă a PAS în NHS Scoția sau de un preț de listă echivalent sau mai mic.

Rezumatul datelor privind eficacitatea comparativă

Ixekizumab este un medicament biologic pentru tratamentul sistemic al psoriazisului. Acesta este un anticorp monoclonal umanizat dezvoltat pentru a se lega selectiv de și de a inhiba interleukina 17A (IL-17A), o citokină proinflamatorie.

Compania care a depus documentaţia a solicitat ca SMC să ia în considerare utilizarea ixekizumab în cazul pacienților care nu au răspuns la terapiile sistemice standard sau la pacienții intoleranți sau care prezintă contraindicații la aceste tratamente. Aceste categorii includ pacienții care nu au răspuns, prezintă contraindicații sau sunt intoleranți la unul sau mai mulți antagoniști ai factorului de necroză tumorală (TNF).

Datele principale pentru susținerea autorizației de punere pe piață au inclus trei studii de fază 3, multicentrice, dublu-orb, randomizate, controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, UNCOVER-1, -2 și -3. Toate studiile au avut o perioadă de inducție terapeutică, controlată cu placebo (săptămânile 0 la 12), cu o substanță activă de control, etanercept, inclusă în UNCOVER-2 și -3.

În UNCOVER -1 și -2, inducția a fost urmată de o comparație randomizată în regim dublu-orb a menținerii ixekizumab cu retragerea tratamentului controlată cu placebo (săptămânile 12 până la 60).

Toate studiile includ o perioadă de extensie pe termen lung, deschisă, cu un singur braț de tratament, aflată în curs (până la săptămâna 264). În studii au fost înrolaţi adulți cu diagnostic confirmat de psoriasis în plăci cronic de cel puțin șase luni, care erau eligibili pentru fototerapie și/sau terapie sistemică și care au prezentat ≥10% implicare din suprafața corpului (*body surface area*, BSA), un scor static de evaluare globală a medicului (*static Physician Global Assessment*, sPGA) ≥3 și scorul indexului ariei şi severităţii în psoriazis (*Psoriasis Area and Severity Index,* PASI) ≥12 la selecție și la momentul inițial.

A fost permisă folosirea concomitentă şi limitată de tratamente cu administrare topică. Pacienții cu utilizare anterioară de etanercept au fost excluși din studiul UNCOVER-2 și -3.

În perioada de inducție a tratamentului, pacienții au fost randomizați pentru a primi ixekizumab 160 mg prin injectare subcutanată (s.c.) în săptămâna 0, urmată de 80 mg la fiecare două săptămâni (schema de administrate aprobată), ixekizumab 160 mg administrat prin injectare s.c. în Săptămâna 0, urmată de 80 mg la fiecare patru săptămâni, etanercept 50 mg administrat prin injectare s.c. de două ori pe săptămână (doar UNCOVER -2 și -3) sau placebo. Randomizarea a fost în raport de 1:1:1 în UNCOVER-1 și în raport de 2:2:2:1 în UNCOVER-2 și -3.

În UNCOVER-1, pacienții au fost stratificați în funcție de regiunile geografice, terapia sistemică non-biologică anterioară (răspuns inadecvat, intoleranță sau contraindicație la <3 sau ≥3 terapii convenţionale cu administrare sistemică) și greutate (<100kg sau ≥100kg). În UNCOVER-2 și -3, pacienții au fost stratificați în funcție de centru.

În UNCOVER-1 și -2, pacienții tratați cu ixekizumab care au intrat în perioada cu tratament de întreținere au fost clasificați ca respondenți sau non-respondenți pe baza scorului sPGA (0 sau 1 [plus cel puțin două puncte îmbunătățire față de momentul inițial] clasificat ca răspuns). Respondenții la Ixekizumab au fost re-randomizați în mod egal la ixekizumab 80 mg administrat prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni (schema de administrate aprobată), 80 mg administrat prin injectare s.c. la fiecare 12 săptămâni sau placebo.

Pacienții au fost stratificați în funcție de greutatea corporală (<100 kg sau ≥100 kg) și în funcție de schema de tratament de inducție cu ixekizumab (80 mg la fiecare două săptămâni sau 80 mg la fiecare patru săptămâni). Respondenții la placebo (sau etanercept pentru UNCOVER-2) au primit placebo până la apariția recăderii (scor sPGA de ≥3). Non-respondenții care au primit orice tratament pe parcursul

perioadei de inducție au fost alocaţi la ixekizumab în doză de 80 mg administrat prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni. În toate grupurile tratate cu substanță activă sau placebo pe durata perioadei cu doză de întreținere, pacienții care au prezentat recăderi (sPGA ≥3) au fost ulterior tratați cu ixekizumab 80 mg prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni pe perioada rămasă a acestei faze. Toate alocările tratamentelor sau modificările pe parcursul acestei faze au fost secretizate.

În UNCOVER-3, după perioada de inducție, toți pacienții urmau să intre în perioada de extensie pe termen lung, deschisă și au primit ixekizumab 80 mg prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 12 până în săptămâna 264.

Obiectivele co-principale, măsurate la populația în intenție de tratament, care cuprinde toți pacienții randomizați, în săptămâna 12 au fost:

- procentul de pacienți cu scor sPGA de 0 sau 1
- răspunsul PASI 75 (cel puțin o îmbunătățire de 75% de la scorul inițial PASI) în săptămâna 12.

Analiza primară a comparat grupurile tratate cu ixekizumab cu cele care au primit placebo și în analizele ulterioare, în UNCOVER-2 și -3, non-inferioritatea față de etanercept și superioritatea față de etanercept au fost, de asemenea, evaluate. Obiectivele co-principale au fost îndeplinite pentru toate studiile; ixekizumab a fost superior față de placebo și etanercept la 12 săptămâni, fapt cuantificat prin proporţia pacienților care au atins scorul sPGA de 0 sau 1 cu o îmbunătățire de cel puțin două puncte faţă de valorile inițiale și scorul PASI 75 (p<0,001).

Tabelul 16: Obiectivele co-principale ale studiilor UNCOVER-1, -2 și -3 raportate în săptămâna 12

	PASI 75	sPGA (0,1)
UNCOVER-1		
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare 2 săptămâni	**89%(386/433)**	**82% (354/433)**
Placebo	**3,9% (17/431)**	**3,2% (14/431)**
UNCOVER-2		
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare 2 săptămâni	**90% (315/351)**	**83% (292/351)**
Etanercept s.c. 50 mg x 2/săptămână	**42% (149/358)**	**36% (129/358)**
Placebo	**2,4% (4/168)**	**2,4% (4/168)**
UNCOVER-3		
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare 2 săptămâni	**87% (336/385)**	**81% (310/385)**
Etanercept s.c. 50 mg x2/săptămână	**53% (204/382)**	**42% (159/382)**
Placebo	**7,3% (14/193)**	**6,7% (13/193)**

Scorul PASI 75: cel puțin o îmbunătățire cu 75% în scorul Indexului ariei şi severităţii în psoriazis faţă de momentul inițial, sPGA (0,1): scorul static de evaluare globală a medicului (static Physician Global Assessment, sPGA) de zero sau unu cu cel puțin două puncte îmbunătățire faţă de momentul inițial, s.c.: subcutanat.

Tabelul 17: Principalele obiective secundare ale studiilor UNCOVER-1, -2 și -3 raportate în săptămâna 12

	sPGA (0)	PASI 90	PASI 100
UNCOVER-1			

Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare două săptămâni	37% (160/433)	71% (307/433)	35% (153/433)
Placebo	0	0,5% (2/431)	0
UNCOVER-2			
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare două săptămâni	42% (147/351)	71% (248/351)	40% (142/351)
Etanercept s.c. 50 mg de două ori pe săptămână	5,9% (21/358)	19% (67/358)	5,3% (19/358)
Placebo	0,6% (1/168)	0,6% (1/168)	0,6% (1/168)
UNCOVER-3			
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare două săptămâni	40% (155/385)	68% (262/385)	38% (145/385)
Etanercept s.c. 50 mg de două ori pe săptămână	8,6% (33/382)	26% (98/382)	7,3% (28/382)
Placebo	0	3,1% (6/193)	0

sPGA (0): scorul sPGAde zero, scorul PASI 90: cel puțin o îmbunătățire cu 90% în scorul Indexului ariei şi severităţii în psoriazis faţă de momentul inițial, scorul PASI 100; îmbunătățire cu 100% în scorul Indexului ariei şi severităţii în psoriazis faţă de momentul inițial, s.c.: subcutanat.

<u>Tabelul 18</u>: Rezultatele raportate de pacienți în studiile UNCOVER-1, -2 și -3 raportate în săptămâna 12

	Modificarea medie faţă de momentul inițial a DLQI LS (media celor mai mici pătrate)	Rata de răspuns evaluată conform SEN a pruritului	Modificarea medie LS (media celor mai mici pătrate) faţă de inițial a SEN a pruritului
UNCOVER-1			
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare două săptămâni	-11,1	86% (336/391)	-
Placebo	-1,0	16% (58/374)	-
UNCOVER-2			
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare două săptămâni	-10,4	-	-5,2
Etanercept s.c. 50 mg de două ori pe săptămână	-7,7	-	-3,6
Placebo	-2.0	-	-0,4
UNCOVER-3			
Ixekizumab s.c. 80 mg la fiecare două săptămâni	-10,2	82% (264/320)	-
Etanercept s.c. 50 mg de două ori pe săptămână	-8,0	64%	-
Placebo	-1,7	21% (33/158)	-

DLQI: Indexul Dermatologic de Calitate a Vieții, LS: media celor mai mici pătrate, SEN: Scală de evaluare numerică, Respondent conform evaluării SEN a pruritului definit ca atingerea unei reduceri de cel puțin patru puncte pe SEN a pruritului (interval de la 0 la 10), s.c.: subcutanat.

Menținerea răspunsului a fost măsurată prin intermediul scorului sPGA (0,1) în săptămâna 60; semnificativ mai mulți pacienți care au primit ixekizumab 80 mg prin injectare s.c. la fiecare două săptămâni pe parcursul perioadei de inducție și la fiecare patru săptămâni pe parcursul perioadei cu doză de întreținere au atins scorul sPGA (0,1) comparativ cu cei care au primit ixekizumab 80 mg prin injectare s.c. la fiecare două săptămâni pe parcursul perioadei de inducție și placebo pe parcursul perioadei cu doză de întreținere în UNCOVER-1 și -2, (75% față de 7,7%, p<0,001 în studiul UNCOVER-1).

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 12 provenite din IXORA-S au fost recent prezentate.

Acest studiu cu durata 52-săptămâni, de fază 3, randomizat, multicentric, dublu-orb, aflat în desfășurare, compară ixekizumab cu ustekinumab, ambele administrate în conformitate cu autorizația de punere pe piață respectivă, la 302 pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever (scorul PASI ≥10) care au primit anterior cel puțin o terapie administrată sistemic (inclusiv ciclosporină, metotrexat sau fototerapie). Obiectivul principal, scorul PASI 90, a fost atins de 75% (n=99) dintre pacienții alocați la ixekizumab și de 42% (n=70) dintre pacienții alocați la tratamentul cu ustekinumab, diferența dintre tratamente fiind de 32% (IÎ 97,5%: 20 până la 44), p<0,001. Obiectivul secundar reprezentat de scorul PASI 75 a fost atins de 91% dintre pacienții grupului tratat cu ixekizumab și de 69% dintre pacienții grupului tratat cu ustekinumab, p<0,05. Proporţia pacienților care au atins scorul DLQI de 0 sau 1 a fost de 63% și, respectiv, de 45%.

Rezumatul datelor comparative privind siguranța

Cele 3 studii pivot asupra psoriazisului în plăci (UNCOVER-1, -2, și -3) au fost cumulate pentru a evalua siguranța ixekizumab 80 mg prin injectare s.c. la fiecare două săptămâni și ixekizumab 80 mg prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni în comparație cu placebo și cu etanercept 50 mg prin injectare s.c. de două ori pe săptămână pe parcursul perioadei de inducție de 12 săptămâni și al perioadei de întreținere de 48 săptămâni.

În setul integrat de analiză controlat cu placebo şi cu agent comparator activ în psoriazis (care a inclus brațele de tratament cu ixekizumab, placebo și etanercept din perioadele de inducție ale studiilor UNCOVER-2 și -3) a existat o incidență similară a evenimentelor adverse (EA) apărute în timpul tratamentului în grupul tratat cu ixekizumab în doză de 80 mg la fiecare 2 săptămâni (58% [424/734]) și în grupul tratat cu etanercept (54% [399/739]).

Evenimente adverse grave (EAG) au apărut la 1,9% (14/734) și 1,9% (14/739) dintre pacienții grupurilor respective și la 2,0% (15/734) și 1,2% (9/739) dintre pacienți care au întrerupt studiul datorită unui EA, în grupurile respective. O proporție mai mare de pacienți a prezentat EA considerate posibil asociate cu tratamentul studiat în grupul tratat cu ixekizumab 80 mg la fiecare două săptămâni comparativ cu grupul tratat cu etanercept (30% [220/734] față de 24% [176/739]).

Tabelul 19: Evenimente adverse frecvente raportate în Săptămânile 0-12, în setul integrat de analiză controlat placebo şi cu agent comparator activ în psoriasis

Reacții adverse	Ixekizumabn=734	Etanercept n=739	Placebo n=360
Rinofaringită	8,3% (61)	7,4% (55)	7,8% (28)
ITRS	3,7% (27)	4,6% (34)	3,3% (12)
Reacție la locul injectării	10% (76)	11% (80)	1,1% (4)

Durere de cap	4,5% (33)	4,2% (31)	2,2% (8)
Artralgie	2,7% (20)	2,3% (17)	2,2% (8)

ICRS: infecție la nivelul tractului respirator superior.

Ixekizumab a fost bine tolerat în perioada de întreținere, iar profilul de siguranță pe termen lung, evaluat timp de 48 săptămâni ulterioare perioadei de inducție, a fost similar cu cel din perioada de inducție.

Reacțiile adverse raportate au fost reacții la locul injectării, infecții, reacții de hipersensibilitate, infecții cu Candida, infecții stafilococice, evenimente cerebrovasculare şi cardiovasculare majore confirmate și boala Crohn. A existat o incidență crescută a infecțiilor cu Candida și a neutropeniei la pacienții care au primit ixekizumab comparativ cu placebo. Nu a existat nicio diferență între ixekizumab și placebo în ceea ce priveşte proporţia pacienților care au manifestat reacții anafilactice grave, dar frecvența reacțiilor neanafilactice, cum ar fi urticaria și dermatita, a fost mai mare în cazul tratamentului cu ixekizumab comparativ cu placebo.

Rezumatul datelor privind eficacitatea clinică

Psoriazisul este o afecțiune cronică, recurent-remisivă la nivelul pielii, care este caracterizată prin cruste scuamoase, roșii, plăci și pustule asociate de obicei cu mâncărime. Psoriazisul în plăci – care afectează de obicei coatele, genunchii, scalpul și spatele – este cel mai frecvent tip de psoriazis. Există 3 tipuri principale de tratament pentru psoriazis: tratamente topice; fototerapie; și tratament sistemic fie cu medicamente convenționale (de exemplu metotrexat, ciclosporină), fie cu medicamente biologice.

Ixekizumab este al doilea anticorp monoclonal autorizat pentru tratamentul psoriazisului care țintește IL-17A; secukinumab a fost primul, iar acesta a fost acceptat pentru utilizarea restrictivă de către SMC (numărul de recomandare 1054/15) în mai 2015. Alte medicamente biologice disponibile sunt antagoniștii TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) și anti-IL-12/IL-23, ustekinumab.

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat că în acest domeniu terapeutic există nevoi nesoluţionate, generate de dificultatea gestionării psoriazulului, iar ixekizumab ar oferi o altă opțiune terapeutică.

Ixekizumab, în schema de administrare aprobată, a fost corelat cu o eficacitate superioară în trei studii de fază 3, dublu-orb, randomizate, controlate, comparativ cu placebo (UNCOVER-1, -2 și -3) și etanercept (UNCOVER -2 și-3), eficacitate evaluată prin scorul PASI 75 și sPGA (0,1) în săptămâna 12. Eficacitatea ixekizumab a fost menținută până în săptămâna 60.

Studiul IXORA-S recent prezentat sugerează faptul că ixekizumab este superior ca eficacitate față de ustekinumab. Ghidurile Comitetului pentru medicamente de uz uman (*Committee for Medicinal Products for Human Use,* CHMP) cu privire la investigarea clinică a medicamentelor pentru tratamentul psoriazisului recomandă scorul PASI și o scală de evaluare globală a medicului (de exemplu *Physician Global Assessment,* sPGA) pentru evaluarea răspunsului la tratament.[11] Rezultatele au fost semnificative statistic și relevante din punct de vedere clinic.

Ixekizumab a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative statistic și relevante clinic faţă de momentul inițial în ceea ce priveşte calitatea vieții evaluate prin DLQI, o măsură standard a calității vieții la pacienții cu psoriazis (răspunsul la tratament definit ca o reducere ≥5). Au existat, de asemenea, beneficii semnificative în ceea ce privește calitatea vieții, măsurate pe scala SEN a pruritului, concepută de către compania sponsor, astfel încât nu a fost evaluat în mod independent.

Populația de studiu din UNCOVER este mai numeroasă decât poziția propusă; aproximativ două treimi dintre pacienții din studiul UNCOVER au primit tratament sistemic anterior, astfel încât ar fi eligibili pentru un tratament biologic în practica scoțiană. Un sfert dintre pacienți au primit anterior tratament biologic. Rezultatele din studiul UNCOVER-2 sugerează că un non-răspuns la etanercept nu împiedică pacienții să atingă un răspuns clinic semnificativ cu ixekizumab.

Nu s-au observat diferențe majore în ratele se răspuns evaluate prin scorul sPGA (0,1) și scorul PASI 75 între pacienții care au primit anterior terapie sistemică în comparație cu cei care nu au primit; cu toate acestea, ratele de răspuns au avut tendința de a fi mai scăzute la pacienții care au primit anterior diferiți agenți biologici. Ratele de răspuns au fost scăzute la cei cu greutate corporală mai mare, deși efectul tratamentului a rămas semnificativ comparativ cu placebo în toate subgrupurile. În practică, probabilitatea de a atinge un răspuns poate fi influențată de greutatea corporală a pacientului.

Există dovezi limitate directe care compară ixekizumab cu medicamentele biologice acceptate pentru utilizare în NHS Scoția. Compania a prezentat o meta-analiză în rețeaua (*network meta-analysis*, NMA) bayeseană a 36 studii utilizând efecte aleatorii, comparând ixekizumab cu adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab și ustekinumab pentru pacienți cu psoriazis moderat, sever sau foarte sever.

Ratele de răspuns PASI au fost utilizate deoarece acestea au fost raportate în mod consecvent în cadrul studiilor:

- Scorul PASI 50 definit ca o îmbunătățire de cel puțin 50% a scorului PASI de la momentul inițial
- Scorul PASI 75 definit ca o îmbunătățire de cel puțin 75% a scorului PASI de la momentul inițial
- Scorul PASI 90 definit ca o îmbunătățire de cel puțin 90% a scorului PASI de la momentul inițial
- Scorul PASI 100 definit ca rezoluție completă a bolii.

Ixekizumab 80 mg la fiecare două săptămâni a avut cea mai mare probabilitate de a fi clasificat ca cel mai bun tratament pentru toate obiectivele. Intervalele de încredere în jurul probabilității absolute de atingere a răspunsului evaluat prin scorul PASI 75 pentru ixekizumab, secukinumab, infliximab și ustekinumab 90 mg (nu schema de administrare aprobată) s-au suprapus.

Limitările NMA includ: nu au fost comparate datelor de siguranță și calitatea vieții corelată stării de sănătate, nu a fost posibilă furnizarea unei analize a scenariului care să corespundă poziției propuse și a existat o heterogenitate în momentele evaluării răspunsului PASI și în caracteristicile inițiale ale studiilor, inclusiv durata psoriazisului, scorul PASI și utilizarea anterioară a medicamentelor biologice.

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat că ixekizumab reprezintă un progres terapeutic datorită mecanismului său de acțiune. Aceștia au considerat că ixekizumab poate oferi o altă opțiune de tratament pentru pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever care poate funcționa mai rapid decât alte terapii biologice disponibile. Profilul său de reacții adverse este caracteristic medicamentelor din clasa imunomodulatoarelor și este acceptabil. Odată ce doza de întreținere este stabilită, ixekizumab este administrat la fiecare patru săptămâni prin injectare s.c., fapt care poate fi mai convenabil pentru pacienți decât alte terapii biologice, care sunt administrate la intervale mai scurte, cum ar fi etanercept(o dată sau de două ori pe săptămână prin injectare s.c.) și adalimumab(la fiecare două săptămâni prin injectare s.c.) sau pe cale intravenoasă, cum ar fi infliximab(la fiecare opt săptămâni prin perfuzie i.v.). Are un interval de administrare similar cu secukinumab și un interval mai scurt de administrare decât ustekinumab(la fiecare 12 săptămâni prin injectare s.c.).

Rezumat al dovezilor comparative de farmacoeconomie

Compania care a depus documentaţia a furnizat o analiză cost-utilitate comparând o secvență de ixekizumab, ustekinumab 90 mg, infliximab și terapia optimă uzuală (*best supportive care*, BSC) cu 7 alte secvențe care implică următoarele medicamente: adalimumab, apremilast, etanercept, infliximab, ustekinumab și secukinumab. S-a considerat că toți pacienții au psoriasis în plăci moderat până la sever, nu au răspuns la tratamente sistemice anterioare și sunt eligibili pentru tratament cu un medicament biologic.

A fost folosit un model de tranziție MARKOV, cu cicluri lunare. Modelul a avut cinci statusuri referitoare la sănătate legate de răspunsul PASI, patru statusuri referitoare la sănătate asociate cu tratamentul și a fost aplicat pe întreaga durată a vieții.

Pacienții au fost introduși în model în perioada de inducție, la sfârșitul căruia li s-a atribuit un status PASI,
pe baza răspunsului PASI. Pacienții care au atins un răspuns PASI 75 sau mai mult au continuat tratamentul în perioada cu doză de întreținere; în caz contrar, au primit următoarea linie de tratament. S-a presupus că ratele de răspuns observate în perioada de întreținere s-au menţinut pe perioada în care pacientul a continuat să urmeze tratamentul. O rată anuală de întrerupere a tratamentului de 20% a fost aplicată perioadei de întreținere. După trei tratamente active, pacienții au primit terapia optimă uzuală BSC. S-a admis posibilitatea decesului indiferent de status.

În absența studiilor comparative directe ale ixekizumab cu alţi comparatori decât etanercept și placebo, compania a realizat o NMA după cum s-a menționat mai sus. Terapia optimă uzuală BSC a fost modelată utilizând rezultatele unui studiu observaţional retrospectiv la 76 pacienți efectuat într-un spital universitar londonez pe un interval de 12 luni înainte de începerea terapiei biologice. Coeficienții de utilitate au fost derivați din răspunsurile la un chestionar EQ-5D-5L provenite din 3 studii pivot și evaluat utilizând un set de valori specific Angliei. Acestea au variat în funcție de răspunsul PASI. Nu au fost incluse costuri sau reduceri de utilitate pentru evenimentele adverse.

O schemă de acces al pacienților (*Patient Access Scheme*, PAS) a fost depusă de către companie și evaluată de către Grupul de evaluare a schemei de acces al pacienților (*Patient Access Scheme Assessment Group*, PASAG) ca fiind acceptabilă pentru implementarea în NHS Scoția. În cadrul PAS, a fost oferită o reducere în ceea ce priveşte preţul de listă al medicamentului.

Rapoartele incrementale cost-eficacitate (*Incremental cost effectiveness ratios,* ICERs) au fost prezentate pentru o analiză completă incrementală și analize directe pe perechi de date pentru fiecare comparator față de ixekizumab. În analiza completă incrementală, secvența ixekizumab, utilizând prețul PAS, a prezentat un ICER de 41,921 lire sterline pe ani de viață ajustați pentru calitate (*quality-adjusted life year,* QUALY) comparativ cu cea mai ieftină schemă de tratament (apremilast, ustekinumab, infliximab, BSC). Factorul de cost principal a fost costul ixekizumab.

Rezultate provenite din analize de sensibilitate care au eliminat doi comparatori considerați nerelevanți de către experţi clinicieni SMC (aceia cu infliximab și apremilast ca linia întâi de tratament) sub analiza completă incrementală au redus ICER pentru ixekizumab la 33,825 lire sterline cu PAS. Cel mai ieftin tratament în această opțiune a început cu etanercept ca terapie de linia întâi.

Analizele de sensibilitate deterministe au arătat comparațiile directe pe perechi de date ICER ca fiind sensibile la costul ixekizumab, rata anuală de întrerupere cu terapii biologice și rata PASI 75 a primului tratament în secvența comparatoare. Analiza scenariului a fost furnizată unde ixekizumab a fost utilizat ca terapie biologică de a doua linie (prima linie de tratament adalimumab și a treia linie de

infliximab) utilizând ratele de răspuns derivate în fiecare caz NMA. Secvența ixekizumab, utilizând prețul PAS, a prezentat un ICER de 38,937 lire sterline comparativ cu schema de tratament cea mai ieftină (adalimumab, apremilast, infliximab, BSC).

Deși au existat unele deficiențe cu NMA ce stau la baza analizei cost-utilitate și unele preocupări care stau la baza datelor clinice generalizate la populația scoțiană care nu a răspuns la terapiile sistemice anterioare, principala problemă a fost legată de reprezentativitatea secvențelor de tratament care au fost modelate.

Punctul de vedere al experților sugerează că ixekizumab poate fi utilizat ca o alternativă la secukinumab care, de asemenea ține IL- 17A, și, prin urmare, o analiză de minimizare a costurilor a fost o abordare relevantă de luat în considerare. La cerere, compania care a depus documentul a furnizat o analiză de minimizare a costurilor față de secukinumab și alte medicamente comparatoare. Utilizând un orizont de timp de 5 ani, rezultatele fără PAS au indicat că ixekizumab nu a minimizat costurile comparativ cu secukinumab sau alte medicamente. Cu toate acestea, cu PAS, ixekizumab a devenit o opțiune cost-eficace de tratament, modelul economic fiind demonstrat.

Comparatorii relevanți pentru ixekizumab în practica clinică din Scoția : etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab și infliximab.

2.4. IQWIG

Medicamentul Ixekizumab a fost evaluat de autoritățile competente din Germania [6].

Comitetul federal comun (G-BA) a însărcinat IQWiG cu evaluarea beneficiilor substanţei active Ixekizumab potrivit art. 35a din Codul social, cartea V. Evaluarea a avut loc în baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică (pU). Dosarul a fost transmis IQWiG în data de 27.02.2017.

Autoritățile germane au evaluat Ixekizumab în comparaţie cu terapia comparativă adecvată pentru pacienţii adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Au fost analizate două situații:

A) pacienţi adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt <u>eligibili pentru terapie sistemică</u> şi/sau fototerapie, pentru care, terapia comparativă adecvată este reprezentată de acid fumaric, ciclosporină, metotrexat sau fototerapie (balneo-fototerapie, PUVA oral, NB-UVB),
B) pacienţi adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au <u>răspuns insuficient la alte terapii sistemice</u>, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau PUVA (psoralen plus terapia cu lumină ultravioletă A) sau în cazul cărora există o contraindicaţie sau intoleranţă la astfel de terapii, pentru care comparatorii relevanți sunt adalimumab, infliximab sau ustekinumab.

A) Pacienţi adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt <u>eligibili pentru terapie sistemică</u>

G-BA a stabilit acidul fumaric, ciclosporina, metotrexatul sau fototerapia (baleno-fototerapie psoralen plus terapie cu lumină ultravioletă A [PUVA], lumină ultravioletă B cu bandă îngustă [NB-UVB]) drept terapii comparative adecvate. Compania farmaceutică a respectat aceste indicaţii şi a ales acidul fumaric şi metotrexatul.

<u>Rezultate</u>

Pentru pacienţii cu psoriazis în plăci care sunt eligibili pentru o terapie sistemică, compania farmaceutică prezintă studiul RHBZ. În principiu, acest studiu este potrivit pentru prima situație; totuşi,

rezultatele prezentate de compania farmaceutică, bazate pe analiza întregii populaţii, nu pot fi folosite pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale substanţei ixekizumab.

Studiul RHBZ este un RCT în care sunt incluşi pacienţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care nu au efectuat nicio terapie sistemică înainte, cu excepţia fototerapiei. Studiul are un design deschis cu 3 braţe. În braţul de intervenţie pacienţii au primit ixekizumab, iar în ambele braţe de control au primit fie metotrexat, fie acid fumaric. Faza randomizată a studiului a durat 24 săptămâni.

În studiul RHBZ 40% din pacienţi au primit fototerapie înainte de a fi incluşi în studiu. 14% din pacienţi au urmat tratament PUVA şi 22%, UVB. În cazul a 6% din pacienţi nu este clar ce tip de fototerapie au făcut.

Fototerapia este una dintre terapiile sistemice, astfel încât o mare parte dintre pacienţii care au participat la studiu au fost supuşi înainte unei terapii sistemice. Totuşi, pentru prezenta evaluarea a beneficiilor, se presupune că pacienţii relevanţi în situaţia A nu au fost încă supuşi unei terapii sistemice.

Această estimare se reflectă şi în considerentele G-BA cu privire la secukinumab. Indicaţiile, şi terapiile comparative adecvate ale prezentei evaluări a beneficiilor corespund celor pentru substanţa activă secukinumab. Potrivit considerentelor G-BA cu privire la secukinumab, domeniul de aplicare pentru situaţia A cuprinde pacienţi care sunt eligibili pentru o terapie sistemică, dar care nu au primit niciodată un astfel de tratament. Terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA este reprezentată de fototerapie, precum şi alte terapii sistemice drept opţiuni echivalente în cazul pacienţilor pentru care o terapie locală nu este suficientă. Acest lucru este în conformitate cu recomandările din Orientarea S3 din Germania, care menţionează fototerapia drept opţiune terapeutică echivalentă cu terapiile sistemice convenţionale.

În ceea ce priveşte pacienţii din braţul metotrexat este de reţinut faptul că metotrexat este autorizat doar pentru pacienţii cu formele cele mai severe de psoriazis în plăci. În studiul RHBZ au fost incluşi doar pacienţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Din datele prezentate de compania farmaceutică nu rezultă că metotrexat este un tratament adecvat în sensul autorizaţiei pentru toţi pacienţii.

Pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale substanţei ixekizumab în cazul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever eligibili pentru o terapie sistemică şi/sau fototerapie nu există date utilizabile. Astfel nu este dovedit un beneficiu suplimentar pentru ixekizumab faţă de terapia comparativă adecvată.

B) Pacienţi adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au răspuns insuficient la alte terapii sistemice

Compania farmaceutică a ales ustekinumab, medicament care respectă indicaţiile G-BA.

Pentru determinarea beneficiilor suplimentare au fost realizate studii randomizate controlate (RCT) cu o durată de 24 de săptămâni, descries anterior.

Rezultate

În vederea evaluării beneficiului therapeutic a fost analizat studiul clinic IXORAS, considerat relevant.

Studiul IXORAS este un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupe paralele, realizat în 51 de centre de studiu din întreaga lume. Studiul compară ixekizumab cu ustekinumab pentru pacienţii cu psoriazi în plăci moderat până la sever, în cazul cărora s-a constatat o ineficienţă a tratamentului, o contraindicaţie

sau o intoleranţă la cel puţin o terapie sistemică (inclusiv metotrexat, ciclosporină, fototerapie). Drept criteriu de includere pentru gradul de severitate al afecţiunii a fost stabilit un index PASI (indexul de severitate al ariei cu psoriazis) ≥ 10.

În total, au fost randomizaţi 302 pacienţi, dintre care 136 au primit un tratament cu ixeizumab, iar 166 un tratament cu ustekinumab. Randomizarea a fost realizată stratificat, în funcţie de factorii greutate corporală (≤ 100 kg vs. > 100 kg) şi centru de studiu.

Tratamentul a corespuns indicaţiilor din prospect.

Obiectivul principal al studiului: determinarea numărului de pacienţi al căror scor PASI s-a redus cu 90% de la valoarea de referinţă până în săptămâna 12 (PASI 90).

Obiective secundare:

- remisia (PASI 100),
- simptome,
- calitatea vieţii în materie de sănătate
- efecte secundare până în săptămâna 12.

Studiul este în curs de desfăşurare, iar prezenta evaluarea se bazează pe rezultatele unei analize intermediare planificate în săptămâna 24.

Potenţialul de denaturare este scăzut pentru toate obieectivele (endpointuri), pentru care există date disponibile. În cee ace privește absenţa simptomelor pe faţă, gât, zona genitală şi unghii nu există date utilizabile.

Mortalitate totală

Până în săptămâna de tratament 24 nu s-a înregistrat niciun deces în studiul IXORAS. Nu rezultă niciun semn de beneficii suplimentare ale terapiei ixekizumab faţă de ustekinumab. Astfel nu este dovedit niciun beneficiu suplimentar.

Morbiditate

Remisie (PASI 100)

Există o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic în favoarea ixekizumabului. Astfel, există un indiciu de beneficiu suplimentar al substanţei ixekizumab faţă de ustekinumab.

Calitatea vieţii în materie de sănătate

Indexul dermatologic de calitate a vieţii (DLQI [0 sau 1])

În ceea priveşte numărul de pacienţi care au atins un scor DLQI de 0 sau 1 până în săptămâna 24, există o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic în favoarea substanţei ixekizumab comparativ cu ustekinumab. Astfel, există un indiciu de beneficiu suplimentar al substanţei ixekizumab faţă de ustekinumab.

Efecte secundare

Referitor la întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse sau infecţii şi boli parazitare (cuprinse în clasificarea MedDRA pe organe şi sisteme - System Organ Class [SOC]), nu există nicio diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupe de tratament. Astfel, nu există niciun indiciu cu privire la un prejudiciu mai mare sau mai mic provocat de ixekizumab. Nu este dovedit nici un prejudiciu.

Afecţiuni generale şi disconfort în locul administrării tratamentului

Există o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic în defavoarea ixekizumab. Astfel, există un indiciu de prejudiciu mai mare al substanţei ixekizumab faţă de ustekinumab.

Alte rezultate

Nu există date disponibile pentru criteriile: absenţa simptomelor pe faţă, gât, zona genitală şi unghii. Pentru toate celelalte simptome relevante pentru pacienţi, mâncărimi, durerea pielii, stare de sănătate (cuprinse în Chestionarul european privind calitatea vieţii cu 5 dimensiuni / European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]) şi calitatea vieţii în materie de sănătate (cuprinsă în Chestionarul scurt privind sănătatea cu 36 de întrebări / 36-Item Short Form Health Survey [SF-36]), nu există nicio diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic sau relevantă între cele două grupele de tratament.

Deci nu există un indiciu de beneficiu suplimentar pentru ixekizumab.

Tabelul 20: Ixekizumab – Probabilitatea şi măsura beneficiilor suplimentare

CAZ	Indicaţie	Terapie comparativă adecvată	Beneficii terapeutice suplimentare
A	pacienţi adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt eligibili pentru terapie sistemică şi/sau fototerapie	Acid fumaric sau ciclosporină sau metotrexat sau fototerapie (balneo-fototerapie,PUVA oral, NB-UVB)	Nu s-au dovedit beneficii suplimentare
B	pacienţi adulţi cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt doar insuficient rezistenţi la alte terapii sistemice, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau PUVA (psoralen plus terapia cu lumina A ultravioletă) sau în cazul cărora există o contraindicaţie sau intoleranţă la astfel de terapii	Adalimumab sau infliximab sau ustekinumab	Indiciu de beneficii suplimentare reduse

Procedura luării unei decizii cu privire la beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiQ. G-BA decide cu privire la beneficiile suplimentare.

2.5. GBA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul oficial o rezoluție pentru medicamentul ixekizumab.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Bendamustinum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Ghidul European S3 pentru tratamentul sistemic în psoriasis, actualizat în anul 2015, editat de Societatea Europeană de Dermatologie, Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie și Consiliul Internațional pentru Psoriazis [7] recomandă pentru tratamentul psoriazisului cronic sever:

- terapia sistemică convențională

- acitretinum este recomandat de experți, în doze mici (20-30mg) zilnic; dacă tratamentul se dovedește eficient doza poate fi crescută peste 30mg (conform practicii clinice),
- ciclosporinum este recomandată ca tratament de inducție pe termen scurt; poate fi administrată o perioadă mai îndelungată dar numai la anumiți pacienți dacă durata este < 2 ani; pentru un tratament îndelungat se impune acordul unui nefrolog; doza de inițiere este 2,5mg/kg corp până la 4 săptămâni; doza poate fi crescută până la 5mg/kg corp/zi,
- esteri ai acidului fumaric sunt recomandați în tratamentul de inducție, pe termen lung fiind permisă o creștere treptată a dozei,
- metotrexatum este recomandat în terapia de inducție și poate fi utilizat pe termen lung, fiind administrat oral sau subcutanat; doza de inițiere este 15mg/săptămână dar poate varia de la 5 la 25mg/săptămână,

❖ terapia biologică, de linia a doua (administrată doar dacă fototerapia și agenții convenționali sistemici sunt inadecvați, contraindicați sau prezintă intoleranță)

- adalimumab poate fi utilizat timp îndelungat, se începe cu o doză de 80mg în prima săptămână și se continua cu 40mg la 2 săptămâni,
- etanerceptum este folosit în doze de 50 mg x 1 sau x 2/săptămână ca tratament de inducție și de menținere, pe termen lung,
- infliximabum 5mg/kg corp este medicație de inducție și poate fi utilizată pe termen lung, la fiecare 8 săptămâni de tratament,
- ustekinumabum este recomandat pentru tratamentul de inducție și pe termen lung în doze de 45 mg la pacienții cu masa corporală ≤ 100 kg și 90mg la cei de peste 100 kg.

În ghidul american pentru tratamentul și managementul psoriazisului actualizat în martie 2016 [8] se prevăd următoarele:

- în managementul psoriazisului se folosesc medicamente topice sau sistemice, fototerapia dar se recomandă și utilizarea unor metode pentru reducerea stresului, climatoterapie și adjuvanți, cum ar fi agenți de hidratare, acid salicilic keratolitice (uree),
- metotrexatul poate fi utilizat atât timp cât se dovedește eficient și este bine tolerat,
- ciclosporina este folosită intermitent pentru inducerea unui răspuns clinic; unul sau mai multe cicluri pe o perioadă de 3-6 luni,
- tranziția de la terapia sistemică convențională la un agent biologic se poate face direct, prin suprapunere dacă este necesar pentru a nu reduce eficacitatea, sau după o pauză de tratament impusă din motive de siguranță,
- în cazul eșecului terapiei convenționale se recomandă trecerea la tratamentul cu medicamente biologice; se recomandă ca această tranziție să fie realizată fără să existe o perioadă de monitorizare în care pacientul să nu primească tratament, din considerente de eficacitate clinică.

În literatura de specialitate [9] terapiile biologice cu acțiune la țintă IL-23 și IL-17 recomandate pentru pacienții diagnosticați cu psoriazis în plăci, moderat până la sever sunt:

- terapii cu acțiune pe subunitatea P40 a IL-12 și IL-23
  - ✓ ustekinumab
  - ✓ briakinumab
- terapii cu acțiune pe subunitatea P19 a IL-23

- ✓ tildrakizumab
- ✓ BI-655066 (anticorp monoclonal)
- ✓ guselkumab

♦ terapii cu acțiune asupra IL-17
- ✓ secukinumab
- ✓ **ixekizumab**

♦ terapii cu acțiune asupra IL-17RA
- ✓ brodalumab.

Calculul costului terapiei cu DCI Ixekizumabum

Solicitantul a propus trei comparatori în vederea calculului costului terapiei: adalimumabum, etanerceptum și infliximabum. Aceste medicamente îndeplinesc condițiile necesare pentru a fi considerate comparatori relevanți conform OMS 861/2016 actualizat, în vigoare.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea martie 2017.

DCI Ixekizumabum (DC Talz)

Talz 80 mg (Eli Lilly Nederland B.V., Olanda) este comercializat în cutie x 1 stilou injector care are preţul cu amănuntul maximal cu TVA 4019.95 lei.

Conform RCP, pentru tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 160 mg, administrată prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg), în săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în săptămânile 2,4,6,8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Costul anual al terapiei cu Talz 80 mg este de **72 359.10 lei** (4019.95 x2 + 4019.95x6 + 4019.95 x 8=4019.95 x18 săptămâni/an)

Comparatori:

Adalimumab (DC Humira)

Humira 40 mg (Abbvie Limited, Marea Britanie) este comercializat în cutie cu două blistere x l seringă preumplută x 0.8ml + 1 tampon, care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 3913,10 lei, ceea ce înseamnă un cost de 1956,55 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată cu Humira este de 80 mg, administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare 2 săptămâni, începând la o săptămână după doza iniţială. Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este 5**4.783,40 lei** (1956,55 lei PVA/doza x 28 doze).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că Talz generează cheltuieli cu 32% mai mari decât Humira și determină un **impact bugetar pozitiv,** faţă de acest comparator.

Etanerceptum (DC Enbrel)

Enbrel 25 mg (Pfizer Limited, Marea Britanie) este comercializat în cutie x 4 seringi preumplute + 4 tampoane cu alcool medicinal, având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 1985,11 lei, ceea ce înseamnă un cost de 496,28 lei/UT.

Enbrel 50 mg este comercializat atât sub formă de seringă preumplută, cât şi stilou injector, forma de ambalare fiind identică: cutie x 4 seringi preumplute/stilou injector + 4 tampoane cu alcool medicinal, având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 3903,12 lei, ceea ce înseamnă un cost de 975,78 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni.

Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi.

Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână, sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Costuri tratament Enbrel:

1. Pentru administrarea săptămânală a două doze de 25 mg, timp de 24 săptămâni, avem un cost de **23.821,44 lei** (496,28 lei/UT x 2 x 24). În situaţia în care tratamentul ar fi de 52 săptămâni, costul anual este **51.613,12 lei** (496,28 lei/UT x 2 x 52).
   Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că *DCI Ixekizumab* generează cheltuieli cu 83% mai mari decât *Enbrel 25 mg,* având deci impact bugetar pozitiv faţă de acest comparator.

2. Pentru administrarea săptămânală a unei singure doze de 50 mg, timp de 24 săptămâni, avem un cost de **23.418,72 lei** (975,78 lei/UT x 24). În situaţia în care tratamentul ar fi de 52 săptămâni, costul anual este **50.740,56 lei** (975,78 lei/UT x 52).
   Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că *DCI Ixekizumab* generează cheltuieli cu 86% mai mari decât *Enbrel 50 mg,* având deci impact bugetar pozitiv faţă de acest comparator.

3. Pentru administrarea săptămânală a două doze de 50 mg, timp de maximum 12 săptămâni, urmată de o doză săptămânală de 50 mg, timp de alte maxim 12 săptămâni (în total, 24 săptămâni de tratament), avem un cost de **35.128,08 lei** (975,78 lei/UT x 2 x 12 + 975,78 lei/UT x 12). În situaţia în care tratamentul ar fi de 52 săptămâni, avem un cost de **62.449,92 lei** (975,78 lei/UT x 2 x 12 + 975,78 lei/UT x 12 + 975,78 lei/UT x 28).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că Talz generează cheltuieli cu 15-40% mai mari decât Enbrel, având deci impact bugetar pozitiv faţă de acest comparator.

INFLIXIMABUM (DC REMICADE)

Remicade 100 mg **(Janssen Biologics BV, Olanda)** este comercializat în cutie x 3 flacoane din sticlă conţinând pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 6485,49 lei, ceea ce înseamnă un cost de 2161,83 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu Remicade.

Costul anual al terapiei cu *Remicade (100 mg)* este de **69.242,56 lei** [(2163,83 lei PVA/UT x 4 UT x 3 doze (aferente primelor 7 săptămâni) + 2163,83 lei PVA/UT x 4 UT x 5 doze (aferente ciclurilor la 8 săptămâni)].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că Talz generează cheltuieli cu 4,59% mai mari decât Remicade și produce un **impact bugetar neutru** faţă de acest comparator.

INFLIXIMABUM (DC INFLECTRA)

Inflectra 100 mg **(Hospira UK Limited, Marea Britanie)** este comercializat în cutie x 3 flacoane din sticlă conţinând pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 4561,07 lei, ceea ce înseamnă un cost de 1520,36 lei/UT. De asemenea, medicamentul este comercializat în cutie x 1 flacon din sticlă conţinând pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 1567,59 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu Inflectra.

Costul anual al terapiei cu Inflectra (100 mg) este de **48.651,52 lei** [(1520,36 lei PVA/UT x 4 UT x 3 doze (aferente primelor 7 săptămâni) + 1520,36 lei PVA/UT x 4 UT x 5 doze (aferente ciclurilor la 8 săptămâni)].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că *DCI Ixekizumab* generează cheltuieli cu 49% mai mari decât Inflectra, având deci **impact bugetar pozitiv** faţă de acest comparator.

Pentru varianta în care se administrează o doză (4 UT) formată din cutia cu 3 flacoane şi cutia cu 1 flacon avem un cost anual de **49.029,36 lei** [(1520,36 lei x 3 + 1567,59 lei) x 3 doze (aferente primelor 7 săptămâni) + (1520,36 lei x 3 + 1567,59 lei) x 5 doze (aferente ciclurilor la 8 săptămâni)].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că *DCI Ixekizumab* generează cheltuieli cu 47% mai mari decât Inflectra, având deci **impact bugetar pozitiv** faţă de acest comparator.

INFLIXIMABUM (DC REMSIMA)

Remsima 100 mg **(Celltrion Healthcare Hungary KFT, Ungaria)** este comercializat în cutie x 1 flacon din sticlă conţinând pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 1593.04 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu *Remsima*.

Costul anual al terapiei cu Remsima (100 mg) este de **50.977,28 lei** [(1593,04 lei PVA/UT x 4 UT x 3 doze (aferente primelor 7 săptămâni) + 1593,04 lei PVA/UT x 4 UT x 5 doze (aferente ciclurilor la 8 săptămâni)].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeaşi perioadă (1 an), se constată că *DCI Ixekizumab* generează cheltuieli cu 41.8% mai mari decât Remsima, având deci **impact bugetar pozitiv** faţă de acest comparator.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	**45**
1.2. NICE/SMC – recomandare fără restricții comparativ cu RCP	15	
1.3. IQWIG/GBA- există raport de evaluare publicat	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	**25**
3. Costurile terapiei comparativ cu infliximab (Remicade)	15	**15**
TOTAL PUNCTAJ	**85 puncte**	

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Ixekinumabum întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în Lista *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, pentru indicația ***tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică***.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ixekinumabum, indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la pacienții eligibili pentru terapie sistemică.

8. PRECIZĂRI DETM

Menționăm că solicitantul, compania Eli Llily Nederland B.V- Olanda, reprezentanța din România, a precizat că **nu dorește angajarea într-un mecanism cost-volum**.

9. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut;
2. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/;

3. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Taltz 80 mg solution injectable en stylo pré-rempli, Taltz 80 mg solution injectable en seringue pré-rempli,* Avis CT 15479 du 5 Octobre 2016;
4. National Institute for Health and Care Excellence, *Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriazis*, Technology appraisal guidance, TA 442 published 26 April 2017;
5. Scottish Medicines Consortium, *State of Advice, Ixekizumab 80 mg solution for injection*, 1223/10 March 2017;
6. Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, *Ixekizumab (Plaque Psoriazis)* Benefit Assessment in acordance with 35a SGB V) German Social Code, Book Five), Report Assesssment A17-07, version 1/30.05.2017.
7. Nast A. et al., *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC*, August 26, 2016;
8. Meffert J., *Psoriazis Treatment and Management*, Medscape, March 25th 2016, http://emedicine.medscape.com/article/1943419-treatment;
9. Campa M, *A review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis*, Dermatol Ther (Heidelb), 2016:6:1-12.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu