

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

AQUIPTA 10 mg, 60 mg tabletės

(Atogepantum)

STV 161

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AbbVie“
1.2	Registracijos data (EVA)	2023 rugpjūčio 14 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą? <i>Jei taip, nurodykite įrašymo datą ir numerį</i>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	AQUIPTA skirtas migrenos profilaktikai suaugusiesiems, kuriems būna bent 4 migrenos dienos per mėnesį. G43
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skiriamas migrenos profilaktikai suaugusiesiems, kuriems bent 4 dienas per mėnesį pasireiškia

		migrenos skausmai. Pirmą kartą skiria ir išrašo gydytojas neurologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 rugpjūčio 30 d.	CADTH rekomenduoja kompensuoti atogepantą epizodinės migrenos prevencijai suaugusiems pacientams, jeigu pacientas atitinka šias sąlygas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Atogepanto skyrimas turi būti grindžiamas tais pačiais kriterijais kaip kitų su kalcitonino genu susijusio peptido (KGSP) inhibitorių skyrimas suaugusiems pacientams, sergantiems epizodine migrena. 	

		2. Atogepantas neturėtų būti kompensuojamas skiriant su kitais KGSP inhibitoriais epizodinės migrenos prevencijai.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Migrena yra ilgalaikė varginanti neurologinė liga, kuriai būdingi pasikartojantys pirminiai, vidutinio sunkumo ar sunkaus galvos skausmo epizodai, kartais lydimi vėmimo, fotofobijos ar fonofobijos, nerimo ir depresijos. Lietuvoje, remiantis vyresnių kaip 18 metų amžiaus žmonių populiacija, galima apskaičiuoti, kad su migrena gyvena apie 400 tūkst. Maždaug 42 % jų liga yra diagnozuota ir 25 % skiriamas profilaktinis gydymas. Kadangi migrena dažniausiai vargina produktyviausiu žmogaus amžiaus laikotarpiu, ji lemia reikšmingą produktyvumo netekimą.

Priepuolių profilaktikai šiuo metu Lietuvoje yra kompensuojami CGRP (angl. Calcitonin gene-related peptide) antagonistai fremanezumabas ir erenumabas, kurie yra vartojami poodinėmis injekcijomis kas 1-3 mėnesius. Abu šie vaistiniai preparatai yra tinkami palyginamieji vaistiniai preparatai.

Atogepantas yra selektyvus CGRP receptoriaus antagonistas, kuris blokuoja CGRP jungimąsi prie receptoriaus ir antagonizuoja CGRP receptoriaus funkciją. Atogepanto vaistinė forma yra tabletės, jis vartojamas vieną kartą per dieną.

Tiesioginis palyginimas

Tiesioginiame palyginime pateiktas daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas ADVANCE, skirtas įvertinti atogepanto efektyvumą peroraliniam epizodinės migrenos gydymui. Tyrimo trukmė 20 savaičių. Tyrime vertintos 10 mg, 30 mg ir 60 mg atogepanto dozės. Pagrindinė vertinamoji baigtis: visose atogepanto grupėse vidutinio MMD skaičiaus pokytis nuo pradinio per 12 tyrimo savaičių buvo statistiškai reikšmingai didesnis (10 mg -1,21; 30 mg -1,38; 60 mg -1,72; $p < 0,0001$). Visose antrinėse vertinamosiose baigtys atogepantas buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo: vidutinių galvos skausmo dienų pokytis, MMD skaičiaus sumažėjimas sumažėjo lyginant su pradiniu, vidutinis dienų, kai buvo vartojami medikamentai priepuolio gydymui (analgetikai ir kt.), skaičius, kasdienis funkcionavimas pagal MSQ ir AIM-D skales, fizinė negalia pagal AIM-D skalę. Tyrimas ADVANCE buvo tęsiamas kaip atviros fazės tyrimas dar 40 savaičių, teigiamas efektas stebėtas kontroliuojamoje fazėje išliko visą tęstinio tyrimo laiką. Kitas pateiktas tyrimas ELEVATE - daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, tyrimo populiaciją sudarė epizodinės migrenos pacientai, kuriems anksčiau buvo neveiksmingi 2-4 nespecifiniai peroraliniai migrenos prevenciniai preparatai. Tyrimo trukmė buvo 20 savaičių, vertinta 60 mg atogepanto dozė. Pagrindinė vertinamoji baigtis: vidutinio MMD skaičiaus pokytis nuo pradinio 12 tyrimo savaitę atogepanto grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis, lyginant su placebo (-4,20 vs -1,85, $p < 0,001$). Visose antrinėse vertinamosiose baigtys atogepantas buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo: vidutinis 3 mėnesių MMD skaičiaus sumažėjimas $\geq 50\%$, vidutinių galvos skausmo dienų skaičiaus sumažėjimas nuo pradinio, vidutinis dienų, kai buvo vartojami medikamentai priepuolio gydymui (analgetikai ir kt.), skaičius, gyvenimo kokybė kasdinių veiklų ir fizinės negalios atžvilgiu, vertinant pagal MSQ ir AIM-D, gyvenimo kokybė pagal HIT-6 skalę. Atogepanto pranašumas išliko statistiškai reikšmingas ir atskiruose pogrupiuose (≥ 2 neefektyvūs profilaktiniai preparatai, ≥ 3 neefektyvūs profilaktiniai preparatai, ≥ 2 neefektyvūs profilaktiniai preparatai pacientams, kurie turi didelio dažnio epizodinę migreną ir ≥ 3 neefektyvūs profilaktiniai preparatai pacientams, kurie turi didelio dažnio epizodinę migreną. Pateiktame identiško dizaino PROGRESS klinikiniam tyrimo vertintas atogepanto efektyvumas peroraliniam lėtinės migrenos gydymui. Tyrimo trukmė buvo 20 savaičių, vertintos 30 mg ir 60 mg atogepanto dozės. Pagrindinė vertinamoji baigtis: vidutinio MMD skaičiaus pokytis nuo pradinio 12 tyrimo savaitę atogepanto 30 mg ir 60 mg grupėse buvo statistiškai reikšmingai didesnis, lyginant su placebo (-7,00 ir -7,19 vs -4,65, $p = 0,0001$ ir $p = 0,0024$, atitinkamai). Visose antrinėse vertinamosiose baigtys atogepantas buvo

pranašesnis už placebo: vidutinio 3 mėnesių MMD skaičius sumažėjimas $\geq 50\%$, vidutinių galvos skausmo dienų skaičiaus sumažėjimas nuo pradinio, vidutinis dienų, kai buvo vartojami medikamentai priepuolio gydymui (analgetikai ir kt.), skaičius, gyvenimo kokybė, vertinant pagal MSQ ir HIT-6 skales.

Netiesioginis palyginimas

Nesant tinkamo tiesioginio palyginimo su palyginamaisiais preparatais, atlikta netiesioginė palyginamoji atogepanto analizė su šiais preparatais: rimegepantas 75 mg, erenumabas 140 mg, galkanezumabas 120 mg, fremanezumabas 225 mg, fremanezumabas 675 mg, onabotulinotoksinas A, bendras palyginamasis buvo placebo. Bendra EM NPA įtrauktų klinikinių tyrimų imtis 8687 pacientai. Bendra LM NPA įtrauktų klinikinių tyrimų imtis 6201 pacientas. EM NPA nustatyta, kad atogepanto populiacijoje MMD sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei galkanezumabo 120 mg grupėje. Atogepanto grupėje statistiškai reikšmingai didesnei daliai pacientų MMD sumažėjo $\geq 50\%$, lyginant su rimegepanto populiacija. NPA kitų nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vertinamųjų baigčių atogepanto atžvilgiu. Atlikta pogrupių analizė pacientams, kuriems ≥ 2 ankstesni prevencinio gydymo preparatai buvo neveiksmingi. Atogepanto populiacijoje MMD sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei erenumabo 70 mg grupėje. Kitų vertinamųjų baigčių atžvilgiu statistiškai reikšmingų skirtumų tarp palyginamųjų preparatų nenustatyta. Lėtinės migrenos NPA nustatyta, kad nėra statistiškai reikšmingų skirtumų tarp atogepanto populiacijos ir kitų CGRP antagonistų. Atliktoje ≥ 2 ankstesnių neefektyvių prevencinio gydymo preparatų pogrupio analizėje nebuvo statistiškai reikšmingų skirtumų tarp atogepanto ir kitų CGRP antagonistų populiacijų.

Palyginamasis saugumas

Atogepanto saugumo rezultatai buvo aptarti EVA mokslinėje diskusijoje (EMA/CHMP/257716/2023), atogepantas vertinamas kaip turintis palankų saugumo profilį. Dauguma nepageidaujamų reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio intensyvumo, nesusiję su gydymu ir nereikalavo papildomo gydymo. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai (NR) buvo pykinimas, vidurių užkietėjimas, nuovargis. Mirčių registruota nebuvo. NPA saugumo analizėje atogepanto populiacijoje su tyrimu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kitų CGRP antagonistų tiek epizodinės, tiek lėtinės migrenos populiacijų palyginimuose.

Privalumai ir trūkumai

Jei vaistinis preparatas būtų įrašytas į kompensavimo sąrašus, gydymo šiuo vaistiniu preparatu taikymas klinikinėje praktikoje galėtų turėti privalumų ir trūkumų medicininėms paslaugoms ar pacientams.

Privalumai. Pacientams – didesnė migrenos prevencinio gydymo pasirinkimo galimybė, galimybė pasirinkti specifinį peroralinį preparatą, greito gydymo nutraukimo galimybė. Medicinos paslaugoms – greito gydymo nutraukimo galimybė esant medicininėms indikacijoms.

Trūkumai. Pacientams ir medicinos paslaugoms – esminių trūkumų nėra.

Apibendrinant paraiškoje pateiktus duomenis ir nesant tiesioginio palyginimo su palyginamaisiais vaistiniais preparatais, daroma išvada, kad atogepantas yra iš esmės nesiskiriančio palyginamojo efektyvumo nuo erenumabo ir fremanezumabo migrenos prevencijai. Atogepanto klinikinis veiksmingumas vertinamas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų mažinimo analizė, lyginant atogepanto kaštus su erenumabo ir fremanezumabo kaštais. Dėl analizės struktūros paprastumo, pilnas STV yra nerekomenduojamas, o

sprendimą dėl vaisto kompensavimo galima priimti remiantis VLK atliekamų įtakos PSDF biudžetui skaičiavimu.

Pateiktas Tarnybos atliktas analizės rezultato perskaičiavimas.

Perskaičiuojant analizės rezultata buvo koreguojamos šios prielaidos:

- Pateikiamas palyginimas atskirai su kiekvienu vaistu (erenumabu ir fremanezumabu), nekoreguojant analizės rezultato pagal parduodamų receptų skaičių. Atsižvelgiant į tai, jog išrašomų receptų skaičius yra panašus abiem palyginamiesiems (48,3 proc. ir 51,7 proc.), pateikiame analizės rezultata atogepanto kaštus lyginant atskirai su erenumabu ir fremanezumabu;
- Koreguojamas asmens sveikatos priežiūros paslaugų poreikis. Siekiant vienodumo su prieš tai atliktais vertinimais panašioms indikacijoms, taikoma prielaida, jog poodine injekcija vartojamus vaistus susileis pats pacientas, o paciento apmokymas įvyks pirmojo vizito – paskiriant vaistą – metu. Todėl tokiems vaistiniams preparatams netaikomi papildomi vaistų vartojimo kaštai;
- Siekiant vienodumo su jau atliktais vertinimais, taikoma 1 metų laiko perspektyva;
- Kaštai atnaujinti pagal 2024 m. I pusmečio duomenis.

Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai					
	<i>Atogepantas</i>	<i>Erenumabas</i>	<i>Fremanezumabas</i>	<i>Skirtumas (vs erenumabas)</i>	<i>Skirtumas (vs fremanezumabas)</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	***	***	***	***	***
Vaistų administravimo ir stebėsenos kaštai	***	***	***	***	***
Viso:	***	***	***	***	***

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat

	<input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, netaikant PGS <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, netaikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input checked="" type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, netaikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 6 skyrių), neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytois sąlygomis.

Papildomos pastabos ir pasiūlymai

Atsižvelgiant į nedidelį gydymo kaštų skirtumą, Tarnyba, vadovaudamasi Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu, siūlo kompensuoti vaistinį preparatą Aquipta su sąlyga, jog gydymo juo kaštai būtų mažesni už palyginamųjų gydymu (fremanezumabo ir erenumabo) kaštus – atitinkamai Aquipta kaina turi būti sumažinta maždaug *** procentais.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.
AQUIPTA skirtas migrenos profilaktikai suaugusiesiems, kuriems būna bent 4 migrenos dienos per mėnesį.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūloma nustatyti tokias pačias skyrimo sąlygas kaip migrenos profilaktikai skirtų kompensuojamųjų vaistų fremanezumabo ir erenumabo.