

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**

Saphnelo 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Anifrolumabas

Paraiškos numeris STV-123

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Astra Zeneca
1.2	Registracijos data	2022 m. vasario 14 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<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?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
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	Saphnelo yra skiriamas kaip papildomas gydymas suaugusiems pacientams, kuriems vidutinio sunkumo ar sunki sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) su teigiamu autoantikūnų mėginiu išlieka aktyvi, nepaisant standartinio gydymo. TLK-10 AM: M32

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas:	Tiesioginis - placebo (netinkamas) Netiesioginis – belimumambas (tinkamas)

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
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 2023-02-06	Gydymas anifrolumabu kompensuojamas, kai pacientams sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia SRV (SLEDAI-2K \geq 6 balai) geriamųjų \geq 10 mg/d kortikosteroidų dozės ar jo ekvivalentas kartu su standartiniu gydymu nepadedą pasiekti ligos aktyvumo sumažėjimo.	Nuspręsta kompensuoti pareiškėjui sumažinus kainą.

<p>Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023-06-14</p>	<p>Atliktas pirminis anifrolumabo STV. Rekomenduojama atlikti pilną STV dėl anifrolumabo klinikinio efektyvumo ir kaštų naudingumo.</p>	
--	--	---	--

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) yra lėtinė, įvairius organizmo audinius ir organų sistemas pažeidžianti autoimuninė liga. Tiksliai SRV priežastis nenustatyta, tačiau žinoma, jog patogenezėje dalyvauja hormoniniai, imunologiniai ir genetiniai veiksniai. Sergant SRV yra aktyvuojamos B ląstelės, gaminančios autoantikūnus, kurie formuoja imuninius kompleksus, pažeidžiančius vidaus organus. SRV dažniausiai diagnozuojama į 30-40 metų moterims, nors iki penktadalio atvejų SRV nustatoma jau vaikystėje. Europoje SRV paplitimas yra nuo 20 iki 150 atvejų 100 tūkst. gyventojų, kasmet diagnozuojama nuo 2 iki 4,7 naujų ligos atvejų 100 tūkst. gyventojų. Ligos eiga recidyvuojanti-remituojanti, galinti pasireikšti nuo lengvų iki gyvybei pavojingų simptomų. Tipiniai simptomai yra artritas, inkstų pažeidimas, odos bėrimas bei bendriniai nusiskundimai – karščiavimas ir nuovargis. Odos raudonoji vilkligė ir neuropsichiatrinė sisteminė raudonoji vilkligė gali pasireikšti kartu su SRV arba kaip izoliuoti susirgimai.

Lietuvoje SRV aktyvumas vertinamas pagal aktyvumo indeksą SLEDAI, laboratorinius ir instrumentinius tyrimus, uždegimo įvertinimą, organų pažeidimo dinamiką (C reaktyviojo baltymo, eritrocitų nusėdimo greičio, transaminazių rodikliai ir kita). Pagal SLEDAI balą, liga klasifikuojama į neaktyvią (SLEDAI 0 balų), nedidelio aktyvumo (SLEDAI 1-5 balai), vidutinio aktyvumo (6-10 balų), aktyvi liga nustatoma, kai pagal SLEDAI balą surenkama 11 ir daugiau balų. Gydomo tikslas yra pasiekti, kad ligos eiga būtų neaktyvi arba nedidelio aktyvumo. Medikamentinis gydymas skirstomas į simptominį, sindrominį ir specifinį gydymą imuninę sistemą veikiančiais vaistais (toliau – ISVV).

Pareiškėjai teikia anifrolumabą indikacija, kurioje nurodoma, jog vaistinis preparatas yra skirtas vidutinio sunkumo ar sunkia SRV sergantiems pacientams. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakyme „Dėl Sisteminės raudonosios vilkligės gydymo vaistais, kurių išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2017 m. rugsėjo 17 d. Nr. V-1090 nurodytas ligos aktyvumo vertinimas pagal SLEDAI skalę, tačiau nepateikti vidutinio sunkumo ir sunkios SRV apibrėžimai. Pareiškėjo buvo prašoma nurodyti, koks aktyvumo pagal SLEDAI skalę diapazonas atitinka vidutinio sunkumo bei sunkią SRV. Pareiškėjas kreipėsi į Lietuvos Reumatologų Asociaciją ir pateikė atsakymą, kuriuo patikslinta, jog „aktyvumas“ ir ligos „sunkumas“ yra sinonimai. Tarnyba atsakymą dėl ligos aktyvumo ir sunkumo apibrėžimų laiko tinkamu.

Šiuo metu Lietuvoje SRV gydymą reglamentuoja LR SAM 2017 m. rugsėjo 14 d patvirtintas „Sisteminės raudonosios vilkligės gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašas“. Remiantis šiuo aprašu, SRV pradedama gydyti hidrosklichlorokvinu arba gliukokortikosteroidais. Per 6 mėnesių laikotarpį nesant pagerėjimo arba esant paūmėjimui, gali būti keičiamas imunosupresinis preparatas (pvz. sintetiniai ISSV – azatioprinas, mikofenolato mofetilis, metotrekstas) ir (ar) skiriamas biologinis ISVV belimumabas arba rituksimabas. Pagal teikiamą indikaciją, anifrolumabas būtų skiriamas tai pačia indikacija kaip PSDF lėšomis apmokamas belimumabas todėl laikytina, kad tai yra Lietuvos klinikinėje praktikoje taikomas gydymo metodas ir yra tinkamas palyginamasis gydymas.

Tiesioginis palyginimas

Pareiškėjas tiesioginių palyginamųjų tyrimų paraiškos dalyje pateikė tiesioginio palyginimo atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą, 3 fazės klinikinį tyrimą TULIP 2. Tyrime vertintas anifrolumabo 300 mg efektyvumas gydant suaugusius pacientus sergančius stabilia vidutinio aktyvumo arba aktyvia SRV. Tyrimą sudarė 4 sav. trukmės įtraukimo periodas ir 52 sav.

gydymo anifrolumabu arba placebo periodas. Medikamentai skirti kas 4 savaites. Placebo grupę sudarė 182, anifrolumabo 300 mg – 180 pacientų. Pagrindiniai demografiniai rodikliai tarp pacientų grupių buvo pasiskirstę panašiai.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BICLA atsakas 52 savaitę, kurią pasiekė 16,3 proc. daugiau pacientų gydytų anifrolumabu 300 mg nei placebo (47,8 proc. ir 31,5 proc. atitinkamai, [95 proc. PI 6,3 – 26,3], $p = 0,0013$). Visų individualių BICLA atsaką sudarančių dalių rezultatai buvo geresni anifrolumabu 300 mg gydytų pacientų grupėje. Įvertinus svarbiausių antrinių baigčių rezultatus, nustatyta, jog lyginant anifrolumabu 300 mg ir placebo gydytus pacientus, 21,2 proc. daugiau anifrolumabu gydytų pacientų, kurie vartojo ≥ 10 mg/d prednizoloną ar jo ekvivalentą, įtraukimo metu pasiekė dozės sumažėjimą $\leq 7,5$ mg/d (51,5 proc. ir 30,2 proc. atitinkamai, [95 proc. PI 6,8-35,7], $p=0,004$). Pagal SRV sukeltą odos pažeidimą vertinančią CLASI aktyvumo skalę, 50 proc. balo sumažėjimą 12 gydymo savaitę pasiekė 24 proc. daugiau pacientų gydytų anifrolumabu nei placebo (49 proc. ir 25,0 proc. atitinkamai, [95 proc. PI 4,3-43,6], $p=0,0168$). Tyrime nenustatyta reikšminga anifrolumabo 300 mg nauda sąnarių skausmui ir tinimui, lyginant su gydymu placebo. SRI (4) 52 tyrimo savaitę pasiekė 18,2 proc. daugiau pacientų gydytų anifrolumabu 300 mg nei placebo 55,5 proc. ir 37,3 proc. atitinkamai, [95 proc. PI 8,1-28,3], $p=0,001$). Pagal pacientų praneštas baigtis, 52 tyrimo savaitę fizinė sveikatos pagerėjimas nebuvo reikšmingas, (26,5 proc. anifrolumabu 300 mg ir 23,2 proc. placebo gydytiems pacientams [95 proc. PI -6,1-13,2]), tačiau psichinė sveikata gydant anifrolumabu pagal pacientų praneštas baigtis buvo geresnė (atitinkamai 24,9 proc. ir 15,6 proc. [95 proc. PI 0,9-19,2]). NR ir sunkūs NR nustatyti 88,3 proc. ir 8,3 proc. pacientų gydytų anifrolumabu ir 84,1 proc. bei 17 proc. pacientų gydytų placebo. Dėl NR gydymą anifrolumabu nutraukė 2,8 proc., placebo - 7,1 proc. pacientų. Pacientų gydytų anifrolumabu grupėje vienas pacientas mirė dėl pneumonijos. Anifrolumabu gydytų pacientų grupėje nustatytas dažnesnis *herpes zoster* pasireiškimas, tuberkuliozės ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių pasireiškimas (0,6 proc. ir 0 proc.). Statistinis patikimumas nebuvo vertintas.

Netiesioginis palyginimas

Pareiškėjas pateikė netiesioginio palyginimo tinklinę metaanalizę, kurioje vidutinio aktyvumo ir aktyvia SRV sergančių pacientų, gydytų anifrolumabu, duomenys buvo palyginti su pacientų, gydytų belimumambu, ustekinumabu arba rituksimabu. Tarnyba rėmėsi tinklinės metaanalizės duomenimis apie medikamentus, kurie yra aktualūs Lietuvos klinicinei praktikai, t.y. belimumabą ir anifrolumabą.

Tinklinės metaanalizės duomenimis, lyginant gydymą intravenine infuzija anifrolumabu 300 mg ir belimumabu 200 mg poodine injekcija arba 10 mg/kg intravenine infuzija, nenustatytas reikšmingas skirtumas tarp medikamentų šansų pasiekti SLEDAI balo sumažėjimą ≥ 4 balais, geriamųjų kortikosteroidų poreikio $\leq 7,5$ mg sumažėjimą, paūmėjimų dažnį, SRI(4) dažnį. SLEDAI balo ≥ 4 balais sumažėjimo šansas buvo (konfidenciali informacija).

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 vidutinio sunkumo ir sunkios sisteminės raudonosios vilkligės gydymo pasirinkimo galimybė.

Trūkumai. Pacientams ir medicinos paslaugoms – intraveninis vaisto skyrimas, reikalaujantis papildomų apsilankymų gydymo įstaigoje.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų mažinimo analizė, kurioje lyginami gydymo anifrolumabu ir belimumabu kaštai. Pateiktas analizės rezultato perskaičiavimas, remiantis pareiškėjo pateikta atnaujinta analize. Rezultate atskirai palyginti anifrolumabo kaštai su belimumabo, vartojamo poodine injekcija arba intravenine infuzija, kaštais bei svertiniu kaštų vidurkiu (70/30). Gydymas anifrolumabu yra brangesnė gydymo alternatyva nei gydymas belimumabu (tiek poodine, tiek intravenine forma, bei taikant svertinį vidurkį). Reikalinga papildoma maždaug * procentų nuolaida nuo atnaujintos PGS kainos (***** Eur.), kad būtų taupomi 5 proc. kaštų (laikant, jog 70 proc. pacientų vartoja poodinę belimumabo formą, o 30 proc. pacientų – intraveninę).

Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai							
	<i>Anfirolumab</i>	<i>Belimumab SC (1)</i>	<i>Belimumab IV (2)</i>	<i>Belimumab (SC/IV) (3)</i>	<i>Skirtumas (1)</i>	<i>Skirtumas (2)</i>	<i>Skirtumas (3)</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
Nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštai	187,23	140,59	211,48	161,86	46,64	-24,25	25,37
Vaistų vartojimo kaštai	1 208,74	30,70	1 301,72	412,01	1 178,04	-92,98	796,73
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, lyginant su įprasta klinikine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinikine praktika

	<input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <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 klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška 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, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška 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 be skyrimo sąlygų, taikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje, neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.