

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**

Vydura 75 mg geriamasis liofilizatas

(Rimegepantum)

STV 130

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Pfizer Luxembourg SARL filialas
1.2	Registracijos data	2022 balandžio 25 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	VYDURA migrenos su aura arba be jos neatidėliotinam gydymui suaugusiesiems. G43
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Rimegepantas galėtų būti skiriamas:

		Migrena (su aura ar be jos) sergantiems pacientams, kuriems gydymas bent dviem triptanais buvo neefektyvus ar kuriems gydymas triptanais kontraindikuotinas arba tokio gydymo netoleruoja.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (placebas) <input type="checkbox"/> Netinkama

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

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoeconomino vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 spalio 18 d.	Rimegepantas rekomenduojamas kaip migrenos su ar be auros priepuolio gydymo galimybė suaugusiems pacientams, jeigu gydant ankstesnius priepuolius: <ul style="list-style-type: none"> • Buvo išbandyti bent 2 triptanai, kurių efektas buvo nepakankamas, arba • Triptanai buvo kontraindikuotini ar netoleruojami, ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir paracetamolis buvo išbandyti, bet nebuvo pakankamai efektyvūs. 	Laikoma, jog rimegepantas yra kaštams efektyvus ir tikimybė, jog bus peržengtas slenkstis – nedidelė.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 gegužės 18 d.	Rekomenduojama svarstyti rimegepanto kompensavimą, jeigu bus pagerintas kainos ir efektyvumo santykis lyginant su kitais esamais prevencinio gydymo preparatais
---	---	---

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.

Ūminės migrenos gydymo tikslas yra nutraukti galvos skausmo priepuolį, pasiekti kitų migrenos simptomų pagerėjimo bei su gydymu susiję minimalūs nepageidaujami poveikiai arba jų nebuvimas. Europos galvos skausmų federacija 2021 m. konsensuse migrenos priepuolio gydymui rekomenduoja nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ir paracetamolį kaip pirmo pasirinkimo gydymą. Šiam gydymui esant neefektyviam, rekomenduojama pereiti prie triptanų, nebent šie būtų kontraindikuotini. Jeigu triptanai yra neveiksmingi, nepaisant adekvataus gydymo periodo, netoleruojami arba kontraindikuotini, rekomenduojama skirti ditanus arba gepantus.

Lietuvoje ūminio priepuolio metu skiriami nesteroidiniai prieš uždegiminius vaistai ir triptanai. Į kompensuojamųjų vaistų sąrašą įrašytus triptanus (rizatriptanas, zolmitriptanas, sumatriptanas ir naratriptanas) pirmą kartą skiria ir išrašo gydytojas neurologas, vėliau gali išrašyti vaikų ligų, vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Migrenos terapijos gydymo veiksmingumo vertinimo pagrindinis rodiklis yra pacientų dalis, kuri nejaučia skausmo po 2 val. nuo vaistinio preparato pavartojimo. Standartinė triptanų dozė 42-76% pacientų sumažina skausmą per dvi valandas, o pastovus skausmo nuslopinimas per 2 val. pasiekiamas 18-50% pacientų. Ilgalaikis skausmo išnykimas per 24 val. pasiekiamas 18-33% pacientų. Atkrytis pasireiškia 15-40% pacientų, vartojančių įvairius triptanus. Skaičiuojama, kad 15-25% pacientų, naudojančių tikslingą ūminės migrenos terapiją, nepasiekia tinkamos simptomų kontrolės, taip pat triptanai yra kontraindikuotini pacientams su koronarinių arterijų liga, kraujagyslių ligomis, nekontroliuojama hipertenzija. Didelė pacientų su migrena dalis turi kardiovaskulinių ligų arba kardiovaskulinių susirgimų rizikos faktorių.

Rimegepantas yra pirmas geriamasis CGRP (angl. *Calcitonin gene-related peptide, CGRP*) antagonistas. Rimegepantas selektyviai su dideliu afiniškumu jungiasi su CDRP receptoriais ir veikia kaip CGRP antagonistas, blokuoja CGRP sukeltą skausmo signalą, blokuoja CGRP sukeltą vazodilataciją be aiškios vazokonstrikcijos, stabdo neurogeninį uždegimą. Skirtingai nuo kitų CGRP antagonistų rimegepantas gali būti naudojamas ūminės migrenos gydymui ir profilaktiniam migrenos gydymui.

Klinikinis veiksmingumas vertintas remiantis tiesioginiu palyginimu su placebo, tai yra tinkamas palyginamasis gydymas.

Tiesioginis palyginimas

Tiesioginiame palyginime pateikti atsitiktinių imčių, daugiacentriai, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami 3-čios fazės klinikiniai tyrimai. Tyrimo BHV3000-301 populiacija n=1084, BHV3000-302 populiacija n=1072, BHV3000-303 populiacija n=1351. Pacientai suskirstyti į rimegepanto ir placebo grupes santykiu 1:1. Pacientai priskirtą preparatą peroraliai, vartojant po liežuvio, turėjo suvartoti per artimiausią vidutinio ar didelio intensyvumo migrenos priepuolį. Tyrimas susidėjo iš atrankos periodo, aktyvaus gydymo periodo, per kurį tiriamieji galėjo panaudoti skirtą preparatą, fazės trukmė iki 45 d., ir gydymo pabaigos vizito 7 dienos po skirto preparato suvartojimo. Visų tyrimų populiacijos atitinka realią pacientų populiaciją. BHV3000-303 tyrimo pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo statistiškai reikšminga: po 2 valandų nuo preparato

vartojimo 10,3% didesnė rimegepanto grupės dalis nejautė skausmo, lyginant su placebo ($p < 0,0001$), 8% didesnė rimegepanto grupės dalis nejautė labiausiai varginančio simptomo ($p = 0,0009$). Statistiškai reikšmingos buvo visos svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys ($p < 0,05$): rimegepanto grupėje, lyginant su placebo, skausmas po 2 val. sumažėjo 16,1% daugiau pacientų, po 2 val. normaliai funkcionuoti gebėjo 12,3% daugiau pacientų, skausmo malšinimas 2-24 val. periodu išliko 20,1% daugiau pacientų, skausmo malšinimas 2-48 val. periodu išliko 16,9% daugiau pacientų, visiškas skausmo nebuvimas 2-24 val. periodu išliko 10,1% daugiau pacientų, labiausiai varginantis simptomas neatsinaujino 2-24 val. periodu 9,3% daugiau pacientų, gebėjimas normaliai funkcionuoti 2-24 val. periodu išliko 12,7% daugiau pacientų, gebėjimas normaliai funkcionuoti 2-48 val. periodu išliko 10,6% daugiau pacientų, gelbstinčių medikamentų nereikėjo 15,0% daugiau pacientų, skausmas po 2 val. sumažėjo 16,1% daugiau pacientų. BHV3000-302 tyrimo pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo statistiškai reikšminga: po 2 valandų nuo preparato vartojimo 7,6% didesnė rimegepanto grupės dalis nejautė skausmo, lyginant su placebo ($p < 0,001$), 12,4% didesnė rimegepanto grupės dalis nejautė labiausiai varginančio simptomo ($p < 0,001$). Statistiškai reikšmingos buvo visos svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys ($p < 0,05$): rimegepanto grupėje, lyginant su placebo, skausmas po 2 val. sumažėjo 15,3% daugiau pacientų, po 2 val. normaliai funkcionuoti gebėjo 9,2% daugiau pacientų, skausmo malšinimas 2-24 val. periodu išliko 16,1% daugiau pacientų, skausmo malšinimas 2-48 val. periodu išliko 13,7% daugiau pacientų, visiškas skausmo nebuvimas 2-24 val. periodu išliko 5,2% daugiau pacientų, gelbstinčių medikamentų nereikėjo 16,0% daugiau pacientų, skausmas po 2 val. sumažėjo 15,3% daugiau pacientų. BHV3000-301 tyrimo pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo statistiškai reikšminga: po 2 valandų nuo preparato vartojimo 4,91% didesnė rimegepanto grupės dalis nejautė skausmo, lyginant su placebo ($p = 0,0298$), 8,9% didesnė rimegepanto grupės dalis nejautė labiausiai varginančio simptomo ($p = 0,0016$). Statistiškai reikšmingos buvo visos svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys ($p < 0,05$): rimegepanto grupėje, lyginant su placebo: skausmas po 2 val. sumažėjo 10,3% daugiau pacientų, po 2 val. normaliai funkcionuoti gebėjo 11,5% daugiau pacientų, skausmo malšinimas 2-24 val. periodu išliko 10,9% daugiau pacientų, skausmo malšinimas 2-48 val. periodu išliko 9,8% daugiau pacientų, visiškas skausmo nebuvimas 2-24 val. periodu išliko 5,9% daugiau pacientų, gelbstinčių medikamentų nereikėjo 11,3% daugiau pacientų, skausmas po 2 val. sumažėjo 10,3% daugiau pacientų.

Paraiškoje pateikta suminė klinikinių tyrimų BHV3000-301, BHV3000-302 ir BHV3000-303 analizė, vertinant gydymo efektyvumą pacientams, kurie anksčiau triptanų neįvartojo, ir pacientams, kuriems gydymas 2 ir daugiau triptanais buvo neefektyvus. Rimegepantas buvo efektyvesnis pacientams, kuriems ≥ 2 triptanai buvo neveiksmingi skausmo malšinime po 2 valandų (RS 0,56 (95% PI 0,39, 0,82, $p < 0,05$) ir išliekančiam skausmo malšinime 2-48 valandų periodu (RS 0,66 (95% PI 0,47, 0,94, $p < 0,05$), lyginant su pacientais, kurie triptanų nėra vartoję. Visose kitose baigtysse rimegepantas buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo abejose pacientų pogrupiuose ($p < 0,05$), išskyrus skausmo atsinaujinimą 2-48 valandos po preparato vartojimo, kuriame statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nei viename pogrupyje. Pacientų, kuriems triptanai buvo kontraindikuotini dėl kardiovaskulinės rizikos, pogrupiai buvo labai nedideli (5-8 pacientai), todėl statistinių skaičiavimų rezultatai nepatikimi ir nevertinami.

Palyginamasis saugumas

Rimegepanto saugumo rezultatai buvo aptarti EVA mokslinėje diskusijoje (EMA/CHMP/172260/2022) ir įtraukti į preparato charakteristikų santrauką, todėl šiame sveikatos technologijų vertinimo protokole bus aptariami trumpai. EVA mokslinėje diskusijoje rimegepantas

vertinamas kaip turintis palankų saugumo profilį. Dauguma NR buvo lengvo-vidutinio intensyvumo, nesusiję su tiriamuoju preparatu. Nei vieno NR dažnis nebuvo didesnis nei 2%. Nebuvo fiksuota hiperjautrumo rimegepantui reakcijų. Rimegepantą dėl NR nutraukė 2,7% pacientų. Mirčių registuota nebuvo.

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 priepuolių gydymo pasirinkimo galimybė, galimybė pasirinkti specifinį peroralinį preparatą pacientams, kuriems gydymas triptanais yra neefektyvus, netoleruojamas arba kontraindikuotinas. Medicinos paslaugoms – didesnė migrenos priepuolių gydymo pasirinkimo galimybė.

Trūkumai. Pacientams ir medicinos paslaugoms – esminių trūkumų nėra.

Apibendrinant paraiškoje pateiktus duomenis daroma išvada, kad rimegepantas yra didesnio palyginamojo efektyvumo gydant migrenos priepuolį, lyginant su įprastine klinicine praktika esant migrena (su aura ar be jos) sergantiems pacientams, kuriems gydymas bent dviem triptanais buvo neefektyvus ar kuriems gydymas triptanais kontraindikuotinas arba tokio gydymo netoleruoja. Rimegepanto klinikinis veiksmingumas vertinamas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų naudingumo analizė, rimegepanto kaštų naudingumą lyginant su BSC (geriausiu palaikomuoju gydymu), pacientams, sergantiems migrena ir kuriems buvo nepasiektas simptomų pagerėjimas po ne mažiau nei 2 triptanų vartojimo. Analizė atliekama iš PSDF biudžeto mokėtojo perspektyvos ir taikyta 20 metų laiko perspektyva.

Ne visos Pareiškėjo analizėje taikytos prielaidos buvo pagrįstos ilgalaikiais klinikiniais duomenimis, todėl siekiant sumažinti neapibrėžtumą, Tarnyba koregavo kai kurių prielaidų taikymą analizėje:

- Placebo poveikio dingimas po 12 mėn. modelyje. Tarnyba pagrindinio atvejo analizėje šios prielaidos atsisako, nes ji yra nepagrįsta ilgalaikių (trunkančių kelis metus) klinikinių tyrimų duomenimis;

- Kasmetinė gydymo nutraukimo prielaida: 9,7 proc. pacientų gydymą nutrauks kasmet. Tarnyba šios prielaidos pagrindinio atvejo analizėje netaiko, nes 9,7 proc. yra pagrįstas 52 sav. vartojimu – to paties dažnio taikymas 20 metų laiko perspektyvoje yra laikomas neapibrėžtumu. Siekiant sumažinti neapibrėžtumą ir pateikti konservatyvų scenarijų, pagrindinio atvejo analizėje šios prielaidos netaikome;

- MMD dažnio mažėjimas rimegepanto grupės pacientams. Yra tikimybė, jog rimegepanto vartojimas gali sumažinti MMD dažnį (atsižvelgiant į vaisto registruotas indikacijas), tačiau siekiant sumažinti neapibrėžtumą ir pateikti konservatyvų scenarijų, šios prielaidos pagrindinio atvejo analizėje netaikome.

Tarnybai papildomai kilo ir kitų neaiškumų – nėra pilnai aišku ar Vo et al. Publikacijoje aprašytas ASPP poreikis atitinka Lietuvos pacientų populiacijos poreikį, tačiau atsižvelgiant į tai, jog ASPP kaštai sudaro nedidelę dalį analizės rezultato, Tarnyba vertina, jog analizės rezultatą galime įvertinti ir taikant Vo et al. publikacijoje nurodytą ASPP poreikį.

Atsižvelgiant į tai, jog net taikant konservatyvias prielaidas, analizėje ICER neviršija referencinės kaštų naudingumo vertės, Tarnyba nesikreipė į Pareiškėją, prašydama papildomos

informacijos taikomų prielaidų pagrindimui, nes Tarnybai pakako Pareiškėjo pateiktos informacijos sprendimo priėmimui. Laikoma, jog rimegepantas yra kaštams naudingas migrenos priepuolių gydymui.

3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai			
	<i>Rimegepantas</i>	<i>BSC</i>	<i>Skirtumas</i>
Gydymo kaštai	*****	*****	*****
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****
Kita	*****	*****	*****
Kokybiški gyvenimo metai (QALY)			
Rimegepantas	*****		Skirtumas: *****
BSC	*****		
Rezultatai			
	ICER už QALY	*****	<i>eur/QALY</i>
Referencinė kaštų naudingumo vertė			71 406 eur/QALY

ICER – (*angl. incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; QALY- (*angl. quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

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 checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input 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 checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input 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 checked="" 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 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

34.1. rekomenduojama *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriama papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir atitikties referencinei naudingumo vertei.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

- Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.
VYDURA migrenos su aura arba be jos neatidėliotinam gydymui suaugusiems.
- Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

- Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.
- Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Rimegepantas skiriamas migrena (su aura ar be jos) sergantiems pacientams, kuriems gydymas bent dviem triptanais buvo neveiksmingas, netoleruojamas arba negalimas dėl kontraindikacijų. Pirmą kartą skiria ir išrašo gydytojas neurologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas.

