

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 129

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 skirtas epizodinės migrenos profilaktikai suaugusiesiems, kuriems būna bent 4 migrenos priepuoliai per mėnesį. G43
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos

1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas Tiesioginis palyginimas – placebo Netiesioginis palyginimas - erenumabas, fremanezumabas) <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	Farmakoekonominio 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 liepos 5 d.	Rimegepantas rekomenduojamas kaip epizodinės migrenos specifinio gydymo galimas pasirinkimas suaugusiems pacientams, kurie turi bent 4 ir ne daugiau 15 migrenos dienų per mėnesį, ir jeigu bet 3 kiti prevencinio gydymo metodai nesuveikė. Rekomenduojama nutraukti rimegepantą po 12 savaičių gydymo jeigu migrenos dažnis nesumažėja bent 50%.	Laikoma, jog rimegepantas yra kaštams efektyvus.
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.	Pradėtas vertinimas 2023 rugpjūčio 30 d.	
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.

Priepuolių profilaktikai šiuo metu Lietuvoje yra kompensuojami CGRP (angl. *Calcitonin gene-related peptide*) antagonistai fremanezumabas ir erenumabas, kurie yra leidžiami po oda kas 1-3 mėnesius. Abu šie vaistiniai preparatai yra tinkami palyginamieji vaistiniai preparatai. Rimegepantas yra pirmas geriamasis CGRP antagonistas, vartojamas kas antrą parą. Rimegepanto pusinės eliminacijos laikas yra 11 valandų, kas yra trumpas laikotarpis lyginant su kitais CGRP antagonistais ir gali būti greitai nutraukiamas atsiradus nėštumui, padidėjusio jautrumo reakcijoms ar sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms.

Rimegepantas skirtas vartoti per burną, jį reikia laikyti ant liežuvio arba po liežuvio. Jis susiskaidys burnoje ir jį galima vartoti neužsigeriant. Rekomenduojama dozė migrenos profilaktikai yra 75 mg rimegepanto, vartojama kas antrą parą.

Tiesioginis palyginimas

Tiesioginiame palyginime pateiktas daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 2/3 fazės tyrimas BHV3000-305, kuriame vertintas rimegeptano efektyvumas profilaktiniam epizodinės migrenos gydymui. Atsitiktinių imčių tyrimo trukmė buvo 12 savaičių, 52 savaičių atvira tyrimo fazė ir 8 savaičių saugumo stebėjimo fazė. Rimegepanto 75 mg grupėje buvo 370 pacientų ir 371 pacientas placebo grupėje. Pagrindiniai demografiniai rodikliai tarp pacientų grupių buvo pasiskirstę panašiai. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 41,3 m. rimegeptano grupėje, 41,1 m. placebo grupėje, abejose grupėse dauguma buvo moterys (81% ir 82% atitinkamai), lėtine migrena sirgo 21% ir 26% atitinkamai. Stebėjimo periodu vidutinis MMD skaičius rimegepanto grupėje buvo 10,3 d./mėn., placebo grupėje 9,9 d./mėn. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo MMD sumažėjimas nuo pradinio: rimegepantas sumažino MMD statistiškai reikšmingai 0,8 dienos daugiau negu placebo (4,3 vs 3,5, 95% PI (-1,46; -0,20), $p=0,0099$). Toliau pateikiamos svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys. Pacientų dalis, kuriems vidutinio intensyvumo arba sunkių MD skaičius sumažėjo $\geq 50\%$ 9-12 tyrimo savaitėmis, lyginant su pradiniu, buvo 7,6% didesnė rimegeptano grupėje, lyginant su placebo (49% vs 41,5%, skirtumo 95% PI (0,2, 14,9), $p=0,0438$). Pacientų, gydytų rimegeptanu, vidutinis MMD sumažėjimas nuo pradinio per 1-12 tyrimo savaites buvo 3,6 dienos, tuo tarpu placebo gydytiems MMD vidutiniškai sumažėjo 2,7 d. (skirtumas -0,8 d., 95% PI (-1,34, -0,31), $p=0,0017$). Vidutinis dienų, kai buvo vartojami gelbstintys medikamentai (analgetikai ir kt.), skaičius, per 9-12 tyrimo savaites rimegeptano grupėje (3,7 d.) nebuvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje (4,0 d., $p=0,3868$). Rimegeptano grupėje vidutinis MMD pokytis nuo pradinio per 1-4 tyrimo savaites buvo -2,9 dienos, tuo tarpu placebo grupėje -1,7 dienos (-1,2 d., 95% PI (-1,72; -0,61), $p=0,0001$). Gyvenimo kokybę, vertinant pagal MSQoL skalę 12 tyrimo savaitę, rimegeptano grupėje padidėjo 3,5 balo, statistiškai reikšmingai labiau, nei placebo grupėje (18,0 vs 14,6, 95% PI (0,23;6,70), $p=0,0358$). Vertinant gyvenimo kokybę pagal MIDAS, reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Klinikinis tyrimas BHV3000-305 buvo tęsiamas kaip atviros fazės tyrimas 52 savaites. Vidutinė gydymo rimegeptanu trukmė buvo 51,6 savaitės, vidutinė mėnesinė ekspozicija buvo 14,2 tabletės. 416 pacientų (62%) vartojo rimegepantą iki 12 mėnesių, 203 pacientai

(30%) vartojo rimegepantą iki 15 mėnesių. Atviros fazės metu vertinanti MMD pokytį, skirstant MMD pagal sunkumą (bendras skaičius, vid. sunkumo ir sunkios), vertinant kas mėnesį, nustatyta, kad rimegepanto grupėje MMD didesnis sumažėjimas lyginant su placebo išlieka ilgą laiką.

Netiesioginis palyginimas

Nesant tinkamo tiesioginio palyginimo su palyginamaisiais preparatais, atlikta netiesioginė palyginamoji analizė su erenumabu, fremanezumabu, galkanezumabu. Kadangi tinkami palyginamieji preparatai yra erenumabas ir fremanezumabas, aptariama tik NPA dalis, lyginanti rimegepantą su šiais preparatais. Bendra NPA įtrauktų klinikinių tyrimų imtis – 5874 pacientai. NPA populiacijos vidutinis amžius buvo 37,1 - 46,8 m. ribose, moterys sudarė 80,0 – 89,0% tiriamųjų, vidutinė migrenos trukmė buvo 11,2 – 24,3 m. Vidutinis pradinis MMD skaičius buvo 8,2 – 14,3 d. Tyrimų populiacija anksčiau vartoto prevencinio migrenos gydymo atžvilgiu buvo heterogeniška. Tarp tyrimų buvo reikšmingas placebo efektyvumo svyravimas nuo 8,6% iki 36,4%, todėl NPA buvo taikyta meta regresija siekiant sumažinti skirtumus tarp tyrimų dėl skirtingo atsako į placebo. Vertinamoji baigtis vidutinio MMD sumažėjimas $\geq 50\%$ per 12 savaičių periodą. Visų NPA vertintų preparatų MMD sumažėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinio buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo, ir nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp palyginamųjų preparatų erenumabo, fremanezumabo ir rimegepanto. Atlikus jautrumo analizę, rezultatų statistinis reikšmingumas nepasikeitė, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp palyginamųjų preparatų erenumabo, fremanezumabo ir rimegepanto nėra. Vertinant MMD pokytį nuo pradinio po 12 savaičių gydymo, nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp palyginamųjų preparatų erenumabo, fremanezumabo ir rimegepanto.

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. Saugumo analizė atlikta remiantis klinikiniu tyrimu BHV3000-305. Saugumo analizės populiacija buvo 741 pacientas, 370 gydytų rimegepantu ir 341 gydytas placebo. 11% pacientų, gydytų rimegepantu, ir 9% gydytų placebo pasireiškė bent 1 su gydymu susijęs nepageidaujamas reiškinys (NR), dėl NR gydymą nutraukė 2% rimegepanto pacientų ir 1% placebo pacientų, dėl NR preparato infuzija buvo sustabdyta 1,9% ir 0,8% pacientų atitinkamai. Mirčių registruota nebuvo. Dauguma NR buvo nesunkūs ar vidutinio intensyvumo, nesusiję su gydymu ir nereikalavo papildomo gydymo. Dažniausi ($\geq 2\%$) NR buvo rimegepanto ir placebo grupėje buvo nazofaringitas (4% vs 2%), pykinimas (3% vs 1%), šlapimo takų infekcija (2% vs 2%) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (2% vs 3%).

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 epizodinės 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 rimegepantas yra iš esmės nesiskiriančio palyginamojo efektyvumo nuo erenumabo ir fremanezumabo epizodinės migrenos prevencijai. Rimegepanto klinikinis veiksmingumas vertinamas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų mažinimo analizė, nagrinėjant vaistinių preparatų įsigijimo kaštus. Tarnyba mano, jog pilnas STV yra nebūtinai sprendimo priėmimui ir sprendimą dėl vaistinio preparato kompensavimo galima priimti remiantis VLK atliekamu įtakos PSDF biudžetui skaičiavimu, vis dėlto, Tarnyba atliko analizę ir perskaičiavo analizės rezultata. Gydymas rimegepantu yra pigesnė gydymo alternatyva, lyginant ir su terapija erenumabu, ir su fremanezumabu.

3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai					
	<i>Rimegepantas</i>	<i>Erenumabas</i>	<i>Erenumabas</i>	<i>Fremanezumabas</i>	<i>Fremanezumabas</i>
<i>dozė</i>	<i>75 mg kas antrą dieną</i>	<i>140 mg kas 4 sav.</i>	<i>70 mg kas 4 sav.</i>	<i>225 mg kartą per mėnesį</i>	<i>675 mg kartą per 3 mėn.</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****	*****	*****
<i>Skirtumas su rimegepanto gydymo kaštais</i>	*****	*****	*****	*****	*****

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 klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, 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 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"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje
<input checked="" 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. 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

34.3. *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

VYDURA skirtas epizodinės migrenos profilaktikai suaugusiems, kuriems būna bent 4 migrenos priepuoliai per mėnesį.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjas skyrimo sąlygų neteikia.

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