

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**

Rinvoq, 15/30/45 mg, pailginto atpalaidavimo tabletės

Upadacitinibum

STV-150

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AbbVie“
1.2	Registracijos data	2019 m. gruodžio 16 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	RINVOQ skirtas vidutinio sunkumo arba sunkios aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastą gydymą arba gydymą biologiniu vaistiniu preparatu buvo nepakankamas, buvo prarastas arba kurie minėtų gydymo būdų netoleravo. TLK-10 AM: K50
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos

1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas:	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (tiesioginis – placebo, netiesioginis - ustekinumabas) <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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 01 04	Upadacitinibas skiriamas vidutinio aktyvumo ir aktyvia Krono liga sergantiems pacientams, kai anksčiau taikytas gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neefektyvus.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 01 14	Upadacitinibas skiriamas vidutinio aktyvumo ir aktyvia Krono liga sergantiems pacientams, kai anksčiau taikytas gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neefektyvus.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą.
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		Pagal pasiūlytą kainą detalus vertinimas neatliktas.

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Krono liga (KL) yra lėtinė, progresuojanti, recidyvuojanti žarnyno uždegiminė liga, kuriai būdingas transmuralus žarnos uždegimas. Krono liga dažniausiai pasireiškia jauno amžiaus asmenims (pikas – 20–40 m.), vienodai dažnai vyrams ir moterims. Antra sergamumo banga yra vyresniame amžiuje (50–80 m.). Pastebėta, kas susirgus jauname amžiuje, liga yra aktyvesnė, agresyvesnė. Didžiausias sergamumas yra išsivysčiusiose šalyse, tačiau sparčiai besivystančiose šalyse, pastebimas ryškus sergamumo Krono liga didėjimas. Lietuvoje sergamumas Krono liga padidėjo nuo 0,9 100 tūkstančių gyventojų 2007 m. iki 2,1 2018 m. Ši liga yra lėtinė, pacientai gydomi visą gyvenimą. Pagrindinis gydymo tikslas yra ilgalaikė klinikinė, endoskopinė ir histologinė remisija, įgalinanti išvengti visų įmanomų Krono ligos komplikacijų, chirurginių intervencijų, hospitalizacijos bei užtikrinanti optimalią gyvenimo kokybę ir įprastą darbingumą. Pagrindinis gydymo metodas – imunosupresiniai vaistai, tačiau komplikacijoms gydyti dažnai prireikia chirurginio gydymo.

Siekiant ligos remisijos, Krono ligos paūmėjimas gydomas geriamuoju mesalazinu, geriamaisiais gliukokortikoidais, azatioprinu. Kai sergant aktyvia vidutine ar sunkia KL gydymas steroidais ir (ar) imunomoduliatoriais yra neveiksmingas 3 mėnesius, skiriama pirmos eilės biologinė terapija navikų nekrozės faktoriaus α (TNF α) inhibitoriais ar vedolizumabu. Jei gydymas TNF α inhibitoriais ar vedolizumabu mažiausiai 3 mėnesius yra neveiksmingas ar liga recidyvuoja, taip pat jei atsiranda pašalinių poveikių ar kitų kontraindikacijų, sprendžiama dėl jo dozės ir skyrimo dažnumo koregavimo arba dėl vaisto keitimo kitu TNF α inhibitoriumi, kurio metinė gydymo kaina mažiausia, vedolizumabu ar ustekinumabu (antraeilis biologinis vaistas).

Tarnyba, išnagrinėjusi vaistinio preparato paraiškos įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus klinikinę dalį, padarė išvadą, kad kai Krono ligos gydymui yra reikalingas gydymas antraeilium biologinės terapijos medikamentu tinkamas palyginamasis gydymas yra ustekinumabas.

Tiesioginis palyginimas

Pareiškėjas vertinimui pateikė du indukcijos tyrimus U-EXCEED ir U-EXCEL ir vieną palaikomojo gydymo tyrimą U-ENDURE. Pateikti tyrimai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami, III klinikinės fazės. Indukcijos tyrimuose vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga sergantiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neveiksmingas, buvo skiriamas upadacitinibas 45 mg. U-EXCEED tyrime įtraukti tik pacientai, kuriems anksčiau taikyta biologinė terapija buvo neefektyvi, o U-EXCEL tyrime 44,3 proc. pacientų anksčiau vartojo biologinę terapiją, tačiau nepatyrė klinikinio atsako. Į palaikomojo gydymo tyrimą įtraukti pacientai per 12 savaičių patyrė atsaką indukcijos tyrimuose. Palaikomojo gydymo tyrime pacientai buvo gydomi upadacitinibu 15 arba 30 mg 52 savaites.

Vertinant indukcijos tyrimų sudėtinę pirminę baigtį, klinikinę remisiją pagal paciento praneštas baigtis U-EXCEED tyrime pasiekė 25,9 proc. daugiau pacientų, gydytų upadacitinibu (39,8 proc. ir 14 proc. atitinkamai, [95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 18,7- 33,1], $p < 0,0001$), endoskopinį atsaką – 31,2 proc. daugiau (atitinkamai 34,6 proc. ir 3,5 proc., [95 proc. PI 25,5-37,0], $p < 0,0001$). U-EXCEL tyrime, pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neveiksmingas, pogrupyje klinikinį atsaką pasiekė 46,8 proc. upadacitinibu ir 14,8 proc. placebo gydytų pacientų, endoskopinį pagerėjimą – atitinkamai 37,9 proc. ir 9 proc. Palaikomojo gydymo tyrime U-ENDURE tyrime, pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neveiksmingas, pogrupyje klinikinę remisiją pagal paciento praneštas baigtis pasiekė 42,5 proc. upadacitinibu 30 mg bei 32,3 proc. upadacitinibu 15 mg gydytų pacientų, 8,7 proc. – placebo, o endoskopinį pagerėjimą – atitinkamai 38,9 proc., 23,2 proc. ir 4 proc. pacientų. Pagal

tyrime vertintas antrines baigtis – KLAI balą, endoskopinę remisiją, klinikinę remisiją be kortikosteroidų poreikio, KLAI balo sumažėjimą bent 100 balų - tiek indukcijos, tiek palaikomojo gydymo tyrimuose upadacitinibas buvo reikšmingai pranašesnis nei gydymas placebo.

Vertinant saugumo profilį, nepageidaujamų reiškinių dažnis tarp upadacitinibo ir placebo grupių reikšmingai nesiskyrė. Naujų, vaistinio preparato charakteristikų santraukoje nenurodytų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Netiesioginis palyginimas

Netiesioginio palyginimo tinklinėje meta-analizėje, Lietuvos klinicinei praktikai aktualūs tyrimai analizavę ustekinumabo (IM-UNITI, UNITI 1, UNITI 2) ir upadacitinibo (U-EXCEED, U-EXCEL, U-ENDURE) efektyvumą. Vertinant klinikinę remisiją pagal KLAI balą indukcijos tyrimuose pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neefektyvus pogrupyje, vartojant upadacitinibą remisijos pasiekimo tikimybė buvo 23 proc. ([95 proc. PI 0,12 – 0,36]), o KLAI balo sumažėjimo 100 balų – 31 proc. ([95 proc. PI 0,13 – 0,51]) didesnė nei vartojant placebo. Ustekinumabo vartojimas nebuvo susijęs su reikšmingai didesne remisijos ar KLAI balo sumažėjimo 100 balu tikimybe lyginant su placebo vartojimu. Šiame pogrupyje endoskopinės remisijos pasiekimo tikimybė buvo 12 proc. ([95 proc. PI 0,05 – 0,13]), o endoskopinio atsako - 32 proc. ([95 proc. PI 0,26 – 0,38]) didesnė nei vartojant placebo. Vartojant ustekinumabą tikimybė pasiekti endoskopinį atsaką buvo 12 proc. ([95 proc. PI 0,03 – 0,22]) didesnė nei vartojant placebo, o endoskopinės remisijos tikimybė nesiskyrė nuo gydymo placebo. Palaikomojo gydymo tyrimuose pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas biologinės terapijos medikamentais buvo neefektyvus pogrupyje, klinikinės remisijos tikimybė vartojant upadacitinibą 30 mg buvo 35 proc. ([95 proc. PI 0,24– 0,46]), upadacitinibą 15 mg – 21 proc. ([95 proc. PI 0,10– 0,32]) didesnė nei vartojant placebo. Ustekinumabo vartojimas kas nebuvo susijęs su reikšmingai didesne klinikinės remisijos tikimybe lyginant su placebo vartojimu.

Tinklinėje meta-analizėje upadacitinibo rezultatai buvo panašaus arba didesnio efektyvumo nei šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojamo ustekinumabo. Atsižvelgiant į tinklinę meta-analizę įtrauktų tyrimų metodologinius skirtumus ir sugretinamo pobūdžio analizę (kai rezultatai pateikiami sulyginant vaistinių preparatų efektyvumą su placebo), analizės rezultatai vertinami kaip pakankami pagrįsti iš esmės nesiskiriantį efektyvumą ir veiksmingumą lyginant su įprasta klinicine praktika.

Vertinant saugumo profilį, upadacitinibo ir ustekinumabo indukcijos ir palaikomojo gydymo tyrimuose NR, sunkių NR, nutraukimo dėl NR ir sunkių infekcijų dažnis buvo panašus ir reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės.

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 – upadacitinibas yra pirmasis biologinis vaistas geriamąja tabletine forma.

Trūkumai. Pacientams vartojantiems Rinvoq reikalingas pastovus laboratorinių tyrimų rodmenų nenormalumų stebėjimas ir suvaldymas dėl kurių gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol infekcija bus suvaldyta.

Medicinos paslaugoms - padidėjęs infekcijų stebėsenos poreikis dėl imunosupresijos, vartojant upadacitinibą.

Praktinės problemos pacientui ar jo globėjui. Pastovus laboratorinių tyrimų rodmenų nenormalumų stebėjimas ir suvaldymas poreikis, sukelia papildomą našą pacientui ir jo globėjams dėl papildomo poreikio vykti į gydymo įstaigą.

Pasekmės teikiamoms paslaugoms. Nebūtų, gydymas nereikalautų pokyčių organizaciniame gydymo įgyvendinimo lygmenyje.

Apibendrinant, upadacitinibo klinikinis veiksmingumas registruotos terapinės indikacijos atžvilgiu Tarnybai abejonių nekelia. Kadangi upadacitinibo ir ustekinumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pagrįstas netiesioginio palyginimo duomenimis, o tiesioginio palyginimo su ustekinumabu duomenų nepateikta, klinikinio vertinimo išvada apibrėžta kaip “nesiskiriančios naudos pacientų sveikatos sukūrimą, lyginant su įprastą klinikine praktika”.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Ekonominės analizės rezultatas

Pateikiamas Tarnybos atliktas ekonominės analizės rezultato perskaičiavimas remiantis VLK prielaida, kad 36 proc. pacientų Stelara (ustekinumabas) būtų skiriamas kas 12 sav., 64 proc. pacientų – kas 8 sav. Pareiškėjas rezultatų skaičiavime taikė prielaidą, kad 10 proc. pacientų palaikomąją stelara (ustekinumabo) dozę vartoja kas 12 savaičių, 90 proc. stelara (ustekinumabo) dozę gauna kas 8 savaites. Net Tarnybai taikant konservatyvesnę prielaidą gautas palankus analizės rezultatas – gydymas upadacitinibu yra pigesnis.

Atlikus kaštų mažinimo analizę, bendrųjų kaštų skirtumas yra – *** eur arba *** proc. Gydymas Rinvoq (upadacitinibu) yra pigesnis.

Kaštai			
	<i>Upadacitinibas</i>	<i>Ustekinumabas</i>	<i>Skirtumas</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*** eur	*** eur	*** eur
Nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštai	*** eur	*** eur	*** eur
Vaistų administravimo ir stebėsenos kaštai	*** eur	*** eur	*** eur
Viso:	*** eur	*** eur	*** eur
Rezultatai			
Kaštų skirtumas			*** eur

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 klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinikiška 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 <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. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, 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 klinicine praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS>

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

RINVOQ skirtas vidutinio sunkumo arba sunkios aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastą gydymą arba gydymą biologiniu vaistiniu preparatu buvo nepakankamas, buvo prarastas arba kurie minėtų gydymo būdų netoleravo.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Skiriamas pacientams, kurių atsakas į gydymą *pirmos eilės* biologiniu vaistiniu preparatu buvo nepakankamas, buvo prarastas arba gydymas pirmos eilės biologiniu vaistiniu preparatu negalimas ar netoleruojamas.