

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**

Skyrizi 180 mg injekcinis tirpalas užtaise
Skyrizi 360 mg injekcinis tirpalas užtaise
Skyrizi 600 mg koncentratas infuziniam tirpalui

(Risankizumabas)

Paraiškos numeris STV 218

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AbbVie“
1.2	Registracijos data	2019 m. balandžio 26 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) * vaistinis preparatas registruotas pagal Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 4 dalį (registracijos (pilna) byla, pagrįsta savais tyrimais)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<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	Skyrizi skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, gydyti, jeigu atsakas į gydymą standartiniais arba biologiniais vaistiniais preparatais buvo nepakankamas ar prarastas, arba kai pacientai šių vaistinių preparatų netoleravo. K.51
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	1. Skyrizi skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, gydyti, jeigu atsakas į gydymą standartiniais vaistiniais preparatais buvo nepakankamas ar prarastas, arba kai pacientai šių vaistinių preparatų netoleravo. 2. Skyrizi yra skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu, gydyti, kai gydymas pirmaeilium vaistiniu preparatu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas <i>Tiesioginis</i> <i>Netiesioginis</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

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 2024 m. rugpjūčio 22 d.	Rekomenduoja kompensuoti risankizumą kaip gydymo pasirinkimą, suaugusiems pacientams, kai konvencinis ar biologinis gydymas yra netoleruojamas ar pacientas nepatyrė pakankamo atsako į gydymą. Kompensuoti taikant komercinį susitarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	Šiuo metu vertinama.	

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Pilnas STV nerekomenduojamas. NCPE rekomenduoja risankizumabo nekompensuoti su pateikt kaina.
---	--	---

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Opinis kolitas (toliau – OK) (TLK-10 AM K51), labiausiai paplitęs uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) potipis, yra sudėtinga lėtinė liga, kuriai būdingi progresuojantys anatominiai ir funkciniai storosios žarnos pokyčiai. Klinikinei OK eigai būdingi ligos paūmėjimai, kai pacientams pasireiškia įvairaus sunkumo ligos simptomai, ir remisijos, kai simptomų pasireiškia nedaug. Pagal ligos aktyvumą ir sunkumą remiantis klinikinių (pvz., tuštinimosi dažnis, kraujas išmatose) ir laboratorinių vertinimų rezultatais paprastai liga klasifikuojama kaip nesunki, vidutinio sunkumo arba sunki. Per pirmuosius metus po diagnozės nustatymo maždaug 40 proc. pacientų išsivysto vidutinio sunkumo ar sunki aktyvi liga.

Lietuvoje OK diagnostika ir gydymas reglamentuojami Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl opinio kolito diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo Sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2018 m. vasario 12 d. Nr. V-159 (toliau - Aprašas).

Risankizumabas galėtų tapti dar vienu gydymo biologiniu vaistiniu preparatu pasirinkimu ir galėtų būti skiriamas vidutinio sunkumo arba sunkaus opinio kolito gydymui, kai įprastinis (standartinis) gydymas arba gydymas kitu biologiniu vaistiniu preparatu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

Vadovaujantis 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“ 116 - 119 punktais, tinkamas palyginamasis gydymas yra TNF alfa inhibitoriai, tofacitinibas, ustekinumabas arba vedolizumabas, nes jie atitinka įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje.

Tiesioginis palyginimas

Įvertinus paraiškoje pateiktus klinikinius duomenis, nustatyta, kad risankizumabo palyginamais veiksmingumas grindžiamas tiesioginio palyginimo su placebo 2b ir 3 fazės klinikinių tyrimų INSPIRE (M16-067) ir COMMAND (M16-066) duomenimis. Placebas neatitinka įprastos klinikinės praktikos Lietuvoje, tačiau pacientų populiacija - pacientai, kuriems įprastinis arba biologinis gydymas sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas – atitinka Lietuvos pacientų populiaciją. Dėl netinkamo palyginamojo gydymo tiesioginio palyginimo tyrimų INSPIRE (indukcijos gydymo fazė) ir COMMAND rezultatai (palaikomojo gydymo fazė, pacientų pasiektų klinikinės remisijos dalis) laikomi papildoma informacija ir reikalingi netiesioginio palyginimo analizėje.

Netiesioginis palyginimas

Įvertinus pateiktus duomenis, laikoma, kad remiantis visų klinikinių tyrimų įtraukimo ir atmetimo kriterijais pacientų populiacija atitinka Lietuvos pacientų populiaciją. Pagrindiniai įtraukimo ir atmetimo kriterijai nukreipti į pacientus, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkus opinis kolitas. Tinklinėje meta-analizėje (TMA) klinikinė remisija, klinikinis atsakas į gydymą bei endoskopiškai patvirtintas opinio kolito pagėrėjimas buvo vertinami naudojant šansų santykį dviejose pacientų pogrupiuose: anksčiau negydytų biologiniais vaistais pacientai ir pacientai, kuriems gydymas 1 arba daugiau biologiniais vaistais buvo neefektyvus.

Risankizumabo pranašumas prieš tofacitinibą, ustekinumabą, vedolizumabą ar kitus biologinius vaistinius preparatus laikomas neįrodytu dėl neapibrėžtumo, susijusio su pacientų populiacijų heterogeniškumu netiesioginio palyginimo tyrimų pacientų populiacijose. TMA populiaciją sudarė

pacientai gydomi nuo indukcijos pradžios iki palaikomojo gydymo pabaigos ir pacientai pakartotinai atsitiktinės imties būdu paskirstyti į palaikomojo gydymo grupę, pasibaigus indukcijos fazei, nes buvo daryta prielaida, kad gydymo indukcinio atsako pacientų rezultatai gali būti apytiksliai panašūs į tuos, kurie reagavo į pakartotinai atsitiktinai pasirinktą indukciją. Manoma, kad ši prielaida nėra visiškai pagrįsta ir turi įtakos TMA rezultatams. Papildomai, didelis rezultatų neapibrėžtumas taip pat siejamas su placebo grupėje klinikinių duomenų (t.y. aktyvaus indukcijos atsako) perkėlimu į palaikymo fazę analizės metu, dėl ko statistiškai reikšmingai skiriasi placebo grupės rodikliai visų baigčių tinkluose, išskyrus sunkias infekcijas. Todėl, remiantis TMA rezultatais, laikoma, kad risankizumabo veiksmingumas tikėtina yra panašus į kitų biologinių vaistinių preparatų vertinant pagal klinikinės remisijos, klinikinio atsako ir endoskopiškai patvirtinto opinio kolito pagerėjimą nepriklausomai nuo prieš taikyto vidutinio sunkumo arba sunkaus opinio kolito gydymo.

Netiesioginio palyginimo TMA taip pat parodė, kad vertinant nepageidaujamų reiškinių (NR) bet kokio sunkumo, NR dėl kurių teko nutraukti gydymą, sunkių NR bei sunkių infekcijų dažnių pagal ŠS risankizumabas saugumas nesiskiria nuo kitų biologinių vaistų skiriant pacientams nepriklausomai nuo taikyto anksčiau gydymo.

Apibendrinant, risankizumabo veiksmingumas ir saugumas yra panašūs į kitų biologinių vaistinių preparatų, skirtų vidutinio sunkumo arba sunkiam opiniam kolitui gydyti Lietuvoje.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų mažinimo analizė, kurioje vertinami gydymo Skyrizi (risankizumabu) kaštai, opiniu kolitu sergantiems pacientams. Analizuojami šie pacientų pogrupiai, pagal pateiktas skyrimo sąlygas:

1. Skyrizi skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, gydyti, jeigu atsakas į gydymą standartiniais vaistinėmis preparatais buvo nepakankamas ar prarastas, arba kai pacientai šių vaistinių preparatų netoleravo.

2. Skyrizi skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai gydymas pirmaeilium vaistiniu preparatu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

Pasak pareiškėjo, pirmos eilės opinio kolito gydyme risankizumabas yra panašus į ustekinumabą ir, tikėtina, pakeistų šį vaistinį preparatą. Antros eilės ir tolimesniame gydyme, risankizumabas lyginamas su vedolizumabu. Ekonominė analizė apskaičiuota pritaikius konfidencialias Ustekinumabo ir Vedolizumabo kainas, pagal sutartį su VLK. Įvertinus analizės rezultatą nustatyta, jog gydymas risankizumabu yra pigesnis už gydymą ustekinumabu ir vedolizumabu.

Ekonominės analizės rezultatas

Risankizumabo kaštų palyginimas su ustekinumabu

Kaštai			
	<i>Risankizumabas</i>	<i>Ustekinumabas</i>	<i>Skirtumas</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****
<i>Indukcija</i>	*****	*****	*****
<i>Palaikomasis gydymas</i>	*****	*****	*****

Vaistų vartojimas	*****	*****	*****
Nepageidaujami reiškiniai	*****	*****	*****
Viso	*****	*****	*****

Risankizumabo kaštų palyginimas su vedolizumabu

Kaštai			
	<i>Risankizumabas</i>	<i>Vedolizumabas</i>	<i>Skirtumas</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****
<i>Indukcija</i>	*****	*****	*****
<i>Palaikomasis gydymas</i>	*****	*****	*****
Vaistų vartojimas	*****	*****	*****
Nepageidaujami reiškiniai	*****	*****	*****
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

Palyginamasis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikine praktika <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikine praktika <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS <input checked="" type="checkbox"/> 29.2.2 gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS

palyginamajam efektyvumui, taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.4 gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
---	--

7. REKOMENDACIJA

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

30¹.1. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant ar netaikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.2 ir 29.2.2 papunkčiuose numatytas sąlygas.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Skyrizi skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, gydyti, jeigu atsakas į gydymą standartiniais arba biologiniais vaistiniais preparatais buvo nepakankamas ar prarastas, arba kai pacientai šių vaistinių preparatų netoleravo.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

<Skyrimo sąlygų formuluotė>

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūloma skyrimo sąlygų formuluotė:

Skiriamas sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą arba gydymą biologiniais vaistais, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.