

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**

Cosentyx, 150 mg, injekcinis tirpalas

Sekukinumabas

STV35

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Novartis Europharm Limited
1.2	Registracijos data	2015 m. sausio 15 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 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)	Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-axSpA) Cosentyx skirtas aktyviu neradiografiniu ašiniu spondiloartritu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai nustatoma objektyvių uždegimo požymių, kuriuos rodo padidėjęs C reaktyvinio baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) požymiai, bei kai pacientams gydymas

	Kodas pagal TLK-10 AM	nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamai veiksmingas. M46.8
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" 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 2021 m. liepos 21 d.	<p>Sekukinumabas rekomenduojamas kaip gydymo pasirinkimas, aktyviu neradiografiniu ašiniu spondiloartritu sergantiems suaugusiesiems, kuriems nustatomi objektyvūs uždegimo požymiai (padidėjęs C reaktyvinio baltymo (CRB) kiekis arba magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) požymiai, bei kai gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamai veiksmingas, su sąlyga:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TNFα inhibitoriai netinka arba nepakankamai kontroliuoja ligą bei kompanija tieks sekukinumabą pagal komercinį susitarimą <p>Gydymas sekukinumabu vertinamas po 16 gydymo savaitių. Gydymas tęsiamas, kai yra aiškūs įrodymai:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BASDAI¹ santykis sumažėjo 50 proc. nuo gydymo pradžios arba ≥ 2 vienetais bei stuburo skausmas sumažėjo ≥ 2 cm pagal VAS (vizualinio analogo skalę); - Atkreipti dėmesį į bet kokį bendravimo sunkumą, arba fizinį, psichologinį, jautrumo ar pažinties neįgalumą, kuris gali įtakoti atsakymus į BASDAI ir VAS klausimynus, bei atitinkamai pritaikyti. <p><i>Pastaba iš rekomendacijų</i></p> <p>Klinikinio tyrimo įrodymai byloja, kad sekukinumabas efektyvus, palyginus su placebo. Nėra tiesioginio efektyvumo palyginimo sekukinumabo su TNFα inhibitoriais, gydant aktyviu neradiografiniu</p>	

¹ Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

		ašiniu spondiloartritu sergančius suaugusius pacientus. Tačiau netiesioginis palyginimas rodo, kad sekukinumbas galimai mažiau efektyvesnis nei TNF α inhibitoriai, bet tai aiškiai neįrodyta.
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.	Nekompensuojamas neradiografiniam ašiniam spondiloartritui (Nr-aSpA) gydyti (M46.8)
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Nekompensuojamas neradiografiniam ašiniam spondiloartritui (Nr-aSpA) gydyti (M46.8)

KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (Nr-axSpA) – tai lėtinė uždegiminė liga, pažeidžianti kryžmeninius klubo sąnarius ir stuburą, o kai kuriais atvejais – ir periferinius sąnarius arba vidaus organus (akis, žarnyną, širdį). Pagrindinis ašinio spondiloartrito požymis – kryžmeninių klubo sąnarių bei stuburo uždegimas, sukeliantis nugaros skausmą ir sąstingį. Daliai sergančiųjų vėliau išsivysto osifikacija. Sunkiais atvejais formuojasi kryžmeninių klubo ir stuburo sąnarių ankilozė, sindesmofitai, stuburo raiščių kalcifikacija, sukeliantis visišką stuburo nejudrumą. Nr-axSpA ir Ankilozinis spondilitas (AS) sergantieji nežymiai skiriasi ligos sukeliama negalia, amžiumi, HLA-B27 antigeno paplitimu. Tačiau tarp sergančiųjų Nr-axSpA didesnė dalis moterų, o padidėjęs CRB dažniau nustatomas sergantiesiems ankiloziniu spondiloartritu. Ne visais atvejais kryžmeniniuose klubo sąnariuose prasidėjęs uždegimas progresuoja, sukeldamas minėtus struktūrinius pokyčius. Žinoma, kad vyriška lytis, aukštas CRB, rūkymas yra struktūrinių pokyčių progresavimo rizikos veiksniai.

Spondiloartrito vertinimo tarptautinė draugija (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS*) siūlo, atsižvelgiant į vyraujančias klininkines išraiškas, skirstyti spondiloartritą į ašinį spondiloartritą (vyrauja kryžmeninių klubo sąnarių ir stuburo uždegimas) bei periferinį spondiloartritą (vyrauja periferinis artritas, entezitas, daktilitas).

Lietuvos reumatologų asociacijos ir SAM sutarimu naudojimas neradiografiniam ašiniui spondiloartritui (Nr-axSpA) koduoti naudojamas TLK kodas M 46.8 Kitos patikslintos uždegiminės spondilopatijos.

Manoma, kad Nr-axSpA paplitimas Europoje yra apie 0,25 proc., apie 10 – 40 proc. pacientų, sergančių šia liga progresuoja į AS per 2–10 metų, o per gyvenimą AS progresavimo tikimybė Nr-axSpA sergantiems pacientams yra apie 50 proc. Remiantis Paraiškos duomenimis, 2020 metų pabaigoje bendrai Vilniaus, Kauno ir Klaipėdos universitetinėse ligoninėse buvo gydomi 102 Nr-axSpA sergantys pacientai.

Pagrindinis gydymo tikslas – sumažinti skausmą, kiek galima ilgiau išlaikyti normalų stuburo ir sąnarių judrumą, stabdyti ligos progresavimą. Lietuvoje šiuo metu Nr-axSpA gydomas vadovaujantis Lietuvos respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2018 m. vasario 15 d. įsakymu Nr. V–180 „Ankilozinio spondilito ir kitos patikslintos uždegiminės spondilopatijos (Nr-axSpA) gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokomos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis”, tvarkos aprašu (toliau- Aprašas).

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (M46.8)		
Nėra apribojimų skirti vaistinių preparatų, kurio gydymo kaina yra mažiausia	TNF α blokatorius	TNF α blokatorius
Pažeistos akys	Adalimumabas	–
Pažeistas žarnynas	Adalimumabas	–
Pacientas yra sirgęs tuberkulioze	Etanerceptas	–
Alergija vienam iš TNF blokatorių	Kitas TNF α blokatorius (ne -mabas, jei buvo -mabas, arba ne -ceptas, jei buvo -ceptas)	Kitas TNF α blokatorius (ne -mabas, jei buvo -mabas, arba ne -ceptas, jei buvo -ceptas)

Gyvenimo prognozė daugeliu atvejų yra palanki, būna ilgalaikės remisijos. Ligos eiga labai įvairi. Vieniems pacientams pažeidžiami tik kryžmeniniai klubo sąnariai, kitiems – visas stuburas ir vidaus organai. Kuo jaunesniame amžiuje prasideda liga, tuo blogesnė jos prognozė. Gydymo tikslas turi būti pasiektas per 6 mėnesius nuo gydymo pradžios, tačiau jei po 3 mėnesių nuo gydymo pradžios nėra gydymo poveikio (esant ašinei formai – po 1 mėnesio), gydymas turi būti koreguojamas.

Vadovaujantis Aprašo 10 punktu, „Gydant Nr-axSpA skiriamas **TNF α blokatorius, kuris pagal vaistinio preparato charakteristikų santrauką turi indikaciją nr-axSpA gydymui** <...>“. Šią registruotą indikaciją turi du TNF α blokatorius, kurie kompensuojami Lietuvoje: adalimumabas ir etanerceptas (žr. Aprašo 9 punktą).

Remiantis Paraiškos duomenimis, sekukinumabo siūloma kompensuoti indikacija yra „Cosentyx skirtas aktyviu neradiografiniu ašiniu spondiloartritu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai nustatoma objektyvių uždegimo požymių, kuriuos rodo padidėjęs C reaktyvinio baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) požymiai, bei kai pacientams gydymas

nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamai veiksmingas“, tačiau nenurodytas gydymo eiliškumas. Vadovaujantis patarėjų tarybos nuomone, išdėstyta 2020 m. lapkričio mėn. 27 d. susirinkime „Neradiografinio ašinio spondiloartrito (Nr-aSpA) diagnostikos ir gydymo aktualijos Lietuvoje“ sekukinumabas „turėtų būti svarstomas kaip antros eilės pasirenkamas vaistas. Apraše dėl antros eilės vaisto kompensavimo nereikėtų daug pakeitimų, kadangi nauja indikacija yra beveik tokiai pačiai ligai, o ir gydymo algoritmai AS ir Nr-aSpA gydyti yra tokie pat.“

Tarnyba, vadovaudamasi Lietuvos respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas) 25 punktu, 2022 m. liepos 29 d. kreipėsi į pareiškėją, ir paprašė nurodyti, koks numatomo gydymo sekukinumabu eiliškumas, t. y. ar vaistinis preparatas skirtas pirmos ar antros eilės gydymui.

Per aprašo 25.1 papunktyje nustatytą terminą pareiškėjui nepateikus prašomos informacijos, neįmanoma atlikti vaistinio preparato Cosentyx palyginamojo efektyvumo ir klinikinio veiksmingumo vertinimo paraiškoje teikiama indikacijai.

Atsižvelgiant į aukščiau išdėstytą ir vadovaujantis Aprašo 26 punktu, daroma išvada, kad pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti, o klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika.

2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjas farmakoekonominiam vertinimui pateikė pirminę ir antrinę atvejo analizes priklausomai nuo vertinamos populiacijos. Pirminėje atvejo analizėje, kuri Pareiškėjo taikoma kaip pagrindinė, analizuojami pacientai, kuriems prieš tai buvo nepakankamai veiksmingas gydymas bent dviem nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU)) (negydyti biologiniais vaistinėmis preparatais). Antrinėje analizėje įtraukta visa pacientų populiacija, t. y. ir pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas TNF α inhibitoriais ir šių preparatų vartojimas buvo nutrauktas arba dėl veiksmingumo stokos, arba dėl jų netoleravimo (vadinamieji „nepakankamo atsako TNF α inhibitoriams“ pacientai).

Pareiškėjas pateikė kaštų naudingumo analizę (toliau – KNA) lyginant sekukinumabą su įprastine gydymo praktika (palaikomas gydymas) ir kaštų mažinimo analizę (toliau – KMA) sekukinumabą lyginant su ADA ir ETA (etanerceptu, adalimumabu, golimumabu ir cetrolizumabu). KNA klinikiams įrodymams pagrįsti Pareiškėjas pateikė tiesioginio palyginimo PREVENT klinikinį tyrimą (atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 2 metų trukmės III fazės klinikinis tyrimas, pratęsias iki 2 metų pacientams, kuriems nustatytas nr-aSpA), kuriame sekukinumabas lygintas su placebo. KMA klinikinio veiksmingumo duomenys sekukinumabą lyginant su ADA ir ETA KMA įtraukti iš netiesioginio palyginimo tinklinės meta-analizės.

Lietuvos klinikinėje praktikoje, pacientams pagal Pareiškėjo nurodytą indikacijos sąlygą, kai prieš tai buvo nepakankamai veiksmingas gydymas bent dviem nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU)) yra skiriamas biologinis gydymas, t. y. TNF α blokatoriumi pagal mažiausią VLK skelbiamą metinę gydymo kainą. Tarnyba vertina, kad pareiškėjo pateikta įprastinė atvejo analizė, kuri yra pagrįsta tiesioginio palyginimo su placebo PREVENT klinikinio tyrimo duomenimis, neatitinka Lietuvos klinikinės praktikos ir yra netinkama analizei. Standartiniu nr-aSpA gydymu yra laikomas gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais ir nr-aSpA gydymui Lietuvoje yra kompensuojami TNF α inhibitoriai: adalimumbas (ADA) ir etanerceptas (ETA).

Vertinant, kad sekukinumabas būtų skiriamas kai prieš tai buvo nepakankamai veiksmingas gydymas TNF-alfa blokatoriais (ADA, ETA), (Pareiškėjo pateikta antrinė kaštų analizė, kurioje analizuojami biologinį gydymą gavę pacientai) įtraukta tiriamoji populiacija nėra tinkama, kadangi PREVENT tyrimo duomenimis tik mažai daliai pacientų buvo skirtas gydymas TNF α inhibitoriais (9,7 proc.). Tarnyba vertina, kad analizuojamas pogrupis yra per mažos imties bei dėl nepakankamos tyrimo galios neatspindi pacientų populiacijos, kuriems yra skiriamas gydymas TNF α inhibitoriais.

Tarnybai iš anksčiau pateiktų vertinimų ir literatūroje pasiekiamos informacijos yra žinoma, kad biologinį gydymą gavusių pacientų atsakas skiriasi lyginant su pacientais, kurie nebuvo gydyti biologiniais vaistiniais preparatais, todėl vertinama, kad efektas šiam į analizę įtrauktam pogrupiui yra neaiškus. Neaiškus gydymo efektas lieka ir pacientų pogrupiui, kuriems TNF α inhibitoriai (ADA, ETA) kontraindikuotini.

Tarnybai yra žinomos adalimumabo ir etanercepto Lietuvai taikomos kainos nuolaidos. Valstybinė ligonių kasa pateikė duomenis (2022 m. liepos 22 d.), kurie ADA ir ETA biologiškai panašūs vaistiniai preparatai yra skiriami dažniausiai (pagal faktinius duomenis) ir yra pigiausi vertinant pagal metinius gydymo kaštus, kuriuos sekukinumabas siektų pakeisti nr-aSpA gydymui. Vertinant Pareiškėjo pateiktą kaštų mažinimo analizę, kurioje sekukinumabas lyginamas su adalimumabu ir etanerceptu (tinkamais palyginamaisiais), pritaikius palyginamųjų Lietuvai taikomas kainos nuolaidas, gydymo sekukinumabu kaštai yra brangiausi.

Tarnyba, vadovaudamasi Lietuvos respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas) 25 punktu, 2022 m. liepos 29 d. kreipėsi į pareiškėją, ir paprašė atsakyti į klausimus dėl numatomo gydymo sekukinumabu eiliškumo ir kitų su eiliškumu susijusių klausimų (populiacijos, palyginamojo, modeliavimo prielaidų pagrindimo). Pareiškėjas taip pat buvo prašomas pateikti informaciją apie Lietuvai taikomas sekukinumabo kainos nuolaidos dydį (jei tokia būtų taikoma).

Per Aprašo 25.1 papunktyje nustatytą terminą pareiškėjui nepateikus prašomos informacijos, lieka neišspręsti klausimai dėl ekonominės paraiškos dalies, t.y., neaišku, kurioje gydymo eilėje būtų skiriamas sekukinumabas ir nuo to priklauso vertinamos populiacijos, palyginamųjų vaistinių preparatų, klinikinių duomenų pagrindimo, modeliavimo, ekstrapoliavimo prielaidų ir kitų analizės veiksnių tinkamumas ir pagrindimas.

Atsižvelgiant į aukščiau išdėstytą ir vadovaujantis Aprašo 26 punktu, daroma išvada, kad pareiškėjo pateikta kaštų analizė nėra tinkama kaštų naudingumui ar mažinimui įvertinti.

3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

5. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<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 checked="" 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"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input checked="" 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> <netaikant PGS> <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, <taikant PGS> <netaikant 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> <netaikant PGS>, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

6. 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: „*Cosentyx skirtas aktyviu neradiografiniu ašiniu spondiloartritu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai nustatoma objektyvių uždegimo požymių, kuriuos rodo padidėjęs C reaktyvinio baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) požymiai, bei kai pacientams gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamai veiksmingas*“ dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.1 ir 33.3 papunkčiuose, neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.