



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai
El. p. ministerija@sam.lt

Nr.

Kopija:
UAB „Insuvia“
El. p. donatas.grina@insuvia.com

I

Nr.

REKOMENDACIJA

*Trientino tetrahydrochloridas 150 mg, plėvele dengtos tabletės
(Cuprior)*

UAB „Insuvia“

REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS LIGŲ, VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI

1. INDIKACIJA

Cuprior skirtas gydyti Vilsono liga sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus nuo 5 metų, kurie netoleruoja vaistinių preparatų su D-penicilaminu, ligos TLK-10-AM kodas – E83.0

2. DOZAVIMAS

Rekomenduojama dozė yra nuo 450 iki 975 mg (3 – 6,5 plėvele dengtos tabletės) per parą ir ji dalijama į 2 – 4 dozes. Įprastais atvejais pradinė dozė turėtų atitikti mažiausią spektro dozę, vėliau ją reikėtų pritaikyti, atsižvelgiant į paciento klinikinį atsaką. Patikimiausias rodiklis terapijos poveikiui stebėti yra laisvojo vario kiekis serume, kuris apskaičiuojamas iš bendro vario kiekio atėmus prie ceruloplazmino prisijungusio vario kiekį (normalus laisvojo vario kiekis serume paprastai svyruoja nuo 100 iki 150 mikrogramų/l).

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Registravimo data: 2017-09-05

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Vilsono ligos etiologija ir patogenezė

Vilsono liga yra paveldima autosominiu recesyviniu budu. Jai būdingas patologinis vario kaupimasis organizme. Įprastinėmis sąlygomis žmogus per dieną su maistu gauna apie 1 – 5 mg vario, o tai viršija metabolinius organizmo poreikius, kurie siekia 0,75 – 0,9 mg, todėl perteklinis vario

kiekis turi būti pašalintas. Sergant Vilsono liga ir nepašalinant perteklinio vario jis pradeda akumuluotis kepenyse, smegenyse, ragenoje ir taip sąlygoja šios ligos simptomų atsiradimą.

Vilsono ligos simptomai

Vilsono ligos simptomai gali atsirasti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai liga pasireiškia tarp 5 – 35 m. Ligos simptomai paprastai skirstomi į hepatinius ir neurologinius/neuropsichiatrinčius.

Hepatiniai simptomai būna pirmoji ligos išraiška 40 – 50 proc. pacientų. Kepenų pažeidimo laipsnis sergant Vilsono liga gali būti labai įvairus pradedant nuo kepenų padidėjimo ir besimptomio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo, baigiant kepenų ciroze arba ūmiu kepenų nepakankamumu.

Neurologiniai ir neuropsichiatriniai ligos simptomai įprastais atvejais pasireiškia vėliau nei kepenų pažeidimo simptomai. Pacientams būdingi šie neurologiniai simptomai / sindromai: į Parkinsono ligą panašus akinetinis - rigidinis sindromas, pseudosklerozė su tremoru, ataksia, distoninis sindromas. Pacientams gali pasireikšti šie neuropsichiatriniai simptomai: asmenybės pokyčiai, nuotaikos sutrikimai ypač depresija, taip pat paranoja, gali suprastėti vaikų mokymosi rezultatai. Devyniasdešimtpenkiems procentams pacientų, kuriems pasireiškė neurologiniai simptomai ir 50 proc. pacientų be neurologinių simptomų turi oftalmologinį Vilsono ligos markerį vadinamą *Kayser-Fleischner* žiedai, kurie susidaro Descemento membranoje susikaupus vario depositams. Pacientams sergantiems Vilsono liga rekomenduojama rutiniškai atlikti šiuos tyrimus (bent du kartus per metus): vario konc. serume, kepenų fermentų konc., INR, BKT, BŠT, taip pat atliktį bendrą ir neurologinį ištyrimą.

Negydoma liga yra mirtina. Išgyvenamumo prognozė priklauso nuo kepenų ir neurologinės sistemos pažeidimo laipsnio ir nuo pacientų gydymo režimo laikymosi.

Vilsono ligos gydymas

Vilsono ligos gydymo tikslas yra kontroliuoti laisvo vario konc. kraujo serume. Su maistu suvartojamo vario kiekio ribojimas daugumai pacientų yra nepakankama priemonė, todėl daugumai pacientų reikia medikamentinio gydymo. Efektyviausi medikamentai Vilsono ligos gydymui yra vario chelatoriai (D-penicilaminas ir trientinas), kurie jungiasi su variu ir skatina jo ekskreciją iš organizmo. Dėl didesnio efektyvumo D-penicilaminas yra pirmo pasirinkimo vaistas Vilsono ligai gydyti. Tačiau apie 20-30 proc. pacientų vartojančių šį vaistą per pirmas tris gydymo savaites patiria nepageidaujamas reakcijas, kurios dažnai lemia gydymo nutraukimą. Tokiems pacientams gydymas gali būti keičiamas į trientiną.

Cinko druskos taip pat gali būti naudojamos Vilsono ligos gydymui. Tačiau dėl lėto atsako į gydymą šie preparatai gali būti skiriami tik besimptomiams pacientams, arba palaikomajam gydymui po D-penicilamino ar trientino gydymo kurso arba derinyje su minėtais chelatoriais.

Jei intensyvus medikamentinis gydymas pradedamas jau esant dekompensuotai kepenų cirozei ir gydymas yra neefektyvus, vienintelė tolimesnė gydymo galimybė yra kepenų transplantacija. Po kepenų transplantacijos 5 – 10 metų išgyvenamumas yra 59 – 76 proc., pacientų.

5. Palyginamojo efektyvumo santrauka

Tyrimo *Lariboisière* APIBŪDINIMAS

Tai retrospektyvinis vienam centre atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti trientino tetrahydrochlorido (TRT) druskos saugumą ir efektyvumą gydant Vilsono ligą su Trientino dihydrochlorido (TRD) druska. Tyrimo metu buvo analizuojami visi prieinami pacientų duomenys (rutiniškai atlikti pacientų vizitų metu) sukaupti Lariboisière ligoninėje nuo 1970 m. iki 2010 m.

Įtraukimo kriterijai:

1. Pacientui iki 2010 m. diagnozuota Vilsono liga
2. Gydymas TRT arba TRD monoterapija buvo skiriamas ilgiau nei 12 mėn.

Neįtraukimo kriterijai

1. TRT arba TRD skiriamas Vilsono ligos gydymui derinyje su kitais medikamentais

Skirtas gydymas. Pacientams buvo skiriama TRT arba TRD. Vilsono ligos gydymas buvo paremtas 2008 m. išleistu HAS (pranc. *Haute Autorité de Santé*) protokolu. Pareiškėjo teigimu, pacientams iki 2008 m. buvo skiriamas gydymas pagal vietinį, panašų į HAS*, protokolą.

Pasak pareiškėjo, įprastinė trientino suaugusiųjų dozė nurodyta HAS protokole yra 1500 mg/d, skiriama per 2 – 3 kartus, tačiau nėra nurodyta, kuri trientino druska minima (TRT ar TRD).

Pasak pareiškėjo įprastinė trientino pediatriinė dozė nurodyta HAS protokole yra 750 – 900 mg/d. Pareiškėjas nurodo, kad įprastai vaikams yra skiriama 20 mg/kg/d TRD, per 2 – 3 kartus.

*Pareiškėjo pateiktas HAS protokolas yra prancūzų kalba, jis nebuvo pakomentuotas rašte “PAPILDOMA INFORMACIJA, DĖL VAISTINIO PREPARATO CUPRIOR (TRIENTINAS) PARAIŠKOS ĮTRAUKTI Į KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠUS”

Pirminė vertinamoji baigtis neapibrėžta. Nurodyta, kokie rodikliai bus vertinti tyrimo metu.

Vertinti rodikliai

- Buvo vertinti šie kepenų tyrimai: aminotferazės, bilirubinas, protrombino laikas, ultragarsinis kepenų tyrimas, kepenų cirozės žymenys (vaizdiniuose tyrimuose, klinikiniai portinės hipertenzijos požymiai).
- Buvo vertinami šie neurologiniai tyrimai: neurologinė simptomatika klinikinio ištyrimo metu, vaizdiniai smegenų tyrimai.
- Taip pat vertinta: *Kayser-Fleischer* žiedų buvimas, vario konc. serume ir šlapime, ceruloplazmino konc. serume ir šlapime.
- Pradedant gydymą arba keičiant jį visi pacientai buvo įvertinti dėl: hepatomegalijos, splenomegalijos, stemplės venų varikozijų, apatinių galūnių edemos, geltos, ascito, žaibinio hepatito, encefalopatijos, portinės hipertenzijos ir kitų įvykių potencialiai susijusių su Vilsono liga.

Vertinimas

Pacientų vizitų metu kepenų ir neurologinių tyrimų rezultatai buvo vertinami kaip: pagerėję, nepakitę, arba pablogėję *Kayser-Fleischer* žiedai buvo vertinami kaip: padidėję, sumažėję arba išnykę. Nenurodyta, kieno vertinimais buvo remtasi, t.y. ar gydančio gydytojo, ar tyrėjo, nagrinėjančio medicininius dokumentus. Nėra nurodyta, kokie rodiklių pokyčiai bus vertinami, t.y. ar bet koks laboratorinių rodiklių, simptomų pokytis bus traktuojamas kaip būklės pasikeitimas.

Rezultatai

Kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 3 (23,08 proc.), nepasikeitė 10 (76,92 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 13 (29,55 proc.), nepasikeitė 10 (76,92 proc.), pablogėjo 2 (4,54 proc.) pacientams. Kepenų pažeidimo simptomų įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p = 0,842$.

Neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 4 (30,77 proc.), nepasikeitė/nebuvo simptomų 9 (69,23 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 12 (27,27 proc.), nepasikeitė 31 (70,46 proc.), pablogėjo 1 (2,27 proc.) pacientams. Neurologinio pažeidimo įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p = 0,172$.

Duomenys apie kepenų pažeidimo ir neurologinio pažeidimo pokyčius pacientams, kuriems trientinas buvo skiriamas kaip antros ir vėlesnės eilės gydymas.

Kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 2 (18,18 proc.), nepasikeitė 9 (81,82 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 13 (30,95 proc.), nepasikeitė 27 (64,29 proc.), pablogėjo 2 (4,76 proc.) pacientams. Kepenų pažeidimo simptomų įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p = 0,670$.

Neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 4 (36,36 proc.), nebuvo simptomų 2 (18,18 proc.), nepakito 5 (45,45 proc.) pacientų. Tuo tarpu neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 12 (28,57 proc.), nebuvo 24 (57,14 proc.), nepakito 6 (14,29 proc.) pacientams. Neurologinio pažeidimo įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai reikšmingi $p = 0,030$.

Tyrimo Weiss et al 2013 APIBŪDINIMAS

Tai retrospektyvinis kohortinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti duomenys iš trijų tretinio lygio gydymo centrų Vokietijoje, trijų tretinio lygio gydymo centrų Austrijoje ir EUROWILSON registro. Į tyrimą įtraukti pacientų duomenys, kuriems Vilsono ligos gydymui buvo skiriama monoterapija D-penicilaminu arba trientinu. Pacientų įtrauktų į klinikinį tyrimą stebėjimo mediana yra 13,3 metai.

Įtraukimo kriterijai:

1. Remiantis Leipcigo kriterijais diagnozuota Vilsono liga;
2. Skirtas gydymas monoterapija D-penicilaminu arba trientinu.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Pacientai, kuriems buvo skiriamas gydymas tik cinko preparatais.

Skirtas gydymas. Į tyrimą įtraukti 405 pacientai, kuriems buvo skirti 467 gydymo kursai chelatorium (326 iš D-penicilamino monoterapija ir 141 trientino monoterapija), kurių trukmė yra daugiau nei 6 mėn.

Pagrindinė vertinamoji baigtis nenurodyta. Buvo vertintos neurologinės ir hepatinės baigtys 6, 12, 24, 36, 48 mėnesiais po gydymo paskyrimo. Baigtys buvo suskirstytos pagal tai ar vaistas buvo skirtas kaip pirmos ar kaip antros eilės gydymas. Neurologinės ir hepatinės baigtys buvo vertintos taip: nėra pakitimų, normalizacija (hepatinių simptomų atvejų šis įvertinimas reiškia normalius kepenų fermentų ir kepenų funkcijos rodiklius), pagerėjimas nesiekiantis normos, pablogėjimas, tyrimo laikotarpiu asimptominis. Remiantis šiais rodikliais buvo apskaičiuotas pacientų skaičius, kurie patyrė ligos simptomų pagerėjimą arba pablogėjimą, šis rodiklis buvo stratifikuotas pagal simptomų būvimą arba nebūvimą ir pagal tai, kurios eilės gydymas (pirmos ar antros) buvo skiriamas.

Rezultatai

Siūlomą kompensuoti skyrimo sąlygą iš dalies atitinka pacientų pogrupis, kuriam skiriamas antros eilės gydymas trientinu.

Hepatiniai simptomai

Simptominiams pacientams užfiksuoti panašūs būklės pagerėjimo dažniai skiriant antros eilės gydymą. Pagerėjimas užfiksuotas 12 iš 16 (75 proc.) pacientų D-penicilamino grupėje ir 31 iš 45 (68,9 proc.) trientino grupėje. Tarp grupių panašūs stabilios kepenų ligos rezultatai užfiksuoti skiriant vaistus antros eilės gydymui. Stabili kepenų liga buvo užfiksuota 4 iš 16 (25 proc.) pacientų gavusių D-penicilaminą ir 10 iš 45 (22,2 proc.) pacientų gavusių trientiną. Kepenų ligos progresavimas skiriant antros eilės gydymą užfiksuotas 4 iš 45 (8,9 proc.) simptominių pacientų trientino grupėje ir nei vienam pacientui D-penicilamino grupėje (0 iš 16 pacientų). Visais atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Neurologiniai simptomai

Skiriant antros eilės gydymą simptominiams neurologiniams pacientams pagerėjimas užfiksuotas 3 iš 13 (23,1 proc.) pacientų, kuriems skirtas D-penicilaminas, ir 26 iš 51 (51 proc.), kuriems skirtas trientinas. Skiriant antros eilės gydymą stabili liga buvo užfiksuota 9 iš 13 (69,2 proc.) simptominių pacientų gavusių D-penicilaminą ir 17 iš 51 (33,3 proc.) gavusių trientiną. Skiriant antros eilės gydymą pacientams su neurologine simptomatika, neurologinės būklės pablogėjimas užfiksuotas 1 iš 13 (7,3 proc.) pacientų gaunantiems D-penicilaminą ir 8 iš 51 (15,7 proc.) paciento gavusio trientiną. Visais atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Lentelė nr. 1 Neurologinių ir hepaticinių simptomų pokyčiai

Table 2. Rate of Hepatic or Neurologic Improvement and Worsening in All or Only Symptomatic Patients Stratified by First- and Second-Line Treatment

	First-line treatments			Second-line treatments		
	DPA	Trientine	P value	DPA	Trientine	P value
Hepatic improvement						
All	185/295 (62.7%)	25/38 (65.8%)	.859	12/31 (38.7%)	31/103 (30.1%)	.386
Symptomatic	185/204 (90.7%)	25/27 (92.6%)	1	12/16 (75%)	31/45 (68.9%)	.757
Hepatic worsening						
All	4/295 (1.4%)	0/38	1	0/31	4/103 (3.9%)	.573
Symptomatic	4/204 (2%)	0/27	1	0/16	4/45 (8.9%)	.565
Neurologic improvement						
All	77/295 (26.1%)	11/38 (28.9%)	.699	3/31 (9.7%)	26/103 (25.2%)	.082
Symptomatic	77/114 (67.5%)	11/20 (55%)	.312	3/13 (23.1%)	26/51 (51%)	.118
Neurologic worsening						
All	6/295 (2%)	4/38 (10.5%)	.018	1/31 (3.4%)	8/103 (7.8%)	.684
Symptomatic	6/114 (5.3%)	4/20 (20%)	.042	1/13 (7.3%)	8/51 (15.7%)	.672

NOTE. P values were established using the 2-tailed Fisher test.

Tyrimo Brewer et al 2006,2007 APIBŪDINIMAS

Tai randomizuotas klinikinis tyrimas atliktas viename klinikinių tyrimų centre. Klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti tetratiomolybdato (TM) ir trientino efektyvą bei saugumą gydant pacientus sergančius Vilsono liga su neurologine simptomatika.

Įtraukimo kriterijai:

1. Vilsono liga su neurologiniais simptomais,
 - a. Vilsono liga diagnozuota remiantis: *Kayser-Fleischer* žiedo buvimu, šlapimo vario konc. virš 100 mcg/ 24 val., kepenų audinyje paimtame biopsijos metu vario konc. virš 200 mcg/g (sausos masės).
 - b. Vienas ar daugiau neurologinių simptomų sąlygotų Vilsono ligos, kuriuos patvirtino neurologas
2. Pacientas penicilaminu arba trientinu negydytas ilgiau nei 4 sav.

Neįtraukimo kriterijai:

Nenurodyti.

Skirtas gydymas. Į klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams buvo skiriamas tetratiomolybdatas: 20 mg 3 k/d. valgio metu ir 20 mg 3 k/d. tarp valgių arba trientino hidrochloridas: 500 mg 2 k/d. tarp valgių. Abu vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu su 50 mg cinko 2 kartus dienoje. Gydymas buvo skiriamas 8 savaites. Po šio etapo pacientams 3 metus buvo skiriamas palaikomasis gydymas cinku (dozės nenurodytos).

Pagrindinė vertinamoji baigtis. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi:

1. Pusiau kiekybinio neurologinio tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka neurologinės būklės pablogėjimo kriterijus;
2. Pusiau kiekybinio kalbos tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka kalbos funkcijos pablogėjimo kriterijus.

Vertinamosios baigtys apibrėžtos neaiškiai. Nėra pateikta imties skaičiavimo metodika. Nėra duomenų apie tyrimo galios skaičiavimus. Nėra nurodyta kaip atsižvelgiama į daugialypiškumo

problema (angl. *multiplicity issue*), t.y. ar bus naudojamas hierarchinis hipotezės testavimas ar bus dalinama alfa reikšmė ir t.t. Nėra nurodyta, kuriame laiko taške bus vertinamos pirminės vertinamosios baigtys. Taip pat, tiksliai neaprašyti tyrimo metodai, kurie bus naudojami neurologinėi būklei ar kalbos funkcijai įvertinti. Publikacijoje Brewer et al. 2007, teigiama, kad neurologinės būklės vertinimo metu buvo tiriami įvairūs su Vilsono liga susiję simptomai, kurie buvo vertinti balais nuo 0 (nėra pakitimų) iki 3 (sunkūs pakitimai). Šie įvertinimai buvo sumuojami. Minimali bendra balų suma yra 0, o maksimali 38. Neurologinės būklės pablogėjimą atitinkantis pokytis apibrėžtas kaip bendros balų sumos padidėjimas bent 5 balais. Pabrėžiama, kad būklės pablogėjimas įrodomas, kai pokytis išlieka kartotinių tyrimų metu (atliekamų kas savaitę). Trientinas klinikiniame tyrime buvo skiriamas tik 8 sav., vėliau šis vaistinis preparatas buvo pakeistas į cinką.

Rezultatai

Klinikiniame tyrime dalyvavo 48 pacientai (23 trientino grupėje ir 25 tetratiomolybdato grupėje). Duomenys apie palyginamųjų grupių pradines charakteristikas riboti. Duomenų apie pacientų pogrupį, kuriems trientinas buvo skiriamas kaip antras vaistas po D-penicilamino netoleravimo nėra.

Pagrindinės vertinamosios baigtys.

Pusiau kiekybinio neurologinio tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka neurologinės būklės pablogėjimo kriterijus. 8 sav. laikotarpyje (pradinis laikotarpis, kurio metu skiriamas trientinas arba tetratiomolybdatas (toliau - TM) neurologinė būklė pablogėjo 1 pacientui TM grupėje ir 6 trientino grupėje, skirtumas statistiškai reikšmingas $p < 0,05$.

Lentelė 2: Pusiau kiekybinio neurologinio tyrimo pokytis

Table 1. Patients' Semiquantitative Neurologic Scores

NUMBER OF PATIENTS	NUMBER DETERIORATED	BASE LINE SCORES OF PATIENTS WHO DETERIORATED	SCORES AT PEAK OF DETERIORATION	WEEK OF TREATMENT IN WHICH PEAK DETERIORATION OCCURRED
<i>TM arm</i>				
25	1*	7.5	13	4
<i>Trientine arm</i>				
23	6*	7.0	20.0	7
		10.5	22.5	8
		3.5	10.5	4
		15.0	20.5	6
		11.5	17.5	38**
		11.0	17.3	7

*Significantly different ($p < 0.05$).

**This patient was reported by his family to have deteriorated shortly after discharge (at 8 weeks) to his home in Venezuela. On readmission at 38 weeks he was found to have reached criteria for worsening in spite of good evidence of compliance with maintenance therapy.

Pusiau kiekybinio kalbos tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka kalbos funkcijos pablogėjimo kriterijus. 8 sav. laikotarpyje nei vienam pacientui abejose tyrimo grupėse kalbos funkcija nesutriko tiek, kad atitiktų pablogėjimo kriterijus.

Antrinės vertinamosios baigtys

Paveikslas nr. 1: Neurologinės būklės ir kalbos įverčio pokyčiai

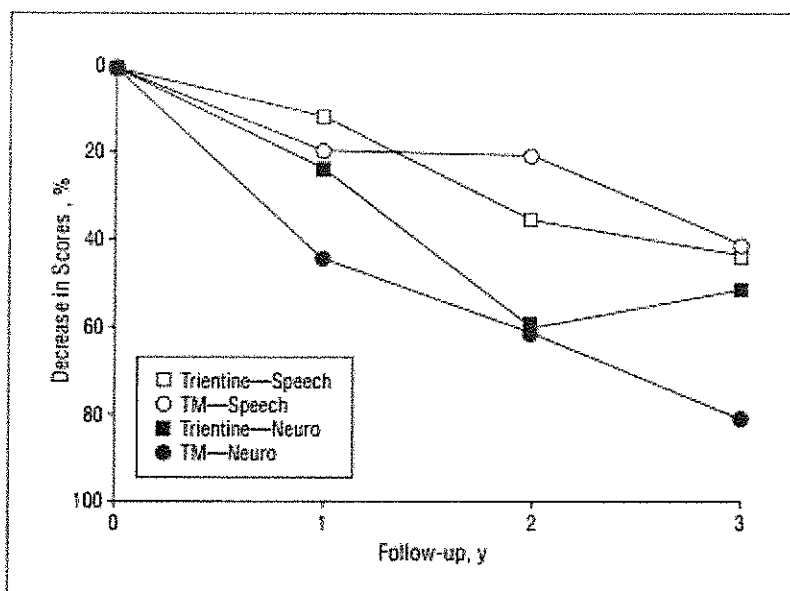


Figure. The improvements in neurologic scores (neuro) and speech scores (speech) during years of follow-up in patients treated with tetrathiomolybdate (TM) and trientine.

Kiek pacientų tęsė dalyvavimą klinikiniame tyrime po pradinio 8 sav. etapo, duomenų nėra. Pacientams po 8 savaitės abejose tyrimo grupėse buvo skiriamas cinkas. Pacientai, gydyti TM, per 3 metus nuo gydymo pradžios atgavo 81 proc. savo neurologinės būklės, tuo tarpu pacientai, gydyti trientinu, 51 proc.

Tyrimo autoriai pripažįsta, kad šis skirtumas galėjo susidaryti atsitiktinumo dėka, dėl pacientų, kurių duomenys buvo prieinami po 3 metų. Atkreipiamas dėmesys, kad po 2 metų duomenys neurologinės būklės duomenys buvo identiški. Tikslūs skaičiai, kaip kito kalbos funkcija nepateikti, bet vertinant paveikslą nr. 1, galima daryti prielaidą, kad abiejų grupių rezultatai iš esmės nesiskyrė.

Tyrimo Merle et al. APIBŪDINIMAS

Retrospektyvinis kohortinis tyrimas atliktas naudojant vieno Vokietijos centro duomenis. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie 2000 – 2005 lankėsi tyrimo centre ir jiems buvo patvirtinta Vilsono ligos diagnozė. Pacientų stebėjimo trukmės mediana 16,7 metų. Tyrimo metu pacientams buvo skiriamas gydymas D-penicilaminu, trientinu arba cinku.

Įtraukimo kriterijai:

1. Diagnozuota Vilsono liga remiantis klinikiniais arba biocheminiais rodikliais

Skirtas gydymas. Pacientams buvo skiriamas gydymas D-penicilaminu 900 – 1800 mg/d., trientinu 900 – 2100 mg/d., cinku 150 – 250 mg/d.

Pagrindinė vertinamoji baigtis nenurodyta. Aiškaus apibrėžimo, kaip bus vertinamos tyrimo baigtys nėra t.y. koku laiku; kas yra traktuojama kaip kliniškai reikšmingas skirtumas ir kt. Tyrimo metu buvo vertinta:

1. Neuropsichiatrinė būklė remiantis metodu aprašytu publikacijoje Oder et al 1993;
2. Hepatiniai simptomai.

Nėra pateikta imties skaičiavimo metodika. Nėra duomenų apie tyrimo galios skaičiavimus. Nėra nurodyta, kaip atsižvelgiama į daugialypiškumo problemą (angl. *multiplicity issue*), t.y. ar bus naudojamas hierarchinis hipotezės testavimas ar bus dalinama alfa reikšmė ir t.t.

Rezultatai

Į tyrimą įtraukti 163 pacientai, iš jų 138 pacientams Vilsono ligos gydymas buvo pradėtas nuo D-penicilamino, 9 pacientams nuo trientino, 13 nuo cinko, trims pacientams atlikta skubi kepebų transplantacija. Tyrimo pabaigoje (gyvi liko 160 pacientų) 63 pacientai ir toliau buvo gydomi D-penicilaminu, 44 trientinu, 45 cinku, o 8 buvo atlikta sėkminga kepenų transplantacija.

Vertinamosios baigtys

Nėra pateikta rezultatų palyginimo pacientų grupėse vartojusiose skirtingus vaistus (D-penicilaminą, trientiną cinką).

Neurologiniai simptomai tyrimo eigoje

Tyrimo eigoje 20 iš 105 buvusių asimptominių pacientų išsivystė neurologiniai simptomai. Iš 58 pacientų, kurie tyrimo pradžioje jau turėjo neurologinius simptomus, 31 pacientui neurologinė būklė pagerėjo, o 14 pablogėjo, likusiems pacientams būklė nekito.

Hepatiniai simptomai tyrimo eigoje

Du pacientai iš 41, kuriems tyrimo pradžioje nenustatyti hepatiniai simptomai, atsirado hepatiniai simptomai. Iš 119 pacientų, kurie jau turėjo hepatinius simptomus tyrimo pradžioje, 94 pasireiškė simptomų regresavimas, 15 kepenų funkcija pablogėjo, o likusiems kepenų pažeidimas išliko stabilus. 7 pacientai, laikėsi gydymo režimo, bet nepaisant to kepenų pažeidimas vis tiek progresavo, visi jie vartojo cinką (5 pacientai) arba trientiną (2 pacientai).

Duomenų apie pacientų pogrupį, kuriems trientinas buvo skiriamas kaip antras vaistas po D-penicilamino netoleravimo, nėra (tokių pacientų buvo 39).

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Lariboisiere 2015

Nei vienas nepageidaujamas reiškinys gydančio gydytojo vertinimu nebuvo susijęs skiriamu gydymu. TRT gavusiam pacientui buvo pakartotinai atsiradęs *Kayser-Fleischner* žiedas, tai sąlygojo gydymo nutraukimą. TRD grupėje užfiksuotas vienas atvejis vilkiligės, dviem pacientams pasireiškė neurologinės būklės pablogėjimas, vienai pacientei nustatytas vario konc. padidėjimas kepenų biopsijos metu, vienam pacientui padidėjo *Kayser-Fleischner* žiedas.

Brewer 2007

Keturiems pacientams TM grupėje (iš 25) užfiksuotas transaminazių padidėjimas, tokių pokyčių nebuvo užfiksuota trientino grupėje. Trys pacientai TM grupėje atitiko anemijos arba leukopenijos kriterijus ir 1 toks pacientas trientino grupėje. Duomenų apie kitus nepageidaujamus reiškinius nepateikta.

Weiss 2013

Tyrimo metu buvo vertinti tik nepageidaujami reiškiniai, kurie nulėmė gydymo nutraukimą. Dėl nepageidaujamų reiškinių buvo nutraukti 94 gydymo kursai D-penicilaminu ir 10 gydymo kursų trientinu, skirtumas statistiškai reikšmingas $p = 0,039$. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys nulėmęs gydymo nutraukimą trientino grupėje buvo artralgija (2,8 proc.). Šis nepageidaujamas reiškinys taip pat lėmė dažniausią gydymo nutraukimą D-penicilamino grupėje (8,9 proc.). Kitos priežastys lėmusios gydymo nutraukimą trientino grupėje buvo: su skrandžio disfunkcija susiję skundai, niežulys, mialgija, nefropatija, leukopenija, ANA titro padidėjimas, eritema, raudonoji vilkligė, hirsutizmas visi nepageidaujami reiškiniai užfiksuoti vieną kartą. Dažniausios priežastys lėmusios gydymo nutraukimą D-penicilamino grupėje (neskaitant artralgijos) buvo: su skrandžio disfunkcija susiję skundai, albuminurija arba proteinurija, ANA titro padidėjimas, eritema, odos elastožė.

Merle 2007

Iš 138 D-penicilaminu gydytų pacientų, 97 pasireiškė nepageidaujamos reakcijos (70,3 proc.). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai šiems pacientams buvo: ANA titro padidėjimas, bėrimas, artritas, neurologinės būklės pablogėjimas. 31,3 proc. pacientų, gydytų minėtu vaistu, nepageidaujami reiškiniai buvo sunkūs tokie kaip neurologinės būklės pablogėjimas, pancitopenija,

nefrotoksiškumas, polineuropatija, optinio nervo neuritas, polimiozitas. Atskirtų sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis yra nepateiktas. 39 pacientams, kuriems pasireiškė nepageidaujami reiškiniai gydant D-penicilaminu gydymas buvo pakeistas į trientiną, 34 į cinką, o 24 pratęstas gydymas D-penicilaminu. 19 pacientų iš 59, kurie buvo gydyti trientinu patyrė nepageidaujamus reiškinius. Nėra pateikiama duomenų kiek iš jų buvo sunkūs. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai šiems pacientams buvo neurologinės būklės pablogėjimas, ir artritas.

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Pareiškėjas vertinti pateikė 6 tyrimus. Pareiškėjo pateikti tyrimai yra retrospektyviniai (Weiss et al., Lariboisiere et al. ir Merle et. Al) arba prospektyviniai (Brewer et al.) tačiau turintys kritinių trūkumų (neaktualus palyginamasis vaistinis preparatas tetratiomolybdatas; trumpa trientino skyrimo trukmė 8sav., kuri neatitinka klinikinės praktikos). Du iš pateiktų tyrimų (TRIUMPH ir TRIUMPH 2) buvo bioekvivalentiškumo tyrimai su sveikais savanoriais, todėl paraiškoje vertinti nebuvo.

Trims pateiktiems retrospektyviniams tyrimams būdingi tokie metodologiniai trūkumai: labai platūs įtraukimo kriterijai, nėra pateiktos hipotezės iškeltos prieš tyrimą, nepaskaičiuotos imtys norimai galiai pasiekti, abstrakčios, neapibrėžtos vertinamosios baigtys, nėra nurodyta, kurios vertinamosios baigtys yra pirminės, nėra nurodyta, kaip bus sprendžiama testavimo metu atsirandanti daugialypiškumo problema, nepalyginti gydymo rezultatai tarp skirtingų grupių (Merle et al.).

Farmakoterapinė grupė: kiti virškinamąjį traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, įvairūs virškinamąjį traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – A16AX12.

Veikimo mechanizmas: trientinas yra vario kompleksonas, kurio pagrindinis veikimo mechanizmas yra absorbuoto vario šalinimas iš organizmo, suformuojant stabilų kompleksą, kuris vėliau pašalinamas su šlapimu. Trientinas taip pat gali cheluoti varį virškinamajame trakte ir taip slopinti vario absorbciją.

TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Preparato Cuprior registruotoje indikacijoje nurodoma, jog vaistas yra skirtas gydyti Vilsono liga suaugusiuosiems, paaugliams ir vaikams nuo 5 metų, tačiau dėl pateiktų tyrimų metodologinių trūkumų (neaiškūs tiriamųjų įtraukimo/neįtraukimo kriterijai) nėra aišku, kiek iš viso vaikų ir paauglių buvo įtraukta į tyrimus.

Nei viename pateiktame tyrime nėra nurodyta, kas yra pirminė vertinamoji baigtis, išskyrus **Brewer et al.**

Brewer et al. tyrime, trientinu gydytiems pacientams užfiksuotas dažnesnis neurologinės būklės pablogėjimas (neurologinė būklė pablogėjo 6 pacientams) lyginant su tetratiomolybdatu (neurologinė būklė pablogėjo 1 pacientui) gydytais pacientais, $p < 0,05$. Kalbos funkcija statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Tetratiomolibdatas nėra registruotas vaistinis preparatas Vilsono ligos gydymui.

Kituose tyrimuose pirminės vertinamosios baigtys neįvardintos.

Laboisiere

Duomenys apie kepenų pažeidimo ir neurologinio požeidimo pokyčius pacientams, kuriems trientinas buvo skiriamas, kaip antros ir vėlesnės eilės Vilsono ligos gydymas. Kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 2 (18,18 proc.), nepasikeitė 9 (81,82 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 13 (30,95 proc.), nepasikeitė 27 (64,29 proc.), pablogėjo 2 (4,76 proc.) pacientams. Kepenų pažeidimo simptomų įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p = 0,670$. Neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 4 (36,36 proc.), nebuvo simptomų

2 (18,18 proc.), nepakito 5 (45,45 proc.) pacientų. Tuo tarpu neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 12 (28,57 proc.), nebuvo 24 (57,14 proc.), nepakito 6 (14,29 proc.) pacientams. Neurologinio pažeidimo įvertio pokyčiai tarp grupių statistiškai reikšmingi $p = 0,030$.

Weiss 2013

Pateikiami duomenys apie pacientus, kuriems trientinas buvo skiriamas kaip antros eilės gydymas (tai iš dalies skyrimo sąlygą atitinkantis pacientų pogrupis).

Hepatiniai simptomai: simptominiams pacientams užfiksuoti panašūs būklės pagerėjimo dažniai skiriant antros eilės gydymą. Pagerėjimas užfiksuotas 12 iš 16 (75 proc.) pacientų D-penicilamino grupėje ir 31 iš 45 (68,9 proc.) trientino grupėje. Tarp grupių panašūs stabilios kepenų ligos rezultatai užfiksuoti skiriant vaistus antros eilės gydymui. Stabili kepenų liga buvo užfiksuota 4 iš 16 (25 proc.) pacientų gavusių D-penicilaminą ir 10 iš 45 (22,2 proc.) pacientų gavusių trientiną. Kepenų ligos progresavimas skiriant antros eilės gydymą užfiksuotas 4 iš 45 (8,9 proc.) simptominių pacientų trientino grupėje ir nei vienam pacientui D-penicilamino grupėje (0 iš 16 pacientų). Visais atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Neurologiniai simptomai: skiriant antros eilės gydymą simptominiams neurologiniams pacientams pagerėjimas užfiksuotas 3 iš 13 (23,1 proc.) pacientų, kuriems skirtas D-penicilaminas, ir 26 iš 51 (51 proc.), kuriems skirtas trientinas. Skiriant antros eilės gydymą stabili liga buvo užfiksuota 9 iš 13 (69,2 proc.) simptominių pacientų gavusių D-penicilaminą ir 17 iš 51 (33,3 proc.) gavusių trientiną. Skiriant antros eilės gydymą pacientams su neurologine simptomatika, neurologinės būklės pablogėjimas užfiksuotas 1 iš 13 (7,3 proc.) pacientų gaunantiems D-penicilaminą ir 8 iš 51 (15,7 proc.) paciento gavusio trientiną. Visais atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos paraiškos vertinimui duomenų nepateikė

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos paraiškos vertinimui duomenų nepateikė.

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Cuprior (trientinas) skirtas gydyti Vilsono liga sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus nuo 5 metų, kurie netoleruoja vaistinių preparatų su D-penicilaminu. TLK-10-AM E83.0, ekonominėje analizėje pacientai atitiko registruotą indikaciją.

Paraiškoje nurodyta, kad Trientinas, prieinamas kaip Trientino dihidrochloridas (Trientino 2HCl) ir Trientino tetrahydrochloridas (Trientino 4HCl) (Univar), yra skirtas pacientams, sergantiems Vilsono liga ir kurie netoleruoja pirmos eilės gydymo D-penicilaminu. Pareiškėjas nurodo, kad veiklioji medžiaga yra ta pati, tiesiog Cuprior yra pigesnė alternatyva. Šiuo metu Lietuvoje Vilsono ligai gydyti kompensuojami preparatai:

- Penicillaminas (pirmos eilės Vilsono ligos gydymui);
- Cinkas, taikant skyrimo sąlygą: pacientams, negalintiems gydytis vaistu Penicillaminum dėl pašalinių reiškinių, taip pat vaikams ir nėščioms moterims.

Svarbu pažymėti, kad Vilsono liga Lietuvoje yra priskiriama labai retoms ligoms, todėl jos gydymas trientino pagrindo vaistiniais preparatais buvo apmokamas iš PSDF lėšų, tačiau vaistinių preparatų įsigijimai vykdyti vykdant individualius viešuosius pirkimus, kai siekiama įsigyti vaistą konkrečiam pacientui pagal SAM Labai retų žmogaus sveikatos būklių gydymo išlaidų kompensavimo komisijos sprendimus.

Atsižvelgiant į tai, kad pateiktoje analizėje palyginamasis gydymas nėra įtrauktas į kompensuojamų vaistų sąrašus bei nėra standartinis gydymas Lietuvos klinikinėje praktikoje, palyginamasis gydymas vertinamas kaip netinkamas.

Pareiškėjo buvo prašoma pateikti kaštų mažinimo analizę, lyginant Cuprior ir cinką, tačiau toks palyginimas nebuvo pateiktas, argumentuojant, kad cinkas gali būti laikomas tik iš dalies tinkamu palyginamuoju gydymu. Tarnyba iš dalies sutiko su pareiškėjo argumentacija dėl to, kad cinkas tik iš dalies tinkamas palyginamasis gydymas, tačiau pažymėtina, kad ir pareiškėjo pateiktas palyginamasis gydymas nėra tinkamas palyginamasis gydymas Lietuvoje. Atkreipiame dėmesį, kad duomenų tinkančių pagrįsti prielaidai, kad cinkas nėra tinkamas palyginamasis preparatas trientinui nėra. Jeigu šie įrodymai būtų pateikti, tai pagal siūlomą registruoti indikaciją nesant kompensuojamo gydymo, turėtų būti siūloma kaštų naudingumo analizė lyginanti siūlomą vaistinių preparatą su geriausia palaikomąja terapija, kartu su sukuriama papildoma klinikinės naudos įrodymais.

Analizėje taikomas kaštų mažinimo analizės metodas, lyginamos kainos be ir su prieinamumo gerinimo schema (PGS). Kaštų naudingumo modeliavimas nebuvo taikomas. Pareiškėjo buvo prašoma pateikti kaštų mažinimo analizę, lyginant Cuprior (trientino tetrahydrochloridą) ir cinką, tačiau toks palyginimas nebuvo pateiktas, argumentuojant, kad cinkas gali būti laikomas tik iš dalies tinkamu palyginamuoju gydymu. Tarnyba iš dalies sutinka su pareiškėjo argumentacija dėl palyginamojo gydymo, tačiau atkreipia Komisijos dėmesį, kad pareiškėjo pateiktas palyginamasis gydymas nėra prieinamas Lietuvoje. Kitas vaistinis preparatas Cufence (trientino) yra registruotas Lietuvoje, bet nėra tiekiamas ir jam nėra pateikta Lietuvai deklaruota kaina, Tarnyba negali atlikti kainų mažinimo analizės lygindama šiuos vaistinius preparatus.

Analizės perspektyva atitinka mokėtojo perspektyvą, tačiau palyginamasis gydymas trientinu (Univar) nėra prieinamas Lietuvoje. Ekonominės analizės rezultatai pateikiami vienos paros ir vienu metų gydymo ciklui, tačiau šie duomenys yra tik lyginant Cuprior Trientino ir Univar Trientino vaistinius preparatus, nėra pateiktas lyginimas su cinku, todėl negalima laikyti, kad ekonominė analizė išsami. Pažymėtina ir tai, kad ne visi ekonominei analizei aktualūs vaistiniai preparatai turi deklaruotą Lietuvai kainą, todėl pateikti išsamų kaštų mažinimo analizės vertinimą nėra įmanoma. Pareiškėjo pateiktos analizės, kurioje lyginami Cuprior Trientino ir Univar Trientino vaistiniai preparatai yra pateiktos žemiau.

Įprasto atvejo analizė:

Pareiškėjo atliktos kaštų mažinimo analizės duomenimis pagal Cuprior gamintojo deklaruotą kainą Lietuvai, vidutinė vienos dienos gydymo Cuprior kaina suaugusiems yra 247,13 EUR, o Trientino 2HCl, atitinkamai: 238,56 EUR ir 204,48 EUR vertinant be taikytos PGS arba su PGS.

Gydymas Cuprior didintų PSDF vienos dienos gydymo išlaidas nuo 8,57 EUR iki 42,65 EUR kiekvienam gydomam pacientui.

Vaikams vidutinė vienos dienos gydymo Cuprior kaina yra 143,08 EUR, o Trientino 2HCl, atitinkamai: 139,16 EUR ir 119,28 EUR vertinant be taikytos PGS arba su PGS. Gydymas Cuprior didintų PSDF vienos dienos gydymo išlaidas nuo 3,92 EUR iki 23,80 EUR kiekvienam gydomam pacientui

Lentelė Nr. 3: Įprastinio atvejo kainų palyginimas

Rodikliai	Cuprior Trientino 4HCl	Univar Trientino 2HCl (be PGS)
Pakuotės kaina, EUR	3746	3976
Kiekis pakuotėje, vnt	72	100
Kiekis pakuotėje, mg	150	200
Vieneto kaina, EUR/vnt	52,03	39,76
Vieneto kaina, EUR/mg	0,35	0,20
Suaugusieji		
Vidutinė dozė vienetais/d	4,75	6

Vidutinė dienos gydymo kaina, EUR	247,13	238,56
Kaštų skirtumas	Lyginamasis	8,57
Vaikai		
Vidutinė dozė vienetais/d	2,75	3,5
Vidutinė dienos gydymo kaina, EUR	143,08	139,16
Kaštų skirtumas	Lyginamasis	3,92

Analizė taikant prieinamumo gerinimo schemą (PGS) (konfidenciali informacija):

Pareiškėjo atliktos kaštų mažinimo analizės duomenimis pagal Cuprior gamintojo taikomą kainos nuolaidą Lietuvai (su PGS), vidutinė vienos dienos gydymo Cuprior kaina suaugusiems yra ██████ EUR, o Trientino 2HCl, atitinkamai: ██████ EUR ir ██████ EUR vertinant be taikytos PGS arba su PGS.

Vienos dienos gydymas Cuprior kainuoja mažiau nuo ██████ EUR iki ██████ EUR kiekvienam gydomam pacientui.

Vaikams vidutinė vienos dienos gydymo Cuprior kaina yra ██████ EUR, o Trientino 2HCl, atitinkamai: ██████ EUR ir ██████ EUR vertinant be taikytos PGS arba su PGS. Vienos dienos gydymas Cuprior kainuoja mažiau nuo ██████ EUR iki ██████ EUR kiekvienam gydomam pacientui.

Lentelė Nr. 4: Kainų palyginimas taikant PGS

Rodikliai	Cuprior Trientino 4HCl	Univar Trientino 2HCl (be PGS)	Univar Trientino 2HCl (su PGS)
Pakuotės kaina, EUR	█████	█████	█████
Kiekis pakuotėje, vnt	72	100	700
Kiekis pakuotėje, mg	150	200	200
Vieneto kaina, EUR/vnt	█████	█████	█████
Vieneto kaina, EUR/mg	█████	█████	█████
Suaugusieji			
Vidutinė dozė vienetais/d	4,75	6	6
Vidutinė dienos gydymo kaina, EUR	█████	█████	█████
Kaštų skirtumas	Lyginamasis	█████	█████
Vaikai			
Vidutinė dozė vienetais/d	2,75	3,5	3,5
Vidutinė dienos gydymo kaina, EUR	█████	█████	█████
Kaštų skirtumas	Lyginamasis	█████	█████

Pareiškėjas nurodo, kad siūloma [redacted] proc. arba [redacted] Eur kainos nuolaida nuo deklaruotos kainos Lietuvai. Nuolaida gražinama pasibaigus kalendoriniams metams, įvertinus PSDF biudžeto išlaidas. Galutinė taikoma pakuotės kaina Lietuvai yra [redacted] Eur. Palyginamojo vaistinio preparato pakuotės kaina Lietuvai yra [redacted] Eur. Vieneto kaina atitinkamai [redacted] Eur. už vieną, palyginamojo vaisto Univar – [redacted] Eur. Kadangi Cuprior vidutinė paros dozė yra mažesnė, vidutiniškai per parą sutaupoma [redacted] Eur.

11. IŠVADA

Nagrinėta indikacija: Cuprior skirtas gydyti Vilsono liga sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus nuo 5 metų, kurie netoleruoja vaistinių preparatų su D-penicilaminu. TLK-10-AM kodas E83.0

Pareiškėjas terapinės vertės nustatymui buvo pateikęs 6 tyrimus. Du iš pateiktų tyrimų (TRIUMPH ir TRIUMPH 2) buvo bioekvivalentiškumo tyrimai su sveikais savanoriais, todėl paraiškoje vertinti nebuvo. Kiti Pareiškėjo pateikti tyrimai yra retrospektyviniai (Weiss et al., Lariboisiere et al. ir Merle et. Al) arba prospektyviniai (Brewer et al.), tačiau turintys kritinių trūkumų (neaktualus palyginamasis vaistinis preparatas tetratiomolybdatas; trumpa trientino skyrimo trukmė 8 sav., kuri neatitinka klinikinės praktikos, žr. aukščiau).

TV vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra neįrodytas.

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo.

FE vertinimo išvada:

Vaistinio preparato rekomenduojama nekompensuoti, kadangi siūlomo kompensuoti vaistinio preparato paraiškoje pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti.

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, rekomenduojama nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant arba netaikant PGS, nes:

1. siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra neįrodytas;
2. siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo;
3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti.

13. PRIEDAI:

Priedas Nr. 1. Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 32 lapai;

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 13 lapų.

