

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO
PROTOKOLAS**

2017-04-12
(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

2016-12-07; Nr. (1.2.10.3-253)BR-3897

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2017-07-25; 9-16511
1.2	Pareiškėjas	Celgene Europe Limited
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Celgene Europe Ltd. (JK)

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Apremilastum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L04AA32	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Otezla	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	4x10 mg, 4x20 mg, 19x30 mg	N27
2.4.2	Plėvele dengtos tabletės	30 mg	N56

III. DUOMENYS APIE KOMPENSAVIMO SĄLYGAS

3.1	Kompensavimas	Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašas (A sąrašas) <input checked="" type="checkbox"/> Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašas <input type="checkbox"/>		
3.2	Kompensavimo lygmuo	100 proc. <input checked="" type="checkbox"/> 80 proc. <input type="checkbox"/>	90 proc. <input type="checkbox"/> 50 proc. <input type="checkbox"/>	
3.3	Prašomos kompensuoti indikacijos pavadinimas*	Indikacijos pagal TLK-10-AM kodas ir pavadinimas		Papildomi apribojimai ir sąlygos
3.3.1	Psoriazinis artritas	M07	Psoriazinės ir enteropatinės artropatijos	Psoriazinis artritas

*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus

VI. FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS ĮVERTINIMAS BALAIS

(Pildoma kiekvienai indikacijai atskirai)

- Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **neturi** trūkumų
 Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **turi** trūkumų

Farmakoekonominė nauda nustatoma tik tuo atveju, jei farmakoekonominė analizė neturi esminių trūkumų. Esminiais trūkumais laikomi 6.2, 6.3.1 ir 6.3.2 papunkčiuose nurodyti farmakoekonominės analizės trūkumai.

Farmakoekonominės analizės aprašymas

6.1	Indikacija	Psoriazinis artritas
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>PALACE 1 (2014). Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas. 504 suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu psoriaziniu artritu, nepaisant ankstesnio gydymo sintetiniais arba biologiniais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVNR), santykiu 1:1:1 buvo paskirtas gydymas Apremilastum 20 mg 2 kartus per parą, Apremilastum 30 mg 2 kartus per parą arba placebo. Pirminis vertinimo rodiklis buvo pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė ARK 20 atsaką, procentinė dalis. Vertinant pagal ARK 20 atsako kriterijus, gydymas Apremilastum 30 mg 2 kartus per parą 16 savaitę reikšmingai pagerino PsA požymius ir simptomus, lyginant su placebo. Pacientų santykis, kuriems atsakas 16 savaitę buvo ARK 20, kai Apremilastum buvo vartojamas po 30 mg du kartus per parą, buvo pasiektas 38,1% (64 iš 168) pacientų ir skiriant placebo – 19,0% (32 iš 168) pacientų, $p < 0,0001$. ARK 20 atsakas skiriant Apremilastum išliko ir 24 savaitę. Atsakas, nustatytas Apremilastum gydytoje grupėje, buvo panašus pacientams, kartu vartojantiems ir nevartojantiems LEMVNR, įskaitant MTX. Pacientams, anksčiau gydytiems LEMVNR arba biologiniais preparatais, kurie vartojo Apremilastum, ARK 20 atsakas 16 savaitę buvo didesnis nei pacientams, vartojusiems placebo. Panašus ARK atsakas nustatytas pacientams, sergantiems skirtingų potipių PsA, įskaitant distalinį interfalanginį poliartritą (DIP). Vertinant 16 savaitės duomenis pagal sveikatos įvertinimo anketos negalios indeksą (angl. disability index of the health assessment questionnaire, HAQ-DI) pokytį nuo pradinio lygio, Apremilastum gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas funkcinės būklės pagerėjimas lyginant su placebo. HAQ-DI pagerėjimas išliko 24 savaitę. Buvo padaryta išvada, kad gydymas Apremilastum yra efektyvus skiriant suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba kurie jo netoleravo.</p> <p>PALACE 3 (2016). Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas. 505 suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu psoriaziniu artritu, nepaisant ankstesnio gydymo sintetiniais arba biologiniais LEMVNR, santykiu 1:1:1 buvo paskirtas gydymas Apremilastum 20 mg 2 kartus per parą, Apremilastum 30 mg 2 kartus per parą arba placebo. Pirminis vertinimo rodiklis buvo pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė ARK 20 atsaką, procentinė dalis. Vertinant pagal ARK 20 atsako kriterijus, gydymas Apremilastum 30 mg du kartus per parą 16 savaitę reikšmingai pagerino PsA požymius ir simptomus, lyginant su placebo. Pacientų santykis, kuriems atsakas 16 savaitę buvo ARK 20, kai Apremilastum buvo vartojamas po 30</p>

		<p>mg du kartus per parą, buvo pasiektas 40,7% (68 iš 167) pacientų ir skiriant placebo – 18,3% (31 iš 169) pacientų, $p < 0,0001$. ARK 20 atsakas skiriant Apremilastum išliko ir 52 savaitę. Atsakas, nustatytas Apremilastum gydytoje grupėje, buvo panašus pacientams, kartu vartojantiems ir nevartojantiems LEMVNR, įskaitant MTX. Pacientams, anksčiau gydytiems LEMVNR arba biologiniais preparatais, kurie vartojo Apremilastum, ARK 20 atsakas 16 savaitę buvo didesnis nei pacientams, vartojusiems placebo. Vertinant 16 savaitės duomenis pagal sveikatos įvertinimo anketos negalios indekso (HAQ-DI) pokytį nuo pradinio lygio, Apremilastum gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas funkcinės būklės pagerėjimas lyginant su placebo. HAQ-DI pagerėjimas išliko 24 savaitę. Buvo padaryta išvada, kad gydymas Apremilastum yra efektyvus skiriant suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba kurie jo netoleravo.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys	
6.3.1	Pasirinkta farmakoekonominės analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>Kadangi Apremilastum siūlomas kompensuoti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba kurie jo netoleravo, bei prieš pradėdant skirti TNF inhibitorius, tai Apremilastum skyrimas atitolintų TNF inhibitorių skyrimą ir leistų sumažinti bendras PSDF biudžeto išlaidas. Todėl kaštų mažinimo analizė atlikta Apremilastum lyginant su vidutine TNF inhibitorių kaina.</p> <p>Kaštų efektyvumo analizėje buvo vertinami gydymo kaštai už pilnaverčio gyvenimo metus (QALY – Quality Adjusted Life Years) skiriant Apremilastum lyginant su placebo.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Kaštų mažinimo analizė atliekama Apremilastum lyginant su mažiausia TNF inhibitoriaus kaina.</p> <p>Tuo atveju, kai Apremilastum būtų skiriamas po gydymo TNF inhibitoriais – lyginamas su Ustekinumabu.</p> <p>Kaštų efektyvumo analizėje – skiriant Apremilastum lyginant su placebo.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Apremilastum kompensuojama kaina išskaičiuota iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai.</p> <p>TNF inhibitorių ir Ustekinumabo kainos – nėra viešai skelbiamos. Šiuo metu naujiems pacientams gydyti pigiausias perkamas TNF inhibitorius – Infliximab (Inflixtra).</p> <p>Dozavimas: <u>Otezla.</u></p> <p>Rekomenduojama Apremilastum dozė yra 30 mg, vartojama per burną du kartus per parą, ryte ir vakare, su maždaug 12 valandų</p>

		<p>pertrauka, nepriklausomai nuo valgio. Pradedant skirti Apremilastum, reikalingas pradinis titravimas: 1 diena – ryte 10 mg; 2 diena – ryte ir vakare po 10 mg; 3 diena – ryte 10 mg, vakare 20 mg; 4 diena – ryte ir vakare po 20 mg; 5 diena – ryte 20 mg, vakare 30 mg; 6 diena ir vėliau – po 30 mg ryte ir vakare.</p> <p><u>Inflectra.</u> Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.</p> <p><u>Stelara.</u> Pradinė dozė yra 45 mg, kurią reikia švirkšti po oda, kitą 45 mg dozę reikia švirkšti po 4 savaitių, o vėliau – kas 12 sav.</p> <p>Gydymo kaštai buvo skaičiuojami vienerių metų laikotarpiui.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="width: 20%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Netinkamai</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nepakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų dozavimas ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pacientų skaičius</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Tinkamai		Netinkamai			Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai																									
Netinkamai																										
Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Kiti kaštai	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
6.4	Gydymo rezultatai	<p>Skiriant gydymą Apremilastum reikšmingai daugiau pacientų yra pasiekiamas atsakas į gydymą lyginant su placebo</p> <hr/> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																								
6.5	Kaštai	<p>1 metų 1 paciento gydymo kaina vaistu Apremilastum būtų apie 12 tūkst. Eur. Faktinė kaina – apie 8 tūkst. Eur. (<i>konfidenciali informacija</i>). Tačiau ši faktinė kaina galiotų tik su sąlyga, jei vaisto terapinės vertės balas būtų lygus ar didesnis negu 11 balų ir gamintojas turėtų teisę pasirašyti gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį.</p> <p>Lyginant vaistinio preparato Apremilastum gydymo kainą pagal gamintojo pateiktas kainas su pigiausio TNF inhibitoriaus (Inflectra) gydymo kaina, ji yra apie 3 kartus didesnė, pagal faktinę – apie 2.</p> <p>Tuo atveju, jei Apremilastum būtų skiriamas po gydymo TNF inhibitoriais, bei lyginant jo gydymo kainą pagal gamintojo pateiktas kainas su centralizuotai perkamo Ustekinumabo gydymo kaina, tai Apremilastum gydymo kaina yra apie 1,5 karto didesnė. Palyginus faktines kainas – jos panašios.</p> <hr/> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami:</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>												
	Įvertinti	Neįvertinti																								
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																								
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																								
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar	Atlikus kaštų efektyvumo analizę, buvo nustatyta, kad vieni																								

	įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>papildomi pilnaverčio gyvenimo metai – 0,58 (QALY) skiriant Apremilastum lyginant su placebo, kainuotų 20,7 tūkst. Eur. Skaičiuojant pagal faktinę kainą – šį suma būtų mažesnė.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizėje yra įvertinti visi kaštai reikalingi gydymo rezultatams pasiekti</p> <p>(Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/></p>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė yra tinkama vertinti</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.9	Analizės rezultatai	<p>Atlikus kaštų mažinimo analizę buvo nustatyta, kad gydymas Apremilastum nėra pigesnis už gydymą TNF inhibitoriais. Tik vienu atveju farmakoeconomine nauda yra panaši, kaip ir alternatyvaus gydymo – tuo atveju, jei gamintojas pasirašytų gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį, nustatant joje grąžintiną procentą, o Apremilastum būtų paskirtas po gydymo TNF inhibitoriais.</p>
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Farmakoeconomines vertės balas priklauso nuo terapinės vertės balo. Pažymėtina, kad vaistas Apremilastum siūlomas įrašyti į A sąrašą, o TNF inhibitoriai yra perkami centralizuotai, todėl įrašant šį vaistą į A sąrašą būtina nustatyti tikslias skyrimo sąlygas.</p> <p>(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</p>

- Įrodyta didesnė farmakoeconomine nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconomine analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoeconomine nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconomine analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai; *tik tuo atveju, jei gamintojas pasirašytų gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį, nustatant joje grąžintiną procentą, o Apremilastum būtų paskirtas po gydymo TNF inhibitoriais*
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconomine nauda ir farmakoeconomine analizė turi neesminių trūkumų – 1,5 balo.

VII. PAPILDOMA INFORMACIJA, SUSIJUSI SU FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS VERTINIMU

Užsienio šalių sveikatos apsaugos technologijų vertinimo agentūrų rekomendacijos

7.1	Informacijos šaltinis ir nuoroda	Išvada
7.1.1	SMC	<p>Rekomenduoja su apribojimu</p> <p><i>for use in adult patients with active PsA who have had an inadequate response with at least two prior DMARD therapies or who are intolerant to such therapies</i></p>

7.1.2	NICE	<p style="text-align: center;">Rekomenduoja su apribojimu</p> <ul style="list-style-type: none"> •<i>they have peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints and</i> •<i>their disease has not responded to adequate trials of at least 2 standard DMARDs, given either alone or in combination and</i> •<i>the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme.</i>
-------	------	--

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais:

Tuo atveju, jei vaistinio preparato terapinė vertė būtų lygi arba didesnė negu 11 balų bei gamintojas pasirašytų gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį:

- Apremilastum skiriant vietoj TNF inhibitorių – 4,5 balo;
- Apremilastum skiriant po TNF inhibitorių – 6,5 balo;

Tuo atveju, jei vaistinio preparato terapinė vertė būtų mažesnė negu 11 balų, bei gamintojas negalėtų pasirašyti gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutarties:

- Apremilastum skiriant vietoj TNF inhibitorių – 3,5 balo;
- Apremilastum skiriant po TNF inhibitorių – 3,5 balo.

Komentaras

Farmakoekonominė vertė priklauso nuo terapinės vertės balo
--