

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**

**Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės**

Siponimodas

STV-28

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	SIA "Novartis Baltics" Lietuvos filialas
1.2	Registracijos data	2020 m. sausio 13 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) Kodas pagal TLK-10 AM	Suaugusių pacientų antrinei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti, kai remiantis pasireiškiančiais ligos recidyvais ar uždegiminiam aktyvumui būdingais pokyčiais vaizdinimo tyrimuose nustatyta aktyvi liga G35

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Papildomos skyrimo sąlygos nesiūlomos, skiriama pagal registruotą indikaciją
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • tiesioginiame palyginime - placebo; • netiesioginiame – interferonas β-1b. 	<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 2020 m. lapkričio 18 d.	Klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad siponimodas, lyginant su placebo, mažina atkryčių dažnį ir lėtina neįgalumo progresavimą. Nėra aišku, koks siponimodo efektyvumas, lyginant su interferonu beta-1b, nes nėra tiesioginio palyginimo duomenų.	Siponimodas rekomenduojamas pagal registruotą indikaciją kaip pasirinktinis suaugusiųjų išsėtinės sklerozės, esant aktyvios ligos įrodomams (atkryčiai arba MRT nustatyti aktyvaus uždegimo požymiai), gydymas. Lyginant su placebo ir interferonu beta-1b, labiausiai tikėtini siponimodo ekonomiškumo įvertinimai yra priimtini Nacionalinės sveikatos sistemos turimiems resursams. Siponimodas rekomenduojamas kompensavimui tik pasirašius komercinę sutartį su pareiškėju.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. liepos 21 d.	CADTH Kanados vaistinių preparatų ekspertų komitetas (CDEC) rekomenduoja kompensuoti siponimodą pacientams su APIS siekiant atitolinti fizinio neįgalumo progresavimą, jeigu atitinka toliau nurodytas sąlygas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ekspertų komitetas nurodė gydymo iniciacijos, nutraukimo bei skyrimo sąlygas; 2. Kainodaros sąlyga: suderintas kainos mažinimas. 	

Nacionalinis farmakoeconomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2021 m. vasario 25 d. <input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. gruodžio 1 d.	Siponimodas yra skirtas APIS gydymui, kai yra aktyvios ligos požymiai (atkryčiai arba MRT nustatyti aktyvaus uždegimo požymiai).	<i>NCPE</i> nerekomenduoja kompensuoti siponimodo, jeigu nebus pagerintas kainos efektyvumas (kainos ir kokybės santykis). Sveikatos tarnyba (HSE) 2021 gruodžio mėn. patvirtino siponimodo kompensavimą po konfidencialių derybų dėl kainos.
---	--	--	---

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė autoimuninė uždegiminė centrinės nervų sistemos liga. Ligos sukelti pažeidimai sutrikdo nervinio impulso sklidimą ir pasireiškia įvairiu spektru neurologinių ir psichiatrinų simptomų. Dėl nevaldomai progresuojančio nervų sistemos pažeidimo pacientai tampa neįgalūs bei nedarbingi, sutrinka jų judėjimo galimybė ir apsitarnavimas, atsiranda slaugos ir nuolatinės priežiūros poreikis. Išsėtinė sklerozė pasireiškia ligos paūmėjimais ir po jų sekančiomis remisijomis arba laipsnišku ligos progresavimu. Tarp paūmėjimų simptomai gali visiškai išnykti, tačiau dažnai atsiranda ilgalaikių neurologinių sutrikimų, ypač ligai progresuojant. Išskiriami šie IS klinikiniai eigos variantai: izoliuotas klinikinis sindromas, RRIS, PPIS, APIS. Paraiškoje pateikta informacija dėl vaistinio preparato siponimodo, skirto suaugusių pacientų antrinei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti.

Šiuo metu Lietuvoje rekombinantinis beta-1b interferonas yra įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą suaugusių pacientų išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti. Kompensuojamasis išsėtinės sklerozės gydymas rekombinuotu beta-1b interferonu.

Gydymas yra apmokamas iš PSDF lėšų ir skiriamas numatytam pacientų pogrupiui gydyti, todėl laikytina, kad tai yra Lietuvos klinikinėje praktikoje taikomas gydymo metodas. Tačiau gydymo apraše neišskiriami gydymo būdai suaugusių pacientų antrinei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti, kai remiantis pasireiškiančiais ligos recidyvais ar uždegiminiam aktyvumui būdingais pokyčiais vaizdinimo tyrimuose nustatyta aktyvi liga. Pacientams ligos eigą modifikuojantis (LEM) gydymas nebeskiriamas kai EDSS > 6,0.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal pateiktą paraiškoje klinikinį tyrimą EXPAND. EXPAND tyrime įrodyta, jog pacientams su nustatyta APIS siponimodas atitolina negalios progresavimą pagal 3 mėnesių EDSS skalės vertinimus, palyginus su placebo: vartojant siponimodą pacientų 3 mėnesių PLP rizika yra 21% mažesnė nei vartojant placebo (RS=0,79, 95% PI 0,65-0,95; p=0,0134). Analizuojant sergančiųjų APIS aktyvia ligos forma (t.y. pasireiškiančiais ligos recidyvais ar uždegiminiam aktyvumui būdingais pokyčiais vaizdinimo tyrimuose nustatyta aktyvi liga) pogrupį, 3 mėnesių PLP rizika buvo 32% mažesnė (RS 0,68, 95% PI 0,52-0,89; p=0,0049). Siponimodas taip pat sumažino 6 mėnesių PLP santykinę riziką 25,9% (RS 0,74; 95% PI 0,60-0,92; p=0,0058). Vartojant siponimodą, pirmojo atkryčio rizika sumažėjo 46% (HR 0,54, 95% PI 0,41-0,70; p<0,0001), o metinis atkryčių dažnis – 55% mažesnis, lyginant su placebo grupe (rate ratio 0,45, 95% PI 0,34-0,59; p<0,0001).

Vertinant svarbiausias EXPAND tyrimo antrines vertinamąsias baigtis, T25-FW pradinių rezultatų pablogėjimas per 3 mėnesius nesiskyrė tarp siponimodo ir placebo grupių (RS 0,94; 95% PI 0,80-1,10; p=0,4398). Vaizdiniuose tyrimuose MRT T2 režime pažeidimų tūris reikšmingai (p<0,0001) mažiau didėjo siponimodo grupėje visą tyrimo laikotarpį. Vertinant pacientų praneštas

(angl. *patient reported*) tyrimo baigtis, pagal atitinkamų skalių rezultatus siponimodo grupei priklausantys pacientai fiziškai ($p=0,0231$) ir psichologiškai ($p=0,0441$) jautėsi geriau.

Dažniausi vaistinio preparato nepageidaujami poveikiai buvo galvos skausmas, hipertenzija ir padidėję kepenų funkcijos rodmenys (pagal pasireiškimo dažnį $\geq 1/10$, labai dažnas). Dažni nepageidaujami poveikiai: *Herpes zoster* infekcija; melanocitinis apgamas; bazalinių ląstelių karcinoma; limfopenija; tinklainės geltonosios dėmės edema; bradikardija; atrioventrikulinė blokada (I ir II laipsnio); pykinimas, viduriavimas; galūnių skausmas; periferinė edema, astenija; sumažėję plaučių funkciniai rodikliai. Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta.

Po detalaus vertinimo Pareiškėjas turėjo galimybę pateikti papildomą svarbią informaciją apie ilgalaikį siponimodo vartojimą (iki 5 metų) (Cree B., 2022) Šio tyrimo duomenys neįtraukti į Produktų charakteristikų santraukos informaciją, tačiau patvirtina ir papildo dokumentuotą šio vaistinio preparato efektyvumo (remiantis EDSS, MRT duomenimis) ir saugumo pobūdį. Aktyviosios APIS formos pogrupyje, ilgalaikio stebėjimo rezultatai rodo teigiamą siponimodo poveikį ligos progresavimui ir naujų arba didėjančių T2 pažeidimų susidarymo sumažėjimą. Ilgalaikis stebėjimas neparodė naujų, netikėtų, pagal ekspoziciją pakoreguotų, ypač svarbių nepageidaujamų reiškinių dažnio padidėjimų, vartojant siponimodą.

Netiesioginis palyginimas

Pareiškėjas nepateikė tiesioginio efektyvumo palyginimo su interferonu β -1b, atsižvelgiant į taikomą gydymą Lietuvoje, bet atliko palyginamąją analizę su placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatais, kuriuose buvo analizuotas interferono β -1b efektyvumas gydant APIS (*European Study, 2001; North American study, 2004*). Pareiškėjas netiesioginį gydymo palyginimą įvertino kaip mažos galios dėl itin heterogeniškų tiriamųjų populiacijų. Vis dėlto, dalis palyginamojo gydymo populiacijų persikloja su EXPAND tyrimo pacientais, vertinamųjų baigčių charakteristikos mažai skiriasi. Siekiant įvertinti šį heterogeniškumą, atliktas sutapatintas netiesioginis gydymo palyginimas (angl. *Matching-adjusted indirect treatment comparison, MAIC*). Įvertinus atsitiktinių imčių tyrimų metodiką, bendrąsias populiacijos charakteristikas ir vertinamąsias baigtis ir dominančių pogrupių (aktyvi APIS forma) palyginamumo galimybes, Tarnyba mano, kad *European study* tinkamesnis tyrimas netiesioginiam palyginimui. MAIC analizėje laikas iki 3 mėnesių PNP (*European study*) nesiskyrė vartojant siponimodą ir interferoną β -1b (RS 0,82, 95% PI 0,42-1,63). Vartojant siponimodą laikas iki 6 mėnesių PNP (*North American tyrimas*) buvo reikšmingai ilgesnis (RS 0,55, 95% PI 0,33-0,91), lyginant su interferonu β -1b. Metinis atkryčių dažnis (*European study ir North American study*) taip pat reikšmingai nesiskyrė tarp vartojančiųjų siponimodą ar interferoną β -1b (*rate ratio* 0,90, 95% PI 0,51-1,59). Atsižvelgiant lyginamų studijų heterogeniškumą ir gautus rezultatus, negalima nei paneigti, nei patvirtinti siponimodo pranašumo prieš interferoną β -1b, todėl palyginamasis efektyvumas vertintas kaip nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika, o klinikinis veiksmingumas, - kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

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 – lėtesnis negalios progresavimas ir geresnis su tuo susijęs funkcinis pajėgumas bei gyvenimo kokybė, paprastesnis vartojimo būdas (tabletės) ir dozavimas, lyginant su palyginamuoju gydymu (injekcijos į poodį); medicinos paslaugoms – tai pirmasis vaistinis preparatas skirtas šiai specifinei pacientų, sergančių aktyvia APIS forma, populiacijai; vaistinis preparatas mažina paūmėjimų, kurie reikalauja stacionarinio gydymo, dažnį.

Trūkumai. Pacientams – nėra. Medicinos paslaugoms:

- CYP2C9 genotipo nustatymo poreikis. Tačiau Pareiškėjas sutinka apmokėti tyrimo kaštus, todėl CYP2CP genotipo potipių tyrimo procesas bei su tuo susiję kaštai būtų derybų su Valstybine ligonių kasa objektas;
- papildomas ištyrimas prieš pradedant gydymą (kardiovaskulinės rizikos įvertinimas, laboratoriniai – bendras kraujo tyrimas su leukograma, biocheminis kraujo tyrimas [AST, ALT, GGT], serologiniai tyrimai – *Varicella zoster* viruso antikūnai, instrumentiniai – EKG dėl bradiaritmijų ar laidumo sutrikimų, fundoskopija dėl geltonosios dėmės edemos, jei pacientas serga cukriniu diabetu, nustatytas uveitas ar gretutinė tinklainės liga;
- padidėjęs infekcijų stebėsenos poreikis dėl imunosupresijos, vartojant siponimodą;
- stebėsenos dėl sąveikų su imunosupresiniu, QT intervalą ilginančiu ar širdies susitraukimų dažnį mažinančiu poveikiu pasižyminčiais vaistais, poreikis.

Praktinės problemos pacientui ar jo globėjui. Papildomo ištyrimo poreikis, sukelia papildomą našą pacientui ir jo globėjams dėl papildomo poreikio vykti į gydymo įstaigą (žr. aukščiau).

Pasekmės teikiamoms paslaugoms: nebūtų, nes gydymas LEM vaistais (interferonu β -1a ir 1b, glatiramero acetatu) kompensuojamas tik recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze ir pirmą kartą nustatytos išsėtinės sklerozės atvejais.

Klinikinis siponimodo efektyvumas pagal registruotą indikaciją Tarnybai abejonės nekelia, tačiau vertinimo metu pritrūko klinikinių duomenų, kurie įrodo siponimodo pranašumą prieš interferoną beta-1b. Pažymėtina, kad pastarasis palyginamasis vaistinis preparatas buvo pateiktas ekonominėje analizėje. Kadangi šiuo metu nėra tiesioginių klinikinių duomenų, kuriuose būtų įrodytas siponimodo pranašumas prieš interferoną beta-1b, klinikinio vertinimo išvada apibrėžta kaip “nesiskiriančios naudos pacientų sveikatos sukūrimą, lyginant su įprastą klinikine praktika“.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Farmakoeconomė analizė atliekama suaugusiųjų pacientų, kuriems diagnozuota APIS, su laipsniškai didėjančiu negalios laipsniu, nesant recidyvų (arba kai nepriklauso nuo recidyvų) bei pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) nustatytas rodiklis nuo 3 iki 6,5, populiacijai.

Siponimodo klinikinis veiksmingumas buvo pripažintas kaip nesiskiriantis (palyginus su interferonu β – 1b), nes nepakanka įrodymų pranašumui pripažinti. Tarnyba vertina, jog pagrindinio atvejo analizei turi būti naudojama **kaštų mažinimo analizė** – t.y. gydymas siponimodu turėtų būti ne brangesnis, nei gydymas interferonu β -1b. Po pirminio išsamaus vertinimo, Pareiškėjas, nors jau buvo pateikęs **kaštų naudingumo analizę**, papildomai pateikė kaštų mažinimo analizės modelį. Vis dėlto, Pareiškėjo pateiktos kaštų mažinimo analizės kaštai reikšmingai skiriasi nuo kaštų naudingumo analizėje apskaičiuotų kaštų. Tai yra laikoma neapibrėžtumu. Vertinime pateikiami abiejų pateiktų analizių rezultatai.

Kaštų naudingumo analizė	Kaštų mažinimo analizė
Laiko perspektyva	
Viso gyvenimo – 52 metai. Trumpinant laiko perspektyvą, analizės rezultatas kinta minimaliai.	20 metų.
<i>Komentaras.</i> Kaštų naudingumo analizės laiko perspektyva laikoma tinkama, atsižvelgiant, jog rezultatas, trumpinant laiko perspektyvą (iki 20 metų), kinta nežymiai. Kaštų mažinimo analizės laiko perspektyva laikoma tinkama, atsižvelgiant į tai, jog analizėje lyginami tik kaštai.	
Efektyvumo įvertinimas	
Efektyvumo įvertinimui naudojama 6 mėn. PNP vertinamoji baigtis.	Efektyvumo įvertinimui naudojama 6 mėn. PNP vertinamoji baigtis.
<i>Komentaras.</i> <i>European study</i> yra išskirta aktyvios APIS formos populiacija, todėl šį tyrimą būtų galima naudoti siponimodo ir interferono β -1b palyginimui. <i>European study</i> bei EXPAND tyrimuose, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo 3 mėn. PNP.	

Dėl šių priežasčių, pagrindinio atvejo analizei, Tarnyba renkasi efektyvumo įvertinimui naudoti 3 mėn. PNP vertinamąją baigtį	
Mirtingumo daugiklis	
Naudoti nuo EDSS būklės priklausantys mirtingumo daugikliai iš Harding et al., 2018 publikacijos (EDSS būklėms 4-9) bei Pokorski et al., 1997 (EDSS1-3).	Naudojami mirtingumo daugikliai tik iš Pokorski et al., 1997 publikacijos.
<i>Komentaras.</i> Tinkamesni mirtingumo daugiklio šaltiniai yra Harding et al., 2018 (EDSS 4-9) bei Pokorski et al., 1997 (EDSS 1-3) todėl, nes Harding et al., 2018 publikacija yra naujesnis šaltinis. Pareiškėjas pats patvirtino šį teiginį kaštų naudingumo analizėje. Kaštų mažinimo analizės modelyje nėra galimybės pasirinkti mirtingumo dėl EDSS rodiklio šaltinį iš Harding et al., 2018 (EDSS 4-9 būklėms) bei Pokorski et al., 1997 (EDSS 1-3 būklėms). Dėl šios priežasties, pakeitimai modelyje buvo atlikti rankiniu būdu, ir rezultatas yra orientacinis.	
Kaštai	
Pirminio išsamaus vertinimo metu nebuvo pilnai aišku, kurias asmens sveikatos priežiūros paslaugas Pareiškėjas įtraukia į analizę, todėl Pareiškėjo buvo prašoma paaiškinti. Pareiškėjas pateikė paaiškinimus bei atnaujintą modelį. Pagal Pareiškėją „Dėl vietinių duomenų trūkumo, ligos valdymo kaštams TA527 – RSS modelio duomenimis, kurie paremti apskaičiuoti Jungtinėje Karalystėje atliktos išsėtinės sklerozės pacientų apklausa. Ši opcija pasirinkta remiantis tuo, kad modelyje naudotos apklausos duomenys reprezentuoja didžiausią imtį (2048 respondentų) bei tuo, kad NICE vertinimo komitetas (vertinęs TA527 modelį) išsakė nuomonę, kad tai yra geriausi prieinami duomenys. Šie kaštai perskaičiuoti pagal 2022 metų PPP indeksą, kai UK ir LT santykis 0.667.“	
Šie kaštai nėra tinkamai pritaikyti ir pagrįsti Lietuvos Respublikos situacijai – nėra įvardinta, kokios tiksliai paslaugos įtraukiamos ir ar šios paslaugos yra taikomos Lietuvos Respublikoje. Taip pat, pabrėžiame, jog šie kaštai sudaro didelę kaštų dalį analizėje, yra itin reikšmingi ir lemiami analizės rezultatams. Vis dėlto, Tarnyba sutinka, jog yra tikėtina, jog gydymo būklių kaštai tarp palyginamųjų gydymų skiriasi, tačiau šiuo metu negalime tiksliai įvertinti šio skirtumo. Tai laikoma neapibrėžtumu. Pareiškėjas teigia, jog vertindamas gydymo išlaidų kaštus rėmėsi TA57-RSS modelio duomenimis. Šie duomenys yra apskaičiuoti remiantis Jungtinėje Karalystėje atlikta išsėtine skleroze sergančių pacientų apklausa. Pareiškėjas teigia, jog šį šaltinį pasirinko dėl to, nes šie duomenys reprezentuoja didžiausią imtį bei dėl teigiamos NICE vertinimo komiteto išvados dėl šio šaltinio naudojimo analizėje. Vis dėlto, lieka neaišku, kurios tiksliai asmens sveikatos priežiūros paslaugos yra įtrauktos į analizę ir ar jos yra taikomos Lietuvos Respublikoje.	
Vaisto kaina	
Deklaruota vaisto Lietuvai taikoma kaina buvo: Mayzent 2mg, N28 €; - Mayzent 0,25 mg N12 €; Mayzent 0,25 mg N120 - €.	
Pareiškėjas po išsamaus vertinimo atnaujino siūlomą Mayzent kainą: Mayzent 2 mg N28 €; Mayzent 0,25 mg N12 - €; Mayzent 0,25 mg N120 €.	
Rezultatas	
Pateiktas rezultatas ICER yra € (taikant 6 mėn. PNP) bei € (taikant 3 mėn. PNP) - tai reiškia, jog kaštų mažinimas analizėje nepasiektas . Kaštų naudingumo analizės rezultatas (kaštai už papildomą QALY) šioje situacijoje yra neaktualus, nes vaisto sukuriama	Pareiškėjo pateiktame kaštų mažinimo analizės modelyje – kaštų mažinimas pasiektas .

nauda pacientų sveikatai pripažinta nesiskirianti.	
Šis nesutapimas ir neatitikimas yra vertinamas kaip neapibrėžtumas.	

Tarnybos manymu, siekiant pateikti kuo tikslesnį kaštų skirtumo paskaičiavimą, analizėje dabartiniu metu turi būti naudojama kaštų mažinimo analizė, 3 mėn. PNP vertinamoji baigtis, naudojami suvienodinti (tokie patys) mirtingumo daugikliai tarp analizių – analizėse taikomi naujesni duomenys, iš Harding et al., 2018 publikacijos (EDSS 4-9 būklėms) bei Pokorski et al., 1997 (EDSS 1-3 būklėms), o ne vien iš Pokorski et al., 1997. Taipogi, reikia atsižvelgti ir į gydymo kaštų įtaką analizės rezultatams – dėl neapibrėžtumo ši įtaka turėtų būti kuo mažesnė.

Tarnybai pritaikius 3 mėn. PNP (pirminė ir pagrindinė vertinamoji baigtis tyrime EXPAND) bei mirtingumo daugiklius (Harding et al., 2018 (EDSS būklėms 4-9), Pokorski et al., 1997 (EDSS būklėms 1-3)), buvo padaryta išvada, jog 20 metų laiko perspektyvoje gydymo interferonu β – 1b (Extavia) kaštai yra € , o Pareiškėjo pateikti gydymo siponimodu (Mayzent) kaštai - €. Kaštų skirtumas nurodytas lentelėje žemiau. Remiantis klinikinės ir ekonominės vertinimo dalių išvadomis, rekomenduojame siponimodo (Mayzent) gydymo kainą sumažinti iki gydymo interferonu β -1b (Extavia) kainos. Apibendrinant, kompensuoti siponimodą (Mayzent) rekomenduojame tik sudarius PGS su sąlyga, jog įtaka PSDF biudžetui, taikant gydymą Mayzent, bus ne didesnė nei taikant interferono β -1b (Extavia) gydymo kaštus.

Kaštų mažinimo analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas (taikant 3 mėn. PNP, 20 metų laiko perspektyvą ir suvienodinus mirtingumo daugiklį).	€

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. 2 –ą priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine 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, <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 checked="" type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, 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

34.4. nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, taikant PGS dėl vertinimo išvadų neatitikties bent vienai iš 34.3 papunkčiuose nurodytų sąlygų. Nes gydymo Mayzent kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika.

Papildomos pastabos ir pasiūlymai

Atsižvelgiant į mažas LEM gydymo pasirinkimo galimybes gydant aktyvią APIS formą ir esant nepatenkinam šios ligos formos gydymo klinikiniam poreikiui Tarnyba vadovujamasi 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“ 35 punktu, siūlo **kompensuoti** vaistinį preparatą

siponimodas (Mayzent) 8 skyriuje nurodytoms indikacijoms, su sąlyga jog gydymo siponimodu įtaka PSDF biudžetui bus ne didesnė, nei gydymo interferonu β -1b (Extavia).

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Suaugusių pacientų antrinei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti, kai remiantis pasireiškiančiais ligos recidyvais ar uždegiminiam aktyvumui būdingais pokyčiais vaizdinimo tyrimuose nustatyta aktyvi liga.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūloma skyrimo sąlygų formuluotė:

Siponimodą rekomenduojama kompensuoti pacientams, kurie atitinka visus šiuos kriterijus:

- a. Anamnezėje – buvusi recidyvuojanti – remituojanti išsėtinė sklerozė ir patvirtinta aktyvi antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė (APIS);
- b. išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. Expanded Disability Status Scale, EDSS) įvertinimas yra tarp 4,0 ir 6,5 balų;
- c. Patvirtintas negalios progresavimas per 2 metus iki gydymo pradžios (EDSS padidėjimas ≥ 1 balu, jei EDSS $< 6,0$ balai);
- d. Siponimodas negali būti skiriamas kartu su kitais LEM vaistais;
- e. Gydant siponimodu ligos progresavimas turi būti įvertintas po 6 gydymo mėnesių ir vėliau po 2 metų gydymo ;

Gydymas siponimodu turi būti nutrauktas, kai:

- f. Pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) įvertinimas padidėjo ≥ 1 balu arba viršijo 7 balus.

Priedai:

1. Priedas. LNA nuomonė dėl siponimodo.
2. Priedas. Prognozuojamos PSDF biudžeto išlaidos vaistui.