

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**

**Ofev, 100 mg, 150 mg minkštosios kapsulės**

Nintedanibas

STV-27

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Lietuvos filialas
1.2	Registracijos data	2015 m. sausio 19 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
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	Nintedanibas (Ofev) skirtas su sisteminė skleroze susijusiai intersticinei plaučių ligai (SS-IPL) gydyti suaugusiesiems.  M34.0+J84.8*  <i>*Jeigu vaistinis preparatas bus kompensuojamas, TLK-10 AM kodai gali būti tikslinami.</i>
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Nintedanibas skirtas su sisteminė skleroze susijusiai intersticinei plaučių ligai (SS-IPL) gydyti

		suaugusiems. Skiriamas, kai SS-IPL diagnozuota tik tokių ligonių tyrimą ir gydymą turinčiame centre – VšĮ Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose arba VšĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose daugiadisciplininio gydytojų konsiliumo sprendimu. Gydymą šiuo vaistiniu preparatu skiria ir tęsia tik minėtų įstaigų dirbantis gydytojas pulmonologas arba reumatologas.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<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	Farmakoeconomino 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. lapkričio 17 d.	<i>Nintedanibas yra rekomenduojamas kompensuoti lėtinei progresuojančiai intersticinei plaučių ligai suaugusiems.</i>	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2021 m. vasario 24 d.	<i>Kompensuoti pagal klinikinius kriterijus ar sąlygas.</i>	
Nacionalinis farmakoeconomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. birželio 24 d.	<i>NCPE rekomenduoja nekompensuoti nintedanibo nebent būtų pagerintas kaštų efektyvumas.</i>	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Sisteminė sklerozė (SS) – reta, heterogeninė, lėtinė autoimuninė liga, kuriai būdinga progresuojanti odos ir vidaus organų fibrozė. Svarbiausia SS komplikacija – su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL). Nors IPL yra dažniausia SS sergančių pacientų mirties priežastis, iki šiol nėra susitarta dėl SS-IPL klasifikacijos ir charakteristikų. SS patogenezė – sudėtinga ir pilnai neišaiškinta. Manoma, kad ligos atsiradimą paskatina aplinkos veiksnių poveikis genetinę predispoziciją turintiems individams. Remiantis 2020 m. publikuotais įrodymais pagrįstais SS-IPL diagnostikos ir gydymo Europos konsensuso pareiškimais, svarbiausi ligos rizikos veiksniai – kvėpavimo sistemos simptomai, rūkymas anamnezėje, vyriška lytis, difuzinė odos sisteminė sklerozė ir antitopoizomerazės I antikūnai. Dėl rizikos veiksnių poveikio išsivysto nenormalus atsakas į mikrovaskulines pažeidas – prasidėjusių imunologinių procesų rezultate išskiriami profibrotiniai mediatoriai ir aktyvuojami fibroblastai. Sutrinka įgimtas ir adaptyvus imunitetas – aktyvuojamos T ir B ląstelės bei monocitai, produkuojami antro tipo T helperių (Th2) citokinai ir autoantikūnai. Išsivysto uždegiminiai procesai ir prasideda kraujagyslių remodeliacija. Fibroblastų aktyvacijos, proliferacijos, migracijos bei transformacijos į aktyvius miofibroblastus procese išsivysto perteklinė užląstelinio matrikso sekrecija. Miofibroblastai randami kolageno gausiose SS sergančių pacientų organizmo vietose, pvz., odoje ir plaučiuose.

Siekiant kuo anksčiau nustatyti IPL, sergantiesiems SS rekomenduojama nuolatinė patikra. Patikros metodai – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (DSGKT), funkciniai plaučių tyrimai (forsuotos gyvybinės plaučių talpos tūris [FGPT] ir anglies monoksido difuzija plaučiuose [DLCO]), ir auskultacija. Patikra naudojant funkcinis plaučių tyrimus turi būti atliekama reguliariai. SS sergančių pacientų IPL sunkumo laipsnis vertinamas pagal DSGKT tyrime matomus pokyčius ir jų išplitimą, kvėpavimo sistemos simptomus (pvz., apsunkintą kvėpavimą, kartu su ar be 6-ių minučių ėjimo mėginio), fizinio krūvio sukeltą deguonies įsisotinimo sumažėjimą ir gyvenimo kokybę. Specifinių klinikinių IPL simptomų nėra. Dažniausiai stebimas apsunkintas kvėpavimas krūvio metu. Kiti dažni simptomai – kosulys, nuovargis ir skausmas krūtinėje. Didžiausią neigiamą poveikį pacientų fizinėms ir psichinėms funkcijoms bei gyvenimo kokybei turi apsunkintas kvėpavimas.

Iki šiol pasaulyje nebuvo patogenetinį SS-IPL mechanizmą veikiančių registruotų vaistinių preparatų, todėl nebuvo ir optimalaus gydymo rekomendacijų. Siekiant sulėtinti ligos progresavimą ir palengvinti simptomus tarptautinėse rekomendacijose SS-IPL gydymui buvo rekomenduojami ciklofosfamidai arba mikofenolato mofetilis, dažnai derinyje su kortikosteroidais. Ciklofosfamidai ir mikofenolato mofetilis skiriami ne pagal patvirtintas terapines indikacijas ( angl. *off-label*). Tarptautinėse rekomendacijose greitai progresuojančios SS-IPL gydymui grėšiant vidaus organų nepakankamumui taip pat rekomenduojama hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.

Lietuvoje SAM ministro įsakymais patvirtintų SS-IPL diagnostikos ir gydymo gairių ar tvarkos aprašo nėra. Kompensuojamųjų vaistų sąrašuose, Labai retoms būklėms gydyti skirtų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašė ir Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašė SS-IPL gydymui skirtų vaistų taip pat nėra.

SS-IPL gali būti skiriami ciklofosfamidai arba mikofenolato mofetilis, kartu su gliukokortikoidais (pvz., prednizonu), tačiau jie nėra kompensuojami, kadangi neturi SS-IPL kaip registruotos indikacijos.

Remiantis Pareiškėjo nurodytais TLK-10-AM kodais, nei A, nei C sąrašuose nėra SS-IPL gydyti skirtų kompensuojamųjų vaistų.

Vaisto efektyvumui įvertinti Pareiškėjas pateikė klinikinį tyrimą SENSCIS, kuris buvo dvigubai koduotas, 3 fazės, randomizuotas, daugiacentris, placebo kontroliuojamas, kuriame nintedanibas buvo lygintas su placebo pacientams, sergantiems SS-IPL. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes – placebo gr. ir nintedanibo gr. Nintedanibo grupės pacientams buvo skirtas nintedanibas 150 mg (arba 100 mg) 2 k/d, o placebo gr. – išvaizdą atitinkantis placebo 150 mg (arba 100 mg) 2 k/d. Pateiktame klinikiniame tyrime SENSCIS pagrindinė vertinamoji baigtis buvo forsutos gyvybinės plaučių talpos tūrio (FGPT) metinis pokytis. Nustatyta, jog skiriant nintedanibą metinis FGPT sumažėjimas per 52 savaites buvo  $-52,4$  ml nintedanibo grupėje ir  $-93,3$  ml placebo grupėje (skirtumas –  $41,0$  ml/metus; 95% PI - 2,9-79,0;  $P = 0,04$ ). Šie duomenys buvo statistiškai reikšmingi. Nintedanibo saugumo aspektai SENSCIS klinikiniame tyrime. Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, apie kurį pranešta 75,7 % pacientų nintedanibo grupėje ir 31,6 % pacientų placebo grupėje. Kitos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dažniau nintedanibo grupėje nei placebo grupėje, buvo pykinimas (31,6 % nintedanibo grupėje ir 13,5 % placebo grupėje), vėmimas (24,7 % nintedanibo grupėje ir 10,4 % placebo grupėje), svorio sumažėjimas (11,8 % nintedanibo grupėje ir 4,2 % placebo grupėje). ) ir sumažėjęs apetitas (9,4 % nintedanibo ir 4,2 % placebo). Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dažniau placebo grupėje nei nintedanibo grupėje, buvo nazofaringitas (12,5 % nintedanibo grupėje ir 17,0 % placebo grupėje) ir kosulys (11,8 % nintedanibo grupėje ir 18,1 % placebo grupėje).

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjo pateiktoje ekonominėje analizėje yra vertinamas nintedanibo kaštų naudingumas lyginant su šiuo metu taikomu standartiniu gydymu. Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka į klinikinį tyrimą SENSCIS įtrauktų pacientų populiacijos charakteristikas. Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas.

Analizė atliekama iš mokėtojo perspektyvos, įtraukiami tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai ir vertinama nauda. Tai atitinka teisės aktų reikalavimus. Pareiškėjo pateiktoje ekonominėje analizėje naudojama 50 metų laiko perspektyva. Tarnybos vertinimu, tokia laiko perspektyva yra pakankamai ilga, atsižvelgiant į tai, kad SENSCIS klinikiniame tyrime vidutinis tiriamųjų amžius buvo 54 metai.

Analizėje taikomas modeliavimas. Modeliavimo tipas – paciento lygmens simuliacija į kurią įtraukiami SENSCIS klinikinio tyrimo populiaciją atitinkantys ir konkretaus amžiaus pacientai. Pacientai atrenkami simuliasvimo pradžioje, kiekvieno paciento  $FVC\%_{pred}$  ir mRSS rezultatai yra nustatomi remiantis regresine analize. Kaštai, gyvenimo kokybė, gydymo nutraukimo tikimybė yra nustatomi remiantis  $FVC\%_{pred}$  ir mRSS rezultatais ir yra perskaičiuojami kiekvieną 30-dienų ciklą. Mirtis gali įvykti kiekvieno ciklo metu, o mirties tikimybė apskaičiuojama remiantis esamais ligos eigos duomenimis. Pacientai yra simuliuojami iki jų mirties arba iki maksimalios laiko perspektyvos.

Ekonominiam vertinimui naudoti duomenys iš atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo SENSCIS tyrimo. Kadangi SENSCIS klinikinio tyrimo trukmė buvo per trumpa bendrojo išgyvenamumo skirtumams nustatyti, bendro išgyvenamumo modeliavimui naudoti kiti, ilgalaikio stebėjimo duomenys. Sobanski *et al.* pateikia duomenis, surinktus EUSTAR, ir parodančius  $FVC\%_{pred}$  ir mRSS koreliaciją su mirtingumo rizika. Įrodyta, kad sumažėjęs  $FVC\%_{pred}$  arba sumažėjęs mRSS susijęs su padidėjusia mirtingumo rizika. Remiantis  $FVC\%_{pred}$  duomenimis, gautais

atliekant SENSCIS klinikinį tyrimą, buvo sudarytas regresinis linijinis modelis. Modeliuojant taikoma ilgesnė laiko perspektyva, besitęsianti po klinikinio tyrimo stebėsenos pabaigos. Sudarytas  $FVC\%_{pred}$  kitimo linijinis regresinis modelis buvo panaudotas ekstrapoliuojant  $FVC\%_{pred}$  tendencijas į analizuojamą laiko perspektyvą

Ekonominėje analizėje taikyti gyvenimo kokybės įverčiai paremti SENSCIS klinikiniame tyrime surinktais EQ-5D duomenimis, kurie buvo renkami gydymo pradžioje, 24 gydymo savaitę ir 52 gydymo savaitę. Remiantis šiais ir kitais paciento lygmens duomenimis buvo sudarytas regresinis modelis, kuris buvo naudojamas apskaičiuojant gyvenimo kokybės įverčius atliekant paciento lygmens mikrosimuliaciją.

Ekonominėje analizėje įtraukiami gyvenimo kokybės praradimai dėl nepageidaujamų reiškinių.

Pareiškėjas atlikdamas ekonominę analizę iš mokėtojo už sveikatos priežiūros paslaugas perspektyvos įtraukia šiuos kaštus:

- Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai;
- Sveikatos priežiūros paslaugų kaštai
- Nepageidaujamų reiškinių kaštai.

Pareiškėjas, vertindamas sveikatos priežiūros paslaugų poreikį remiasi SENSCIS klinikinio tyrimo duomenimis. Kiekvienos paslaugos poreikio tikimybė apskaičiuojama pagal skirtingas  $FVC\%_{pred}$  rezultato grupes.

#### **Esminiai ekonominės analizės trūkumai:**

Ekonominė analizė paremta SENSCIS klinikinio tyrimo duomenimis, kurie buvo renkami labai trumpą laiką lyginant su analizės laiko perspektyvos trukme.

SENSCIS klinikinis tyrimas nenustatė bendrojo išgyvenamumo (BI) skirtumo tarp palyginamųjų gydymų, BI prielaidoms pagrįsti naudojami kitų tyrimų duomenys. Dėl šios priežasties bendrojo išgyvenamumo prielaidos, paremtos surogatiniu ryšiu tarp mažėjančio  $FVC\%_{pred}$  baigties ir išgyvenamumo, yra neapibrėžtos. Tai gali daryti reikšmingą įtaką analizės rezultatui, kadangi papildoma sveikatai sukuriama nauda didžiąja dalimi remiasi bendrojo išgyvenamumo skirtumu tarp palyginamųjų gydymų.

#### **Ekonominės analizės rezultatas**

<b>Rezultatai</b>	
Kaštų skirtumas	<i>(neviešinama)</i>
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	<i>(neviešinama)</i>
ICER už QALY	<i>(neviešinama)</i>
Referentinė kaštų naudingumo vertė	<i>(neviešinama)</i>

ICER – (*angl. incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; QALY- (*angl. quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

#### **4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS**

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

**5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS**

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. Priedą Nr. 3

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

**6. IŠVADA**

<b>Rekomenduojama kompensuoti</b>	<b>Rekomenduojama nekompensuoti</b>
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, 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 klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę  <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input checked="" 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, lyginant su įprasta klinicine 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. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 6 skyrių), neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

*Pastaba*

Jeigu vaistinis preparatas bus kompensuojamas, paraiškoje teikiamos terapinės indikacijos TLK-10 AM kodai gali būti tikslinami.