

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**

Vumerity 231 mg skrandyje neįri kietoji kapsulė

Diroksimelio fumaratas

STV–91

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Biogen Netherlands B.V., Nyderlandai
1.2	Registracijos data	2021 m. lapkričio 15 d
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Indikacija: Vumerity skirtas suaugusiesiems, kurie serga recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), gydyti. G35
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skyrimo sąlyga - skiriamas tik monoterapijai pacientams, kuriems interferonai ir (arba) glatiramero acetatas ir (arba) teriflunomidai yra neveiksmingi, netoleruojami arba kontraindikuotini
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

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 2022 m. birželio 8 d.	Diroksimelio fumaratas rekomenduojamas kaip vienas iš pasirinkimų gydant aktyvią RRIS.	Diroksimelio fumarato įsigijimo išlaidos yra panašios ar mažesnės nei dimetilfumarato įsigijimo išlaidos, taikant konfidencialią nuolaidą
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. gruodžio 16 d.	Diroksimelio fumaratas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems RRIS.	Diroksimelio fumaratas kompensuojamas po konfidencialų derybų dėl kainos.

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė, potencialiai negalia sukelianti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, šiai ligai būdinga autoimuninė etiologija. Manoma, kad autoimuninis uždegimas pažeidžia mieliną ir aksoną. Šis pažeidimas vyksta keliais etapais. Pirmasis etapas – T ir B limfocitų migracija į centrinę nervų sistemą, kur T ir B limfocitai išskiria uždegimo mediatorius ir aktyvuoja komplemento sistemą. Dėl to CNS atsiranda lokalus uždegimas, kuris skatina demielinizaciją – antrasis etapas. T limfocitai aktyvina B limfocitus, kurie išskiria antikūnus prieš mieliną, dėl ko šis baltymas ir oligodendrocitai yra suardomi – formuojasi IS plokštelės. Paskutinis patogenezės etapas – aksono pažeidimas. Vyksta aksono degeneracija, dėl ko sutrinka nervinio impulso sklidimas ir atsiranda IS simptomai (E. Kymantaitė, 2021). Dėl nenuspėjamų plokštelių lokalizacijų CNS ši liga vadinama IS, ji pasireiškia labai įvairiais simptomais, priklausomai nuo to, kurioje galvos smegenų ar nugaros smegenų vietoje yra išsidėstę plokštelės: vienpusis regos nervo neuritas; galūnių silpnumas; nistagmas, dizartrijs; intencinis tremoras, ataksija; galvos svaigimas, dvejinimasis; sensorinė Trišakio nervo neuralgija; šlapinimosi, tuštinimosi ir lytinės funkcijos sutrikimai. Taip pat pacientams gali sutrikti dėmesio sutelkimas, atmintis, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai ir valdomosios funkcijos.

IS recidyvuojančios formos išskiriamos pagal kliniką į keturias pagrindines formas: kliniškai izoliuotas sindromas, pirminė progresuojanti IS, recidyvuojanti remituojanti IS (RRIS) bei aktyvi antrinė progresuojanti (antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė su atkryčiais) IS.

Apie IS naujų atvejų dažnį pranešama rečiau nei apie paplitimą, kadangi tai mažiau sąlygoja išgyvenamumą. Vidutinė gyvenimo trukmė sergant išsėtine skleroze yra trumpesnė, įvairių tyrimų duomenimis, t.y. maždaug 7–14 metų trumpesnė nei bendroje populiacijoje.

2019 m. buvo publikuoti tyrimo, kuris analizavo Lietuvos epidemiologinius duomenis, naujų atvejų skaičius 2001 – 2015 m. atitinkamai išaugo nuo 162 iki 343 atvejų per metus. Lietuvoje gydymas IS yra pakopinis, pirmos pakopos vaistiniai preparatai: IFN–beta1a, IFN–beta1b, pegIFN–beta1a, glatiramero acetatas (GA) arba teriflunomidas. Pacientams, kurių liga išlieka aktyvi reikia keisti skiriamą gydymą ir pereiti prie kito pirmos pakopos medikamento. Kai prieš tai skirtas gydymas IFN–beta1a, IFN–beta1b, pegIFN–beta1a, GA ir (arba) teriflunomidu yra neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas, reikia skirti dimetilfumaratą. Pagal siūlomą kompensuoti indikaciją ir skyrimo sąlygas diroksimelio fumarato vieta gydymo algoritme yra tokia pati kaip dimetilfumarato.

Vertinimui pateiktoje paraiškoje yra teikiamas diroksimelio fumaratas, kuris klinikinėje praktikoje pakeis šiuo metu tai pačiai indikacijai ir skyrimo sąlygai kompensuojamą dimetilfumaratą.

Diroksimelio fumaratas organizme virsta veiksmingu metabolitu dimetilfumaratu, kuris sukelia imunosupresinį poveikį. Diroksimelio fumarato ekvivalentiškumas dimetilfumaratui buvo įrodytas biologinio ekvivalentiškumo tyrimais. Jo veiksmingumas ir saugumas nesiskiria, tačiau dėl cheminės struktūros skirtumų jis yra geriau toleruojamas.

Vertinimui buvo pateikti papildomi tęstiniai tyrimai, kurie analizuoja diroksimelio fumarato veiksmingumą ir efektyvumą pacientams, kuriems buvo pradėtas skirti diroksimelio fumaratas po anksčiau skirto gydymo kitais vaistais – GA ar IFN. Tęstinis tyrimas EVOLVE–MS–1 įrodo, kad vaistas reikšmingai sumažina ligos pasireikšimą ir tiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti kitais vaistais skirtais IS. EVOLVE–MS–2 tyrimas papildė klinikinius įrodymus apie diroksimelio fumarato saugumą. Pacientai, kurie vartojo diroksimelio fumaratą patyrė mažiau gastrointestinalinių nepageidaujamų reiškinių, o patirti simptomai truko trumpesnę laiką, taip pat vaisto nutraukimas dėl patirtų gastrointestinalinių nepageidaujamų reiškinių buvo mažesnis diroksimelio fumaratą vartojančių pacientų grupėje.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų mažinimo analizė, lyginant diroksimelio fumarato bei dimetilfumarato vaistų įsigijimo kaštus vienerių metų laikotarpiui. Laikoma, jog ligos gydymo kaštai, vaistų administravimo kaštai ir kt. tarp palyginamųjų vaistų nesiskiria, nes gydomi tos pačios būklės pacientai, bei diroksimelio fumaratas, kaip ir dimetilfumaratas yra peroraliai vartojami vaistiniai preparatai. Ekonominės analizės rezultatas rodo, jog vaistų įsigijimo išlaidos diroksimelio fumaratui (Vumerity) yra mažesnės nei dimetilfumarato (Tecfidera) įsigijimo išlaidos vienerių metų laikotarpiu.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	-***** eur. (inicijuojanti dozė+palaikomoji dozė) -***** eur. (palaikomoji dozė)

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.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input 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 checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, <taikant PGS> <netaikant PGS>, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input 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

34.3. kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis taikant PGS dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Vumerity skirtas suaugusiesiems, kurie serga recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, gydyti.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Skiriamas tik monoterapijai pacientams, kuriems interferonai ir (arba) glatiramero acetatas ir (arba) teriflunomidai yra neveiksmingi, netoleruojami arba kontraindikuotini.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.