

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**

Beovu 120 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Brolucizumabas

STV–46

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Novartis Europharm Limited
1.2	Registracijos data	2020 m. vasario 13 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<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	Beovu skirtas suaugusiųjų neovaskulinės (eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (angl. age-related macular degeneration – AMD) gydymui. TLK-10-AM: H35.3
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Siūloma taikyti gydymo rezultatais pagrįstą sutartį (sutarties sąlygos priede Nr. 1).
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • tiesioginiame palyginime - afliberceptas; 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

<ul style="list-style-type: none"> • netiesioginiame palyginame - netaikytas • ekonominiame palyginime – ranibizumabas 	<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 2021 m. vasario 3 d.	<p>Brolucizumabas rekomenduojamas nAGDD gydymui, jeigu yra tenkinamos sąlygos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geriausias koreguotas regėjimo aštrumas tarp 6/12 ir 6/96; • Nėra geltonosios dėmės struktūrinio pažeidimo; • Pažeidimo dydis yra mažesnis arba lygus 12-os disko sričių didžiausio linijinio matmens; • Neseniai numanoma ligos progresija (pavyzdžiui, fluoresceino angiografijos tyrimu nustatyta kraujagyslių padidėjimas, ar pastaruoju metu pasikeitęs regėjimo aštrumas). <p>Rekomenduojama kompensuoti su konfidencialiu komerciniu susitarimu.</p>	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. gegužės 25 d.	<p>Brolucizumabas rekomenduojamas nAGDD gydymui, jeigu yra tenkinamos sąlygos:</p> <p><i>Vaisto paskyrimo kriterijai:</i> Pacientai, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo nAGDD ir kurie nėra gydyti kitais medikamentais.</p> <p><i>Nutraukimo kriterijai:</i> <i>Vaistas turi būti nutrauktas, jeigu atsirado nors vienas iš nurodytų kriterijų:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) sumažėjimas gydymo akyje iki mažiau nei 15 raidžių (absoliutus) per du apsilankymus iš eilės, priskiriamas AGDD, nesant kitos patologijos. • GKRA sumažėjimas 30 ar daugiau raidžių, palyginti su pradiniu ir (arba) geriausiu užregistruotu lygiu nuo pradinio lygio, nes tai gali reikšti prastą gydymo efektą arba nepageidaujamų reiškinių atsiradimą arba abu. 	

		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Įrodytas pažeidimo morfologijos pablogėjimas, nepaisant skirto gydymo per tris iš eilės apsilankymus.</i> <p><i>Skirimo sąlygos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacientų gydymą turi prižiūrėti gyd. oftologas.</i> • <i>Intervalas tarp vaisto dozių neturėtų būti mažesnis nei 8 sav.</i> <p>Kaina: Vaistinio preparato kaina turėtų būti ne didesnė nei kito, pigiausio gydymo kaina.</p>	
<p>Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.</p>		

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) – tai amžiaus nulemtas tinklainės centrinės srities – geltonosios dėmės pažeidimas, lydymas ženklau ir negrįžtamo centrinio regėjimo praradimo. Liga visada pažeidžia abi akis, tačiau jų pažeidimai gali būti skirtingo intensyvumo ir prasidėti skirtingu metu. Lietuvoje apskaičiuotas AGDD paplitimas tarp 50 metų ir vyresnių asmenų 2016 m. buvo 8,6%. AGDD sukeltas regos pakenkimas riboja sergančiųjų kasdienes įprastines veiklas, savarankiškumą, didina nerimo ir depresijos simptomus bei blogina psichinę sveikatą.

Kai kuriems žmonėms liga vystosi lėtai, bet kartais ji gali progresuoti ir labai greitai. AGDD gali būti dviejų formų – eksudacinė (neovaskulinė, šlapia) ir neeksudacinė (atrofinė, sausa), abi jos sukelia žymų regėjimo pablogėjimą. Neeksudacinė AGDD sudaro apie 90 proc. atvejų. Apie 10 proc. atvejų neeksudacinė AGDD progresuoja į eksudacinę (neovaskulinę) amžinę geltonosios dėmės degeneracija (nAGDD) formą, kuri, kol nebuvo nAGDD gydymo, sukeldavo 90% visų su AGDD susijusių aklumo atvejų. Tinklainės pigmentinis epitelis pradeda gaminti kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) ir kitas GNV skatinančias medžiagas kaip atsaką į audinių hipoksiją, metabolinį stresą ir lėtinį uždegimą. Kraujo bei skysčių prasisunkimas iš GNV vietos gali sukelti tinklainės sustorėjimą arba edemą ir (arba) hemoragiją po tinklaine ir (ar) pačioje tinklainėje, dėl to blogėja rega, o jo nestabdant – negrįžtamai prarandamas regėjimo aštrumas.

Brolucizumabas yra humanizuoto monokloninio vienos grandinės Fv (vgFv) antikūno fragmentas, kurio molekulinė masė yra ~26 kDa. Sustiprėjęs signalų perdavimo per kraujagyslių endotelio augimo faktorių A (KEAF-A) mechanizmas susijęs su patologine akių angiogeneze ir tinklainės edema. Brolucizumabas dideliu afinitetu susijungia su KEAF-A izoformomis (pvz., KEAF110, KEAF121 ir KEAF165), tuo būdu trukdydamas KEAF-A susijungti su jo receptoriais KEAFR-1 ir KEAFR-2. Slopindamas KEAF-A susijungimą su receptoriais, brolucizumabas slopina endotelio ląstelių proliferaciją bei tokiu būdu mažina patologinę neovaskuliarizaciją ir kraujagyslių pralaidumą.

nAGDD Lietuvoje gydoma remiantis Lietuvos akių ligų gydytojų draugijos 2017 m. patvirtintomis rekomendacijomis, kurios remiasi Europos tinklainės ligų specialistų draugijos (EURETINA) gairėmis. Lietuvos akių ligų gydytojų patvirtintos rekomendacijos įvardina du medikamentus, kurie yra patvirtinti nAGDD gydymui – afliberceptas ir ranibizumabas. Šiems medikamentams EURETINA gairėse buvo skirta I klasės rekomendacija nAGDD gydymui.

Šiuo metu Lietuvoje nėra parengto ir patvirtinto nAGDD gydymo diagnostikos ir gydymo protokolo ar kitų metodinių rekomendacijų, tačiau remiantis LR Sveikatos apsaugos ministro 2014 m. rugpjūčio 28 d. įsakymu Nr. V-910 „Dėl Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašo patvirtinimo“ numatyta, kad centralizuotai gali būti perkami du

anti-KEAF preparatai nAGDD gydymui: ranibizumabas ar afliberceptas, kurie pasižymi panašiu terapiniu poveikiu. Pateiktas palyginamasis gydymas klinikinėje ir ekonominėje dalyse atitinka 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“ 116.1 punktą, nes tiek ranibizumabas, tiek afliberceptas atitinka „paraiškos vertinimo metu atitinkantis įprastą klinikinę praktiką ir pagrįstai laikomas atitinkančiu pripažintas konkrečios ligos gydymo gaires“.

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato Brolicizumabo indikacijos apimtis - suaugusiųjų neovaskulinės (eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos gydymas – atitinka šiuo metu jau kompensuojamų, centralizuotai perkamų anti-KEAF (ranibizumabo ir aflibercepto) inhibitorių indikacijos pacientų imtį.

Tiesioginis palyginimas

HAWK ir HARRIER – atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, daugiacentriai, aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojami III fazės klinikiniai tyrimai. Pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimus atitiko vaisto skyrimo kriterijus. Siūlomą kompensuoti indikaciją atitinka visi tyrime dalyvavę pacientai (N=1817). Tyrimo palyginamasis gydymas buvo tinkamas ir atitinka šiuo metu Lietuvoje ir Europoje galiojančią nAGDD gydymą.

Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis – GKRA rodmens pokytis nuo pradinių reikšmių iki 48-osios savaitės, išmatuotas naudojant ETDRS tyrimo raidžių skalę, pagrindinis tyrimų tikslas buvo įrodyti ne prastesnį Brolicizumabo poveikį lyginant su afliberceptu. HAWK tyrimo metu 48 savaitę mažiausių kvadratų vidutinis GKRA pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu skiriant Brolicizumabo 6mg ir Aflibercepto 2mg atitinkamai buvo 6,6 raidės palyginti su 6,8 raidėmis, t.y. Brolicizumabu 6mg gydytos akys pastebėjo 6,6 raidėmis geriau, o Afliberceptu gydytos akys pastebėjo 6,8 raidėmis geriau. Skirtumas tarp tiriamųjų imčių buvo –0,2. Rezultatai pagrindė nesiskiriančios naudos geriausiai koreguotam regėjimo aštrumui (GKRA) hipotezę ($p < 0,0001$). Tokie patys rezultatai gauti ir HARRIER tyrimo metu. Brolicizumabas taip pat buvo nemažiau veiksmingas už afliberceptą pagal mažiausių kvadratų vidutinį GKRA pokytį nuo pradinio rodmens, per laikotarpį nuo 36 iki 48 savaitės abiejuose tyrimuose.

Pirmojo vizito metu vertinant, kad Brolicizumabu gydytos akies ligos aktyvumas nebuvo nustatytas per pirmąjį 12 savaičių intervalą, tikimybė, kad iki 48 savaitės injekcijos bus atliekamos kas 12 savaites, padidėjo iki 85,4 proc. HAWK tyrimo metu ir 81,7 proc. HARRIER tyrimo metu.

Tęstiniai tyrimai, kurie būtų keitę tyrimo dizainą, nebuvo atlikti. Pareiškėjas pristato HAWK ir HARRIER analizę vertinant rezultatus po 96 sav. Analizuojant šiuos rezultatus pastebėta, kad naujai statistiškai reikšmingų skirtumų neatsirado, todėl papildomas sekimo laikotarpis suteikia

informacijos, kad Brolicizumabas nebuvo prastesnis nei šiuo metu kompensuojamas gydymas Afliberceptu ilguoju laikotarpiu (96 sav.).

Pareiškėjas pateikė pacientų praneštų baigčių vidinę analizę, kurios rezultatai nurodo, kad Brolicizumabas pacientų buvo toleruojamas geriau, tačiau rezultatai nurodyti tik pateikiant absoliučias reikšmes nenurodant įrodymų lygmens, todėl vertinimas ir teisingas pacientų praneštų baigčių rezultatų interpretavimas negalimas.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų mažinimo analizė, kurioje lyginami neovaskuline (eksudacine) su amžiumi susijusia geltonosios dėmės degeneracija (nAGDD) sergančių pacientų gydomų brolicizumabu bei ranibizumabu gydymo kaštai 2 metų laikotarpiu. Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašė (CPV) novaskulinės (eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos gydymui (H35.3) yra du vaistiniai preparatai: ranibizumabas ir afliberceptas. Naujiems pacientams yra perkamas tas vaistinis preparatas, kurio pirkimui pasiūlyta kaina yra mažiausia (įrodyta, jog aflibercepto ir ranibizumabo veiksmingumas yra toks pat). Paskutinius porą metų geresnę kainą pasiūlydavo ranibizumabo atstovai, todėl būtent šis vaistinis preparatas ir buvo perkamas. Tikėtina, kad dabartiniu metu pacientų, vartojančių afliberceptą – nėra (gydymas baigtinis – 2 metai). Dėl šios priežasties, siekiant atspindėti Lietuvos klinikinę praktiką paraiškos vertinimo metu, ekonominėje analizėje atliekamas brolicizumabo kaštų palyginimas su ranibizumabu.

Atsižvelgiant į dabartiniu metu CPV sąrašė esančius vaistinius preparatus neovaskulinės (eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos gydymui (H35.3) – ranibizumabą (Lucentis) ir afliberceptą (Eylea), kompensuojant brolicizumabą (Beovu) būtų taikomos tokios pat skyrimo sąlygos:

Gydymą pradėti ir tęsti gali tik gydytojas oftalmologas.

Neovaskulinės AGDD gydymas pradedamas, jei gali būti taikomas bent vienas iš šių kriterijų:

1. gyslainės neovaskulinės membranos (toliau – GNVM) atsiradimas, jei anksčiau ji nebuvo įtarta ar nustatyta;

2. naujų kraujosruvų ir (ar) subretininio skysčio nustatymas;

3. nesenas regos pablogėjimas (jis turi būti dokumentuotas), kai yra GNVM (regėjimo aštrumas po korekcijos – ne mažesnis kaip 0,1);

4. GNVM padidėjimas, palyginti su jos dydžiu, nustatytu per ankstesnijį apsilankymą pas gydytoją specialistą;

5. nėra struktūrinio fibrozinio pažeidimo geltonosios dėmės centre (duobutėje);
6. GNVM pažeidimo plotas ne didesnis kaip 12 regos nervo disko diametru;
7. GNVM sudaro ne mažiau kaip pusę dėl degeneracijos pakenkto tinklainės ploto.

Pirmaisiais metais vienam ligos atvejui tenka 5–6 injekcijos, bet ne daugiau kaip 10 injekcijų per dvejus gydymo metus.

Tarnyba pirminio išsamaus vertinimo metu paprašė Pareiškėjo pateikti analizę pritaikius CPV sąraše esančių vaistinių preparatų skyrimo sąlygas: t.y. lyginti 10 injekcijų kaštus 2 metų laikotarpyje.

Pareiškėjas šį prašymą įgyvendino, pateikiami analizės rezultatai, atitinkantys Lietuvos klinikinę praktiką. Remiantis kaštų mažinimo analizės rezultatu, gydymas brolocizumabu yra **brangesnis** nei gydymas ranibizumabu.

Rezultatas	
Kaštų skirtumas	*****

Remiantis kaštų mažinimo analizės rezultatu, gydymas brolocizumabu yra **brangesnis** nei gydymas ranibizumabu.

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 <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip didesnis <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. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, taikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 8 ir 17 skyrius), neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Beovu skirtas suaugusiųjų neovaskulinės (eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (angl. age-related macular degeneration, AMD) gydymui.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Siūloma taikyti gydymo rezultatais pagrįstą sutartį (sutarties sąlygos priede Nr. 1).

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos:

Pagal Pareiškėjo siūlomą indikaciją.