

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**

Budesonide Ferring, 9 mg, prailginto atpalaidavimo tabletės

Budezonidas

STV - 63

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB "Centralpharma Communications"
1.2	Registracijos data	Savitarpio pripažinimo procedūra Perregistruotas 2018-04-12
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input 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 checked="" type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input 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	Remisijai sukelti lengvu ar vidutinio sunkumo opiniu kolitu (OK) sergantiems pacientams, kurių gydymas mesalazinu nėra pakankamai veiksmingas. K51

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis <i>Placebas</i>	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" 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>)	Budesonidas MMX – informacijos nerasta. <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	<i>NICE gydymo rekomendacijos</i> Gydant lengvo ar vidutinio sunkumo opinį kolitą pirmo pasirinkimo gydymas vietiskai veikiantys aminosalicilatai arba vietinio ir geriamojo aminosalicilato derinys. Jei remisija nepasiekta per 4 savaites, ribotą laiką rekomenduojami vietiniai arba gėrimieji kortikosteroidai [2019].	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2017 m. kovo 22 d.	Nerekomenduojama kompensuoti budesonido, siekiant aktyvaus lengvo ir vidutinio sunkumo opinio kolito remisijos.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Siūlomas kompensuoti vaistinis preparatas budezonidas priskiriamas žarnyno uždegimą slopinančių ir lokaliai veikiančių vaistinių preparatų farmakoterapinei grupei. Budezonidas yra gliukokortikoidas, kuris sukelia lokalių uždegimą slopinantį poveikį, tačiau nesumažina kortizolio kiekio tiek, kiek sisteminio poveikio gliukokortikoidai. Budezonido pailginto atpalaidavimo tablečių farmacinė forma, kuriai būdinga multimatriksinė struktūra (angl. *Multi-Matrix System*) (toliau - budezonidas MMX) skiriasi nuo paprasto atpalaidavimo budezonido. Pavartojus šios farmacinės formos vaistinio preparato, skrandyje neirus sluoksnis tabletes apsaugo slinkimo pro skrandį ir dvylikapirštę žarną (iki apatinių žarnyno dalių) metu. Kai apsauginis sluoksnis ištirpsta, žarnyno skystis susiliečia su hidrofilinės matricos polimerais, kurie pradeda brinkti, kol susidaro klampi gelio matrica. Į gelio matricą patekusiame tirpiklyje ištirpsta lipofilinėje matricoje esanti veiklioji medžiaga. Tada budezonidas kontroliuojamu greičiu išsiskiria visoje gaubtinėje žarnoje. Tikslus budezonido veikimo mechanizmas gydant opinį kolitą nėra žinomas.

Remiantis Sveikatos apsaugos ministro 2018 m. vasario 12 d įsakymu Nr. V-159 „Dėl opinio kolito diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokomos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašu“ (toliau –Gydymo aprašas), Lietuvoje lengvas ir vidutinio sunkumo kairiosios pusės kolito ir išplitusio vidutinio sunkumo opinio (lėtinio) pankolito gydymas pradedamas mesalazinu. Mesalazino preparatai skiriami į tiesiąją žarną ar kartu su geriamąja vaistinio preparato forma. Taip pat galima skirti ir tik geriamųjų mesalazino preparatų. Jei gydymas mesalazinu neveiksmingas (vertinama po 2-4 savaitių), skiriami sisteminio poveikio gliukokortikoidai. Prednizolonas skiriamas tol, kol gaunamas klinikinis atsakas, po to laipsniškai mažinama vaisto dozė iki visiško nutraukimo. Išplitusio vidutinio sunkumo opinio (lėtinio) pankolito gydymas sisteminio poveikio gliukokortikoidais trunka iki 8 savaitių.

Vadovaujantis Gydymo aprašu bei atsižvelgiant į Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Tvarkos aprašas) 116 - 119 punktais, tinkamu palyginamuoju gydymu yra laikomas gydymas sisteminio poveikio gliukokortikoidais. Vertinant teikiamą kompensuoti indikaciją, budezonidas MMX 9 mg galėtų tapti antros eilės gydymo pasirinkimu kartu su sisteminio poveikio gliukokortikoidais (pvz., prednizolonu), kai pacientams, sergantiems lengvo ir vidutinio sunkumo OK aktyvia ligos forma, gydymas aminosalicilatais (pvz., mesalazinu) yra neveiksmingas.

Tiesioginis palyginimas

Pareiškėjas vertinimui pateikė 2 klinikinius tyrimus CORE I ir CORE II. CORE I ir CORE II – atsitiktinių imčių, daugiacentriai, dvigubai maskuoti, lygiagrečių grupių, 8 savaitių trukmės klinikiniai tyrimai. Tyrimų tikslas buvo palyginti budezonido MMX 9 mg ir 6 mg tablečių veiksmingumą ir saugumą su placebo, gydant sergančiuosius lengvo ir vidutinio sunkumo aktyvios formos opinio kolitu, papildomai buvo grupė, kurioje pacientai vartojo mesalaziną (aktyvus palyginamasis). Pažymėtina, kad placebo nėra tinkamas palyginamasis gydymas, nes remiantis tarptautinėmis ir Lietuvos gydymo rekomendacijomis, antros eilės tinkamas palyginamasis gydymas - sisteminio poveikio gliukokortikoidai. CORE I ir CORE II tyrimų tikslas buvo įvertinti budezonido veiksmingumą pacientams, kuriems gydymas mesalazinu buvo nepakankamai efektyvus – kaip pirmos eilės gydymas, siekiant OK remisijos, palyginus su placebo.

Netinkamas palyginamasis gydymas įvertintas kaip esminis prieštaravimas dėl klinikinės dokumentacijos dalies ir pareiškėjo paprašyta pateikti tiesioginio arba netiesioginio veiksmingumo ir saugumo palyginimą su sisteminio poveikio gliukokortikoidais.

Atsakant į esminį prieštaravimą buvo pateikti CORE II tyrimo ir 1960 metais atlikto tyrimo rezultatai (Lennard-Jones et al., 1960), kuriame vertinamas sisteminio veikimo glikokortikoido – prednizolono – skirtingų dozių (20 mg, 4 mg ir 60 mg) veiksmingumas ir saugumas. Pareiškėjas neatliko sisteminės literatūros analizės ir netiesioginio palyginimo analizės, kuria remiantis būtų galima įvertinti vaistinio preparato budezonido MMX 9 mg efektyvumą, palyginus su sisteminio poveikio gliukokortikoidais. Pažymėtina, kad CORE II tyrime ir Lennard-Jones publikacijoje aprašytų pacientų pradinės charakteristikos skyrėsi. Palyginamųjų pacientų grupių heterogeniškumas laikomas per didelis dėl skirtingų įtraukimo kriterijų ir skirtingo 1960 metais ir 2012 metais taikyto pirmos eilės gydymo. Palyginamasis efektyvumas buvo grindžiamas budezonido ir prednizolono farmakokinetikos duomenimis. Pažymėtina, kad palyginamojo efektyvumo vertinimas remiasi klinikinių simptomų pagerėjimu ir pasiekta klinicine bei endoskopiniu tyrimu patvirtinta remisija, papildomai opinis gleivinės gijimas turi būti vertinamas histologiškai, todėl vaistinių preparatų farmakokinetikos palyginimas šiuo atveju laikomas netinkamu.

Sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis siekiant aktyvaus opinio kolito remisijos pacientams, kuriems gydymas mesalazinu buvo nepakankamai efektyvus, geriamojo budezonido MMX veiksmingumas yra panašus į gydymo sisteminiais gliukokortikoidais. Reikalingi pakankamos statistinės galios klinikiniai tyrimai, kuriais remiantis būtų įmanoma padaryti išvadą apie palyginamąjį budezonido MMX 9 mg veiksmingumo pranašumą, palyginus su geriamuoju prednizolonu.

Apibendrinant, paraiškos duomenys ir pateikti atsakymai į esminius prieštaravimus yra netinkami vertinti dėl netinkamo palyginamojo gydymo (t.y. placebo) ir įrodymų trūkumo dėl budezonido veiksmingumo pranašumo lyginant su gydymu sisteminiais gliukokortikoidais.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Paraiškoje vertinimui buvo pateiktas budezonido ir mesalazino palyginimas. Atlikus išsamų klinikinį vertinimą ir nustatius esminių prieštaravimų klinikinėje dokumentacijos dalyje dėl netinkamo palyginamojo gydymo (pacientams, sergantiems lengvo ir vidutinio sunkumo OK aktyvia ligos forma, kai gydymas aminosalicilatais yra neveiksmingas taikomas gydymas sisteminio poveikio gliukokortikoidais, tačiau paraiškoje palyginamasis gydymas buvo gydymas mesalazinu) ir remiantis Tvarkos aprašo 17¹ punktu, ekonominis vertinimas nebuvo atliktas ir paprašyta pateikti atnaujintą ekonominę analizę su tinkamu palyginamuoju gydymu – sisteminio poveikio gliukokortikoidais. Atsakydamas į esminius prieštaravimus dėl ekonominės dokumentacijos dalies Pareiškėjas pateikė iš esmės atnaujintą ekonominę analizę, kurioje palyginamasis gydymas yra geriamieji gliukokortikoidai. Vis dėlto, įvertinus atsakymus į esminius prieštaravimus, nustatyta trūkumų. Ekonominė analizė labai neišsami, nepateiktas analizės aprašymas su įvesčių paaiškinimu. Neaišku, kokia pacientų populiacija nagrinėjama analizėje (kokios pacientų populiacijos charakteristikos), nepaaiškintos taikytos prielaidos, nepagrįsti naudoti šaltiniai, neįvardinti analizėje naudoti klinikinių įrodymų šaltiniai. Taip pat neaišku, ar taikoma kaštų mažinimo analizė, ar siekiama įrodyti budezonido pranašumą. Jei siekiama įrodyti pranašumą, neaišku, kokie gyvenimo kokybės įverčių šaltiniai (ir kodėl) yra naudojami analizėje; nepagrįstas jų pasirinkimas ir nepaaiškintos gyvenimo kokybės koeficientų įvestys modelyje. Dėl kaštų įvertinimo – nepageidaujamų reakcijų kaštai įvertinti

neadekvačiai. Pažymėtina, kad kaštai nepageidaujamų reakcijų valdymui nėra įvertinti pagal DRG metodą (nors paraiškoje teigiama, jog buvo naudotas šis metodas), nenurodyti DRG kodai, nepritaikyta nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tikimybė/trukmė. Nepageidaujamų reakcijų kaštai sudaro didžiąją kaštų dalį analizėje, bet tai nėra pagrįsta (tikėtina jog modelyje nepageidaujamos reakcijos tęsiasi visą gyvenimo laikotarpį, o tai yra kliniškai netinkama). Analizėje naudojama viso gyvenimo laiko perspektyva, tačiau gydymas neturi įtakos pacientų išgyvenamumui ir kaštų prognozavimas viso gyvenimo laiko perspektyvoje yra nepagrįstas kokybiškais klinikiniais šaltiniais ir prielaidomis. Taipogi, nepaaiškintas atkryčių dažnio ar biologinio praeinamumo santykio naudojimas analizėje.

Be aukščiau išvardytų trūkumų, neaišku, ar analizėje naudojami parametrai atitinka Lietuvos praktiką. Trūkumai kartotinai nurodyti Pareiškėjui ir paprašyta vertinimui pateikti kokybiškus duomenis. Pareiškėjas atsakydamas į Tarnybos nurodytus trūkumus dar kartą pateikė atnaujintą analizę, kurioje Tarnybos įvardintų trūkumų neišsprendė. Įvertinus kartotinai papildomai pateiktus klinikinius duomenis, prieita išvados, jog duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti, o klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika, t.y. vertinimo išvada atitinka Tvarkos aprašo 33.1 papunktį, todėl (vadovaujantis Tvarkos aprašo 17¹ punktu, nurodančiu, kad jei klinikinės dalies vertinimo išvada atitinka Aprašo 33.1 papunktį, tai laikoma esminiu Paraiškos trūkumu ir ekonominis vertinimas neatliekamas) pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti.

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 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 checked="" 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 type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input checked="" 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 <input 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, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" 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, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.1 papunktyje, neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.