

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**

**Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės
Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės**

(Baricitinibas)

STV-49

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB Eli Lilly Lietuva
1.2	Registracijos data	2017-02-13
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	Baricitinibas skirtas suaugusių pacientų, kuriems skirtina sisteminė terapija, vidutinio sunkumo ar sunkaus atopinio dermatito gydymui.; TLK-10 AM L20
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu atopiniu dermatitu, kuriems gydymas ciklosporinu yra netinkamas ar kontraindikuotinas.

		<p>Vaistą skiria tretinio lygio gydytojas dermatovenerologas arba gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas. Gydytą tęsia gydytojas dermatovenerologas, gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas arba šeimos gydytojas.</p> <p>Gydymo efektyvumas vertinamas po 16 savaičių nuo gydymo pradžios ir nepasiekus gydymo efekto privalo būti nutrauktas.</p>
1.7	<p>Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas</p> <p>Tiesioginis palyginimas su placebo</p> <p>Netiesioginis palyginimas su dupilumabu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tinkamas</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas</p> <p><input type="checkbox"/> Netinkamas</p>

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
<p>Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip</p> <p><input type="checkbox"/> Ne</p> <p>2021 m. kovo 3 d.</p>	<p>Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad baricitinibas sumažina atopinio dermatito sunkumą ir simptomus, palyginti su placebo. Baricitinibas nebuvo tiesiogiai lyginamas su dupilumabu. Netiesioginio palyginimo rezultatai rodo, kad baricitinibas yra mažiau veiksmingas nei dupilumabas.</p> <p>Labiausiai tikėtini baricitinibo ekonominio efektyvumo įverčiai atitinka tai, ką NICE laiko priimtinu NHS išteklių naudojimu. Todėl baricitinibas rekomenduojamas kaip alternatyva sergant vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, kai bent 1 sisteminis imunosupresantas neveikė arba netinka.</p>	<p>Rekomenduojama kompensuoti, kaip dar vieną papildomą gydymo pasirinkimą, nes gydymo baricitinibu kaštai laikomi tinkamu NHS šaltinio naudojimu</p>

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 farmakoeconomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. gruodžio 16 d.	Buvo rekomenduota neatlikinėti pilno STV vertinimo (dėl pateiktos kainos)	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Atopinis dermatitas (atopinė egzema) – tai lėtinė uždegimą sukelti odos liga. Jai būdingas stiprus odos sausumas, niežėjimas ir uždegimo sukelti odos pažeidimai: paraudimas, sudirgimas (egzemos paūmėjimai). Liga turi įtakos sergančiojo gyvenimo kokybei. Dėl nuolatinio niežulio sutrinka miego kokybė. Estetinis odos vaizdas lemia prastesnę sergančiųjų socializaciją visuomenėje, o nuolatiniai odos pažeidimai – išaugusių infekcinių susirgimų tikimybę.

Atopinis dermatitas – dažna liga, ypač paplitusi tarp vaikų. Higienos instituto sveikatos statistikos duomenimis (<https://stat.hi.lt/>) Lietuvoje 2019 metais atopiniu dermatitu sirgo 23003 pacientai, 2018 metais – 24271 pacientas ir 2017 metais – 24817 pacientų. Atsižvelgiant į pokyčius, planuojama, kad per ateinančius trejus metus pacientų skaičius išliks vienodas – apie 23000 pacientų per metus. Higienos instituto duomenimis atopinis dermatitas 2017 metais buvo diagnozuotas 4105 suaugusiam pacientui. 2018 metais Lietuvoje buvo gydyti 598 suaugusieji pacientai, sergantys sunkiu atopiniu dermatitu.

Atopinio dermatito gydymo parinkimas priklauso nuo ligos sunkumo ir vyraujančių simptomų. Visais atvejais turi būti skiriamas bazinis gydymas – tinkamas odos prausimas ir emolientai. Vietinio poveikio uždegimą slopinantys vaistai – gliukokortikoidai ir kalcineurino inhibitoriai – yra pirmaeiliai, tačiau esant sunkiam atopiniam dermatitui jie nėra pakankamai veiksmingi, todėl reikia skirti sisteminio poveikio gydymą.

Remiantis Europos suaugusiųjų ir vaikų atopinio dermatito gydymo gairėmis, sunkiam atopiniam dermatitui gydyti rekomenduojami imunosupresiniai vaistai. Vienas tokių medikamentų yra ciklosporinas. Tai pirmos eilės vaistas suaugusiųjų ir vaikų sunkiam atopiniam dermatitui gydyti daugelyje Europos šalių.

Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2022 m. rugsėjo 29d. įsakymu dėl 2000 m. sausio mėnesio įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo, Lietuvoje šiuo metu sunkiam suaugusiųjų atopiniam dermatitui (L20) yra kompensuojami šie vaistai:

- Flutikazonas
- Metilprednizolonas
- Memotazono furoatas
- Betametazonas
- Ciklosporinas
- Dupilumabas – skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu atopiniu dermatitu, kuriems gydymas ciklosporinu yra netinkamas ar kontraindikuotinas. Vaistą skiria tretinio lygio gydytojas dermatovenerologas arba gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas. Gydymą tęsia gydytojas dermatovenerologas, gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas arba šeimos gydytojas. Gydymo efektyvumas vertinamas po 16 savaičių nuo gydymo pradžios ir nepasiekus gydymo efekto privalo būti nutrauktas.

Šiuo metu į atopiniam dermatitui skirtų kompensuojamųjų vaistų sąrašą yra įrašytas vienas vaistas – dupilumabas, kuris gali būti skiriamas ir kompensuojamas suaugusiųjų sunkaus atopinio dermatito gydymui, kai gydymas ciklosporinu yra netinkamas ar kontraindikuotinas.

Pareiškėjas kaip palyginamąjį gydymą pateikia dupilumą ir siūlo baricitinibą kompensuoti tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip ir jau kompensuojamą dupilumą.

Baricitinibo palyginamajam veiksmingumui įvertinti pateikti 5 tiesioginių palyginamųjų tyrimų JAHL, JAHM, JAIY, JAIN ir JAHN, kuriuose vertinimas baricitinibo veiksmingumas ir saugumas, gydant atopiniu dermatitu sergančius pacientus, skirtingomis dozėmis (1, 2 ir 4 mg) palyginus su placebo, duomenys. Visi šie tyrimai yra daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, III fazės tyrimai, 4 iš jų placebo kontroliuojami, o tyrimas JAHN lygino skirtingų dozių (1, 2 ir 4 mg) baricitinibo ilgalaikį veiksmingumą tarpusavyje. Pažymėtina, kad visų pateiktų tyrimų duomenys laikomi neaktualiais Lietuvos klinikinėje praktikoje, kadangi šiuose tyrimuose baricitinibas buvo lygintas su placebo, tačiau šiuo metu Lietuvoje yra antrojo pasirinkimo gydymas kompensuojamu vaistiniu preparatu dupilumabu, o pareiškėjas siekia baricitinibą kompensuoti tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip ir dupilumą.

Paraiškoje buvo pateiktas vieno netiesioginio koreguoto palyginamojo tyrimo, kurio metu buvo lyginamas baricitinibo ir dupilumabo veiksmingumas, duomenys. Į netiesioginį palyginimą buvo įtrauktos ir vertintos dvi pacientų populiacijos: viso pasaulio populiacijų tiriamieji ir tik europiečių populiacijos tiriamieji. Pagal pogrupių analizę, vertinant visus tyrime dalyvavusius žmones, baricitinibas buvo pranašesnis už dupilumą tik niežulio vertinimo skalės (*Itch Numeric Rating Scale, NRS*) įverčio sumažėjime, o vertinant EASI50/75/90 pranašesnis buvo dupilumabas. Vertinant tik europiečių populiaciją, niežulio NRS įverčio sumažėjime, EASI50/75/90 vertinime baricitinibas **neįrodė** pranašumo prieš dupilumą. Buvo pateikti papildomi klausimai pareiškėjui dėl galimybės pateikti papildomus tyrimus.

Pareiškėjas po atlikto detalaus paraiškos vertinimo pateikė papildomą netiesioginį baricitinibo ir dupilumabo palyginimą (de Bruin-Weller 2022 m.). Netiesioginio tyrimo metu buvo lyginamas baricitinibo ir dupilumabo veiksmingumas bendrai pacientų populiacijai, ir atskirai pacientams, kuriems gydymas ciklosporinu yra netinkamas arba kontraindikuotinas (norima kompensuoti indikacija). Vertinant egzemos ploto ir sunkumo indeksą (EASI75), baricitinibas 4 mg ir dupilumabas buvo panašūs – 4 gydymo savaitę RS 2,19, p=0,128, 16-ą gydymo savaitę RS 0,87, p = 0,656. Pagerėjimas niežulio vertinimo skalėje (NRS) 4 ar daugiau balų po 4 savaičių buvo reikšmingai didesnis baricitinibo grupėje, palyginus su dupilumabo grupe – RS 2,98, p=0,066. NRS pagerėjimas po 16 savaičių buvo panašus taro baricitinibo ir dupilumabo – RS 1,45, p=0,442. Vertinant dermatologinės gyvenimo kokybės indeksą (DLQI) baricitinibo ir dupilumabo vidutinis pokyčio skirtumas po 16 gydymo savaičių nuo pradinio lygio buvo panašus, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta – RS 2,00, p=0,104. Atkreipiamas dėmesys, kad šiame palyginime taip pat buvo išskirta ir grupė tiriamųjų, kurie gavo gydymą 2 mg baricitinibu. Rezultatai šioje grupėje parodė, kad statistiškai reikšmingo skirtumo tarp baricitinibo 2 mg ir dupilumabo nėra. Vertinant egzemos ploto ir sunkumo indeksą (EASI75), baricitinibas 2 mg ir dupilumabas sukėlė panašų poveikį – 4 -tą gydymo savaitę RS 1,35, p=0,559, 16-tą gydymo savaitę RS 0,76, p = 0,365. Pagerėjimas niežulio vertinimo skalėje (NRS) 4 ar daugiau balų po 4 savaičių taip pat buvo panašus – RS 1,76, p=0,341. NRS pagerėjimas po 16 savaičių tarp baricitinibo ir dupilumabo buvo panašus – RS 0,87, p=0,768. Vertinant dermatologinės gyvenimo kokybės indeksą (DLQI) baricitinibo ir dupilumabo vidutinis pokyčio skirtumas po 16 gydymo savaičių nuo pradinio lygio buvo statistiškai reikšmingai didesnis baricitinibo grupėje, – RS 3,38, p=0,003.

Įvertinus pateiktą papildomą netiesioginį baricitinibo ir dupilumabo palyginimą, statistiškai reikšmingo pranašumo skirtumo tarp baricitinibo (2 ir 4 mg) ir dupilumabo nenustatyta. Atsižvelgiant į tai daroma išvada, kad baricitinibas (2 ir 4 mg) yra panašaus veiksmingumo kaip ir dupilumabas.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų mažinimo analizė, lyginant vaistų įsigijimo kaštus. Analizėje laikomasi prielaidos, jog asmens sveikatos priežiūros paslaugos tarp lyginamųjų grupių yra vienodos. Taip pat baricitinibo (Olumiant) skyrimas nepareikalaus papildomų kaštų palyginus su dupilumabo (Dupixent) skyrimu. Tarnybai atlikus rezultato perskaičiavimą gydymas baricitinibu (Olumiant) yra pigesnis nei gydymas dupilumabu (Dupixent) ir pirmais ir sekančiais gydymo metais, esant iš esmės nesiskiriančiai sukuriama naudai pacientų sveikatai.

Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai			
	<i>Olumiant (baricitinib)</i>	<i>Dupixent (dupilumab)</i>	<i>Skirtumas</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai (pirmi metai)	*****	*****	*****
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai (sekantys 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.
- 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	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo

<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, 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, 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).