

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**

Rinvoq, 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Upadacitinibas

STV-57

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AbbVie“
1.2	Registracijos data	2019 m. gruodžio 16 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? <i>Jei taip, nurodykite įrašymo datą ir numerį</i>	<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	RINVOQ yra skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau LMVR buvo nepakankamas, arba kai pacientas vieno ar daugiau pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja. RINVOQ gali būti vartojamas vienas arba derinyje su metotreksatu; TLK-10 AM M07.
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Rinvoq vienas arba derinyje su metotreksatu skiriamas jei gydant vienu ar daugiau biologinių ligą modifikuojančių vaistinių preparatų (bLMV)

		gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto, ar pastebimas ligos pablogėjimas.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginiame palyginime – su placebo Netiesioginiame palyginime – su sekukinumabu ir ustekinumabu	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkama <input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

1.9 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. vasario 2 d.	Upadacitinibas vienas arba kartu su metotreksatu, rekomenduojamas kaip alternatyva gydyti aktyvų psoriazinį artritą suaugusiesiems, kurių liga nepakankamai reagavo į ligą modifikuojančius antireumatinius vaistus (DMARD) arba kurie jų netoleruoja. Jis rekomenduojamas tik esant periferiniam artritui su 3 ar daugiau jautrių sąnarių ir 3 ar daugiau patinusių sąnarių ir buvo gydyti 2 įprastiniais DMARD ir bent 1 biologiniu DMARD arba TNF-alfa inhibitoriai yra kontraindikuotini, Upadacitinibą rekomenduojama kompensuoti tik tuo atveju, jei kompanija jį tiekia pagal komercinį susitarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. rugpjūčio 21 d.	Rinvoq turėtų būti kompensuojamas tuo atveju, jeigu jį skiria gydytojas reumatologas arba kitas gydytojas, turintis patirties su	

		aktyvaus psoriazinio artrito gydymu biologinės terapijos vaistais. Rinvoq neturėtų kainuoti daugiau nei kiti biologiniai ar sintetiniai ligą modifikuojantys vaistai, skiriami psoriaziniam artritui gydyti.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. lapkričio 19 d.	Pagal pateikiamą kainą Rinvoq neturėtų būti kompensuojamas.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Psoriazinis artritas arba psoriatinė liga (PsA) – yra autoimuninės kilmės lėtinis artritas nustatomas psoriaze sergantiems ligoniams. Jis priskiriamas spondiloartropatijų grupės ligoms. Ligos sunkumas skiriasi įvairiems asmenims ir gali būti nuo lengvo sąnarių patinimo bei uždegimo iki sąnarių pažeidimo, sukeliančio neįgalumą.

Kaip ir kitoms spondiloartropatijų grupės ligoms, PsA būdingas periferinis artritas, entezitai, daktilitas ir ašinio skeleto uždegimas (sakroiliitas ir (arba) spondilitas). PsA metu nerandama reumatoidiniam artritui būdingų žymenų. 60 – 70 proc. pacientų PsO diagnozuojama anksčiau nei PsA, 15 – 20 proc. atvejų artritas yra pirmasis PsO pasireiškimas.

Sergamumas

- **0,1 – 23,1** atvejo **100,000** gyventojų (vidutiniškai 6,4/100,000)
- Dideli skirtumai tarp šalių
- Vidutinis diagnozės nustatymo laikas **40,7 – 52,0** metai (vidutiniškai 47,7 metai)
- PsA diagnozuojamas **4 – 30 proc.** PsO pacientų, iki 20 proc. sergančių vidutine/sunkia PsO forma.

Patofiziologija

- Fleksorių tendosinovito, sąnarių išsiveržimo ir poodinio patinimo kombinacija, kurią sunku diferencijuoti kliniškai.
- Sausgyslių, raiščių, sąnarių kapsulių, fascijos prisijungimo prie kaulo vietų uždegimas – entezitas (dažniausios vietos – Achilo sausgyslės, plantarinė fascija, šlaunikaulių trochanterijų tuberkulai, medialiniai šlaunikaulio kondilai ir alkūnkaulio epikondilai).
- Pusei PsA pacientų būdingas sąnarių patinimas ir skausmas
- Nagų pažeidimas (būdingi simptomai) dažniau pasireiškia pacientams, kuriems diagnozuota PsA nei pacientams, sergantiems PsO be artrito pasireiškimo.

Gydymas

- PsA būdinga banguojanti eiga, pasireiškianti paūmėjimais ir remisijomis. Jaunesnis paciento amžius, moteriška lytis, ūmi artrito pradžia, pažeistų sąnarių skaičius, aukšti ENG rodikliai, teigiamas ŽLA-B27 antigenas nurodo blogesnę ligos prognozę, todėl svarbu reguliariai sekti PsA pacientus dėl aktyvaus uždegimo ir tinkamai gydyti tam, kad būtų išvengta tolimesnio sąnarių pažeidimo.
- PsA gydymas apima medikamentinį gydymą, reabilitaciją ir kartais chirurginę rekonstrukciją kartu su psoriazinių odos pažeidimų valdymu. Lengvas odos ir sąnarių pasireiškimas PsA gali būti veiksmingai gydomas vietiniais vaistais, NVNU ir ultravioletinių spindulių terapija. Pacientams, turintiems didesnę ligos aktyvumą ir sunkesnius simptomus, csLMVR skiriami kaip pradinis gydymas. bLMVR, įskaitant TNF ir IL inhibitorius, rekomenduojami vartoti pacientams, netoleruojantiems ar nereaguojantiems į csLMVR / NVNU arba turintiems ašinę ligą. Įrodyta, kad TNF inhibitoriai veiksmingi mažinant uždegimą, skausmą pacientams, sergantiems PsA.
- Medikamentinis gydymas priklauso nuo PsA pažeidimo tipo. Sergantiems oligoartritu ar distalinių interfalanginių sąnarių PsA forma gydymas dažnai apsiriboja nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais (NVNU), o sunkiam mutiluojančiam artritui ar spondiloartropatijai gydyti taikoma LMVR ir biologinė terapija. Peroralinių steroidų vartojimas neretai sukelia psoriazės paūmėjimą, todėl šie preparatai vengtini, tačiau rekomenduojamos lokalsios jų injekcijos į pažeistus sąnarius.
- Psoriazinis artritas gydomas tradiciniais sisteminiais medikamentais (metotreksatu, ciklosporinu), kurie derinami su biologine terapija TNF *alfa* inhibitoriais – etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu, IL-12 ir IL-23 blokatoriais (ustekinumabu) ar IL-17A inhibitoriumi sekukinumabu. Nepaisant taikomo gydymo, kuris veikia patogenezines psoriazinio artrito grandis, ne visi pacientai gydymą toleruoja ir ne visiems stebimas norimas teigiamas atsakas.
- Psoriaziniam artritui gydyti bLMVR vaistai skiriami pagal VLK nustatytą gydymo eilę, skelbiamą kiekvieną ketvirtį. 2021 m. II ketvirtį gydymo eiliškumas:
 - Pirmos eilės gydymui: TNFa inhibitoriai (adalimumabas, etanerceptas, infliksimabas)
 - Antros eilės gydymui: interleukinų inhibitoriai (sekukinumabas, ustekinumabas).

Upadacitinibo paraiška pateikta antros eilės bLMVR gydymui.

Tiesioginis palyginimas:

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui pareiškėjas pateikė tiesioginį klinikinį tyrimą SELECT-PsA 2. Tai III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti pacientai, sergantys vidurinio sunkumo ar sunkiu psoriaziniu artritui, kurie jau anksčiau buvo gavę gydymą bent viena biologinės terapijos eile. Tyrime buvo lyginama upadacitinibo 15 mg ir 30 mg dozuotės su placebo ir įrodytas upadacitinibo abiejų dozuočių pranašumas prieš placebo. Šis tyrimas vertinamas kaip neatitinkantis Lietuvos klinikinės praktikos, kadangi žinoma, jog II-ai biologinės eilei psoriaziniam artritui gydyti kompensuojami ir yra prieinami interleukinų inhibitoriai (sekukinumabas, ustekinumabas). Taip pat, remiantis Rinvoq Preparato charakteristikos santrauka, psoriaziniam artritui gydyti yra registruota upadacitinibo 15 mg dozuotė, todėl tyrime SELECT-PsA 2 upadacitinibo 30 mg dozuotės palyginimas nėra tinkamas.

Netiesioginis palyginimas

3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjo pateiktoje farmakoekonominėje analizėje (toliau – FEA) įtrauktas pacientų pogrupis pagal kompensavimui teikiamą indikaciją su skyrimo sąlyga: suaugę (18 m. ir vyresni) pacientai, kuriems nustatytas aktyvus psoriazinis artritas (PsA) ir kuriems nepasiektas gydymo atsakas į ankstesnį biologinį gydymą (gydant vienu ar daugiau bLMV).

Įprastinėje atvejo analizėje upadacitinibas yra lyginamas su sekukinumabu. Tarnyba vertina, kad palyginamasis yra tinkamas, kadangi atitinka paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių patvirtintų 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, 116.2 ir 119 punktus, t.y. atitinka įprastinę LR klinikinę praktiką: sutampa vaistinių preparatų indikacijos, sekukinumabas Lietuvoje yra kompensuojamas psoriazinio artito gydymui ir yra dažniausiai skiriamas antroje gydymo eilėje po negauto atsako į biologinį gydymą pagal biologinių ligą modifikuojančių vaistinių preparatų 2023 m. skyrimo eilę.

Pareiškėjas taiko Markovo grandinių modelį, sveikatos būklės apibrėžiant pagal gydymo būseną (t.y. bandomąjį laikotarpį ir nepertraukiamo gydymo laikotarpį, slaugą) ir mirtį. Sveikatai sukuriama nauda nepertraukiamo gydymo laikotarpiu buvo apskaičiuota remiantis HAQ-DI ir PASI balais, kurie priklauso nuo PsARC atsako. Klinikinio veiksmingumo duomenys FEA įtraukti iš netiesioginio palyginimo tinklinės meta analizės. Laikoma, kad šaltinis yra tinkamas klinikinio efektyvumo duomenų pagrindimui ir taikymui FEA. Modelyje taikoma ilgesnė (viso gyvenimo) laiko perspektyva, laikoma, kad duomenų ekstrapoliacijai po klinikinio tyrimo stebėsenos pabaigos taikomos prielaidos yra pagrįstos. Paminėtina, kad Pareiškėjo pateiktas modelis rengtas kaštų naudingumo analizei, pritaikant prielaidas taikytas QALYS pranašumui bei ICER apskaičiuoti (bei klinikiniam pranašumui įrodyti), tačiau kompensavimui teikiama kaštų mažinimo analizė, todėl daroma prielaida, kad sveikatai sukuriama nauda yra panaši ir vertinami tik kaštų skirtumai.

KMA įtraukti vaistinių preparatų įsigijimo ir stebėsenos kaštai, bei su upadacitinibo ir sekukinumabo gydymo nepageidaujamais reiškiniais susiję kaštai. Pareiškėjas atnaujintoje paraiškoje upadacitinibo bazinę kainą nurodo pagal kainyną (2022 m. II ketv.) – 607,78 Eur., **tačiau ekonominiame modelyje Pareiškėjas rezultatus skaičiuoja su **** Eur. upadacitinibo kaina.** Tarnyba ekonominį modelį laiko pagrindiniu duomenų šaltiniu kaštų analizės vertinimui atlikti ir įprastinėje atvejo analizėje taiko upadacitinibo bazinę kainą – **** Eur. Atkreiptinas dėmesys, kad taikant kainą 607,78 Eur. – kaštų mažinimas nėra pasiekiamas. Dėl vaistinio preparato sekukinumabo yra sudaryta prieinamumo gerinimo sutartis ir kadangi, Lietuvai taikoma sekukinumabo kainos nuolaida yra konfidenciali (2023 m. sausio 17 d. VLK duomenys), galutiniai KMA rezultatai pateikiami atskiru dokumentu (*Priedas 1*).

Vaistinių preparatų skyrimo kaštai KMA netaikomi, atsižvelgiant į upadacitinibo (pailginto atpalaidavimo tabletės) ir sekukinumabo (injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje) farmacines formas, laikoma, kad pacientai vartoja ambulatoriškai ir papildomai skyrimo kaštai nepatiriami.

Apskaičiuojant stebėjimo kaštus Pareiškėjas taiko prielaidą, kad konsultacijos bei visi reikalingi tyrimai (kraujo, šlapimo, kepenų funkciniai, krūties rentgeno ir kt.) bus atliekami reumatologo konsultacijos apimtyje (Reumatologo III paslauga, paslaugos kodas 1691, 2023m I ketv.) ir papildomi kaštai neįtraukiami.

Dozavimas ir gydymo trukmė ekonominėje analizėje atitinka vaistinių preparatų charakteristikų santraukose nurodytą bei klinikiniuose įrodymuose pateiktą informaciją. Sekukinumabo kainai apskaičiuoti taikytas 150 ir 300 mg skiriamų dozių dažnių svertinis vidurkis pagal faktinius VLK duomenis (2021 m.).

Gydymo kaštų Pareiškėjas atnaujintoje analizėje neįtraukia. Tarnyba vertina, kad gydymo kaštai dėl KMA taikomos prielaidos, kad klinikinė vaistinių preparatų nauda panaši, laikomi panašiais ir nėra esminiai kaštų struktūros skirtumai.

Apibendrinant, Tarnyba vertina, kad KMA apima visus tiesiogiai su sveikata susijusius vaistinių preparatų kaštus. Apskaičiuojant kaštus buvo vadovaujama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos kaštų skaičiavimo metodika. Pareiškėjas kaštų analizėje įtraukė Lietuvos sveikatos sistemos paslaugas ir jų įkainius (2022 m. II ketv.). Tarnyba teikia atnaujintus sveikatos priežiūros paslaugų įkainius ir bazines vaistinių preparatų kainas (2023 m. I ketv.) su taikomomis kainų nuolaidomis. Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Kaštai ir nauda diskontuoti pagal teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Taikytas 3,5% diskontavimas. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus, laikoma, kad visi esminiai kaštai įtraukti ir prielaidos bei joms taikyti šaltiniai pagrįsti.

Dėl konfidencialios sekukinumabui taikomos kainos nuolaidos, ekonominės analizės rezultatas pateikiamas atskiru dokumentu (*priedas I*). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad vertinant viso gyvenimo laiko perspektyvoje, upadacinibo kaštai mažesni nei sekukinumabo, **kai taikoma upadacitinibo bazinė pakuotės kaina – ***** Eur.** (Pareiškėjo modelyje taikyta kaina) bei sekukinumabui pritaikyta PGS. Kai KMA taikoma upadacitinibo kaina – 607,78 Eur., kaštų mažinimas nėra pasiekiamas ir gydymas upadacitinibu vertinant ilguoju laikotarpiu yra brangesnis nei sekukinumabu.

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 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 klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika.

<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika.
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, netaikant PGS	<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 <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. rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS, taikant atnaujintą upadacitinibo kainą¹, 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.

Rinvoq skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMVR) buvo nepakankamas, arba kai pacientas vieno ar daugiau pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja. Rinvoq gali būti vartojamas vienas arba derinyje su metotreksatu.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Rinvoq vienas arba derinyje su metotreksatu skiriamas jei gydant vienu ar daugiau biologinių ligą modifikuojančių vaistinių preparatų (bLMV) gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto, ar pastebimas ligos pablogėjimas.

ⁱ Pareiškėjo farmakoekonominės analizės Excel modelyje taikyta upadacitinibo 15 mg N28 pakuotės kaina - **** Eur.,
Paraiškos atnaujinimo data 2022-08-25