

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**

**Sodium oxybate Kalceks 500 mg/ml 180 ml geriamasis tirpalas
 (Natrio oksibatas)**

STV-92

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	AB „Grindeks“
1.2	Registracijos data	2019 m. spalio 1 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input checked="" 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	Suaugusiųjų, sergančių narkolepsija su katapleksija, gydymas. G47.4
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skyrimo sąlygos nesiūlomos.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	

Tiesioginis palyginimas: Placebas	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas
Netiesioginis palyginimas: Pitolizantas.	<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	Farmakoeconomio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	–	–
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2009 m. sausio 28 d.	Vertintas vaistinis preparatas Xyrem, kurio veiklioji medžiaga natrio oksibatas. Rekomenduota natrio oksibato nekompensuoti, nes trūko duomenų klinikiniam veiksmingumui vertinti – buvo pateikta tik bendras katapleksijos priepuolių (dalinių ir pilnų) sumažėjimas, skiriant natrio oksibato, tačiau nebuvo pateikta duomenų apie reikšmingą pilnų katapleksijos priepuolių sumažėjimą, lyginant su placebo.	Vertintas preparatas Xyrem, kurio veiklioji medžiaga natrio oksibatas. Rekomenduota natrio oksibato nekompensuoti dėl per didelės kainos (natrio oksibatas yra kaštais nefektyvus).
Nacionalinis farmakoeconomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	–	–

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Narkolepsija – lėtinė nervų sistemos liga, priklausanti pirminių hipersomnijų grupei. Ligai būdingi simptomai: priepuolinis mieguistumas dienos metu, katapleksija (staigus trumpalaikis raumenų atsipalaidavimas, kurį išprovokuoja netikėtos stiprios emocijos), hipnogoginės ir (ar)

hipnopompinės haliucinacijos, miego paralyžius. Narkolepsijos diagnostika paremta klinikiniu simptomų vertinimu.

Narkolepsija priskiriama retoms ligoms. Europoje narkolepsijos paplitimas bendroje populiacijoje svyruoja nuo 0,02 iki 0,05%, o sergamumas yra 1,37 atvejo 100 000 gyventojų per metus. Lietuvoje, remiantis minėta statistika, turėtų būti nustatoma 30 naujų narkolepsijos atvejų per metus, o iš viso galėtų būti 600–1500 narkolepsija sergančių pacientų.

2021 m. Europos neurologų akademijos publikuotose Narkolepsijos gydymo gairėse nurodoma, kad suaugusiems pacientams, esant dideliame mieguistumui dienos metu, rekomenduojamas suplanuotas miegas, gydymas modafiniliu, pitolizantu, natrio oksibatu, solriamfetoliu (visų įrodymų lygmuo - stiprūs įrodymai), metilfenidatas, amfetamino dariniai (abiejų įrodymų lygmuo - silpni įrodymai); kai pasireiškia katapleksija – rekomenduojamas natrio oksibatas, venlafaksinas, klomipraminas (visų įrodymų lygmuo - stiprūs įrodymai) ir pitolizantas (įrodymų lygmuo - silpni įrodymai). Gydymas turi būti parenkamas atsižvelgiant į kiekvieno paciento simptomus, gretutines ligas, toleravimą ir galimos vaistų sąveikos riziką.

Natrio oksibato farmakoterapinė grupė - kiti nervų sistemą veikiančys vaistiniai preparatai. Šis vaistinis preparatas slopina CNS, tokiu būdu mažina padidėjusį mieguistumą dieną ir katapleksijos priepuolių dažnį, taip pat pakeičia miego struktūrą, mažindamas nakties miego fragmentiškumą.

Lietuvoje šiuo metu narkolepsijai ir katapleksijai (G47.4 pagal TLK-10-AM klasifikaciją) gydyti yra kompensuojamas vaistinis preparatas pitolizantas. Jo skyrimo sąlygos – skiriamas narkolepsijai su katapleksija ar be jos gydyti. Šis vaistinis preparatas 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 - 119 punktus, todėl vertinama, kad tai tinkamas palyginamasis gydymas.

Preparato charakteristikų santraukos duomenimis, dažniausios nepageidaujamos natrio oksibato reakcijos buvo svaigulys, pykinimas ir galvos skausmas. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo suicidiniai bandymai, psichozė, kvėpavimo slopinimas, traukuliai (visos šios reakcijos pasireiškė 0,1–1% tiriamųjų). Tuo tarpu dažniausios nepageidaujamos reakcijos vartojant pitolizantą buvo nemiga, galvos skausmas, pykinimas, nerimas, dirglumas. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo nenormalus kūno svorio sumažėjimas (0,09 %) ir savaiminis persileidimas (0,09 %).

Paraiškoje pateikti 3 tiesioginiai palyginamieji tyrimai (X-US-2002, tęstinis tyrimas X-US-2002, X-INT-2005) ir 1 netiesioginis palyginamasis tyrimas. Tiesioginiai palyginamieji tyrimai nebuvo aktualūs vertinimui, kadangi juose natrio oksibato klinikinis efektyvumas lygintas su placebo, tačiau tai neatitinka įprastinės Lietuvoje taikomos klinikinės praktikos - Lietuvoje narkolepsijai ir katapleksijai gydyti yra kompensuojamas vaistinis preparatas pitolizantas. Atsižvelgiant į tai, buvo vertintas tik netiesioginis natrio oksibato, modafinilio ir pitolizanto palyginimas – atsitiktinių imčių tyrimų tinklinė metaanalizė PROSPERO 2017 CRD42017054686.

Į šią metaanalizę buvo įtraukti 14 atsitiktinių imčių tyrimai, kurių trukmė buvo nuo 2 iki 12 savaičių, ir kuriuose buvo vertintas narkolepsijos gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas ir saugumas. Pagrindinė vertinamoji baigtis – narkolepsijos balas (angl. *narcolepsy score, NS*), taip pat buvo atlikta natrio oksibato, modafinilio ir pitolizanto narkolepsijos balų ir Epworth mieguistumo skalės balų palyginamoji analizė; pagrindinių komponentų analizė.

Epworth mieguistumo skalės balų analizėje už placebo veiksmingesnis gydymas buvo skiriant 40 mg pitolizanto (–3,05; 95 % PI –5,24 % – (–0,85 %), $p < 0,001$) ir 9 g natrio oksibato (–2,94; –5,04 % – (–0,85 %), $p < 0,001$). Budrumo išlaikymo testo rezultatų analizėje už placebo veiksmingesnis gydymas buvo skiriant 40 mg pitolizanto (4,88 min; 95 % PI 0,57 % – 9,20 %), $p = 0,009$). Katapleksijos savaitinis dažnis analizėje reikšmingas sumažėjimas nustatytas 40 mg pitolizanto grupėje (–0,52; 95 % PI (–0,90 %) – (–0,13 %), $p < 0,001$) ir 9 g natrio oksibato grupėje (–0,41; 95 % PI (–0,79 %) – (–0,032 %), $p = 0,023$). Patologinis dienos mieguistumo analizėje reikšmingas skirtumas nustatytas tiek 40 mg pitolizanto grupėje (0,54; 95 % PI 0,14 % – 0,95 %), $p < 0,001$, tiek 9 g natrio oksibato grupėje (0,35; 95 % PI 0,2 % – 0,68 %), $p = 0,048$). Narkolepsijos balo, kurio formulę sudarė patulinio dienos mieguistumo ir katapleksijos dažnio rodikliai,

skirtumas, lyginant su placebo, buvo reikšmingas tiek 40 mg pitolizanto grupėje (0,56; 95 % PI 0,13 % – 0,99 %), $p < 0,001$), tiek 9 g natrio oksibato grupėje (0,36; 95 % PI 0,3 % – 0,69 %), $p = 0,03$).

Pitolizantas pasižymėjo nežymiai geresniu terapiniu poveikiu nei natrio oksibatas, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, apibendrintai, vertinama, jog natrio oksibato efektyvumas yra neprastesnis nei pitolizanto.

Į palyginamojo saugumo analizę buvo įtraukti 13 iš 14 tyrimų. Vertintas dėl gydymo atsirandančių nepageidaujamų reakcijų (TEAE) dažnis, išreikštas atvejo rizikos santykiu (IRR). Nustatyta, kad gydymo režimai, skiriant 20 mg pitolizanto, 40 mg pitolizanto arba 6 g natrio oksibato, pasižymėjo panašiu saugumu kaip ir placebo, reikšmingai nuo placebo nesiskiriančiomis p reikšmėmis ir pakankamai mažu atvejo rizikos santykiu ($IRR < 1,5$, 95 % PI 1% – 2,27 %). 40 g pitolizanto grupėje nustatyta $IRR = 1,34$ (95 % PI 0,59% – 3,04 %). Gydymo režimo, skiriant 9 g natrio oksibato, grupėje atvejo rizikos santykis buvo didesnis ($IRR = 3,86$, 95 % PI 2,32% – 6,40 %). Bendras saugumo balas (angl. *overall safety score*, *OSS*) statistiškai reikšmingai nesiskyrė visose medikamentų grupėse ($p > 0,05$).

Klinikiniai metanalizės rodymai turėjo tam tikrų trūkumų – nagrinėti senesni tyrimai (iš 14 tyrimų – 11 buvo publikuoti 1989–2006 m., 3 publikuoti 2013–2017 m). Į metaanalizę įtrauktų tyrimų, kuriuose buvo vertinamas pitolizanto veiksmingumas, imtys buvo mažos, tai galėjo iškreipti rezultatus. Taip pat buvo įtraukta tyrimų, kuriuose natrio oksibato dozė nebuvo titruota, ir tai galėjo iškreipti saugumo profilio rezultatus.

Atsižvelgiant į paraiškoje pateiktus duomenis, vertinama, kad natrio oksibatas veiksmingumu nėra prastesnis už pitolizantą. Taip pat vertinama, kad kliniškai pitolizantas pasižymi lengvesniu aprašomų nepageidaujamų reakcijų pobūdžiu, tačiau abiejų vaistinių preparatų saugumas statistiškai reikšmingai nesiskiria.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų mažinimo analizė lyginant natrio oksibato kaštus su pitolizanto kaštais.

Vertinimui pateikta kaštų mažinimo analizė lyginant natrio oksibato kaštus su pitolizanto kaštais. Pirminio vertinimo metu analizėje neatsižvelgiama į nepageidaujamų reakcijų valdymo kaštus bei nepagrįsta, kodėl neatsižvelgiama į vaisto poveikio stebėsenos ar į ligos gydymo kaštus. Pareiškėjas atsakydamas į klausimus paaiškino, kad abu vaistai yra skiriami ambulatoriškai, vaistai vartojami peroraliai ir nė vienam vaistui nėra reikalingi papildomi diagnostiniai tyrimai, todėl laikoma, jog vaisto poveikio bei ligos gydymo kaštai tarp grupių bus vienodi. Dėl nepageidaujamų reakcijų kaštų – pabrėžiama, jog dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškia per pirmas kelias gydymo dienas ir yra suvaldomos be papildomų kaštų. Taip pat, Tarnyba renkasi pagrindinio atvejo analizėje lyginti didžiausias vaistinių preparatų dozes: 9 g natrio oksibato ir 36 mg pitolizanto. Toks sprendimas yra priimtas remiantis klinikiniais duomenimis, kuriuose buvo lyginta 9 g natrio oksibato su 40 mg pitolizanto hidrochlorido (tai atitinka 36 mg pitolizanto).

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	-***** eur

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 klinicine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinicine 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 klinicine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios 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 type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine 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, taikant PGS, lyginant su įprasta klinicine 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 klinicine 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, be skyrimo sąlygų, 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.
Suaugusiųjų, sergančių narkolepsija su katapleksija, gydymas.
- Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

- Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.
Skyrimo sąlygos nesiūlomos.
- Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.