

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**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

(Biktegraviras/Emtricitabinas/Tenofoviras alafenamidas)

Paraiškos numeris STV-106

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Swixx Biopharma, UAB
1.2	Registracijos data (EVA)	2018 m. birželio 21 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
1.5	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (- os) Kodas pagal TLK-10 AM	Biktarvy skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijai gydyti suaugusiesiems bei vaikams, ne jaunesniems kaip 2 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 14 kg, kai nėra ir nebuvo nustatyta viruso atsparumo integrazės inhibitorių klasei, emtricitabinui arba tenofovirui.; TLK-10-AM kodai: B20-B24.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skyrimo sąlygos nesiūlomos.
1.7	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška

1.8	Klinikinių tyrimų tipas: -Tiesioginis palyginimas atliktas su abakaviro/lamivudino/dolutegraviro ([ABC]+ [3TC]+[DTG]) deriniu. -Netiesioginis palyginimas atliktas su įvairiais antiretrovirusinių vaistų deriniais įskaitant ir palyginimą su ([ABC]+ [3TC]+[DTG]) deriniu.	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input checked="" type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas
1.9	Ekonominės analizės rūšis	<input type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Kita: _____

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 type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	Vertinimas neatliktas	Vertinimas neatliktas
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2018 m. spalio 25 d.	Vaistinis preparatas nėra pranašesnis už palyginamąjį gydymą ABC/DTG/3TC bei DTG + FTC/TAF	Rekomenduojama kompensuoti, jeigu Biktarvy neviršys palyginamojo gydymo kainos
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2018 m. birželio 7 d.	Rekomenduojama kompensuoti, jeigu bus vykdomos derybos dėl vaisto kainos	Rekomenduojama kompensuoti, jeigu bus vykdomos derybos dėl vaisto kainos

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro (ULAC) stebėsenos duomenimis, 2020 metais ŽIV ligos gydymą – antivirusinė terapija (ART) – iš viso Lietuvoje buvo skirta 1429 ŽIV užsikrėtusiems asmenims (vyrų ir moterų: atitinkamai 1 071 ir 358), o į ŽIV ligos gydymą naujai įtraukti 179 užsikrėtusieji ŽIV asmenys.

Žmogaus imunodeficito viruso liga diagnozuojama Sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka atlikus molekulinis atrankinius laboratorinius tyrimus dėl ŽIV bei gavus teigiamą rezultatą arba atrankinio laboratorinio tyrimo dėl ŽIV metu du kartus gavus abejotiną rezultatą, užpildomas

siuntimas atlikti ŽIV laboratorinės diagnostikos patvirtinimą, kurio metu kraujo ėminys siunčiamas ŽIV laboratorinei diagnozei patvirtinti į Nacionalinę visuomenės sveikatos priežiūros laboratoriją.

Vadovaujantis Lietuvoje SAM patvirtinta ŽIV ligos gydymo tvarka, antiretrovirusinė terapija (toliau – ART) skiriama visiems ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kai pacientai yra pasiruošę ir motyvuoti pradėti gydymą. Pacientai prieš jiems skiriant ART informuojami apie būtinybę laikytis griežto vaistų vartojimo režimo, apie vaistų nepageidaujamas reakcijas, gydymo nepertraukiamumą, viruso atsparumo vaistams vystymosi grėsmę.

Kompensuojamųjų ART vaistų grupės:

1. nukleozidiniai ir nukleotidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (toliau – NATI);
2. nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (toliau – NNATI);
3. proteazių inhibitoriai (toliau – PI);
4. integrazės inhibitoriai (toliau – II).

Suaugusiems pacientams pirmaeiliam gydymui skiriami šie vaistai:

1. 2 NATI (sudėtinis vaistinis preparatas abakaviras ir lamivudinas arba sudėtinis vaistinis preparatas tenofoviras ir emtricitabinas) ir 1 II (raltegraviras, dolutegraviras);
2. 2 NATI (sudėtinis vaistinis preparatas abakaviras ir lamivudinas arba sudėtinis vaistinis preparatas tenofoviras ir emtricitabinas) ir 1 PI (darunaviras, lopinaviras) su ritonaviru arba kobicistatu stiprinančiomis dozėmis;
3. 1 NATI ir 1 II (sudėtinis vaistinis preparatas dolutegraviras ir lamivudinas), jei neaptinkamas HBsAg, ŽIV-RNR < 500 000 kop/ml, CD4 > 200 ląst/mm³.

Alternatyvieji ART vaistų deriniai:

1. 2 NATI (sudėtinis vaistinis preparatas abakaviras ir lamivudinas arba sudėtinis vaistinis preparatas tenofoviras ir emtricitabinas) ir 1 NNATI (efavirenzas);
2. 2 NATI ir 1 NNATI (sudėtinis vaistinis preparatas doravirinas ir lamivudinas, ir tenofoviras);

Paraiškoje lyginami šie vaistiniai preparatai:

- Biktegraviras / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas (biktegraviras [B], emtricitabinas [F] ir tenofoviro alafenamidas [TAF]) ((t.y. **teikiamas kompensuoti trijų veikliųjų medžiagų vaistinis preparatas Biktarvy plėvele dentos tabletės**)
- Abakaviras/lamivudinas/dolutegraviras (abakaviru [ABC], lamivudinu [3TC] ir dolutegraviru [DTG]) (**Lietuvoje kompensuojamas trijų veikliųjų medžiagų vaistinis preparatas Triumeq.**)

Paraiškoje siekiama įrodyti B+F+TAF neprastumą prieš ABC+3TC+DTG.

Tiesioginis palyginimas

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui įvertinti buvo pateikti tiesioginiai klinikiniai tyrimai GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1490, kuriuose įtraukti pacientai, kuriems anksčiau nebuvo gydyta ŽIV-1 infekcija, kituose klinikiniuose tyrimuose GS-US-380-1878, GS-US-380-1844, GS-US-380-1961, GS-US-380-1474 ir GS-US-380-4030 įtraukti pacientai jau gaunantys aktyvų antiretrovirusinį gydymą.

GS-US-380-1489 tyrimas – tai randomizuotas (1:1), trečios fazės, dvigubai aklas klinikinis tyrimas, kuriame buvo lyginama Biktarvy (biktegraviras [B], emtricitabinas [F] ir tenofoviro alafenamidas [TAF]) su ABC+3TC+DTG (abakaviru [ABC], lamivudinu [3TC] ir dolutegraviru [DTG]) siekiant įrodyti B+F+TAF neprastumą prieš ABC+3TC+DTG. Į tyrimą įtraukti suaugę ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems buvo anksčiau negydyta ŽIV-1 infekcija ir kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR kopijų $\geq 500/\text{ml}$ nesant HLA-B 5701 alelio. Patikros metu nebuvo nustatyta hepatito B viruso bei nustatytas jautrumas emtricitabinui, tenofovirui, lamivudinui ir abakavirui. GS-US-380-1489 tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių ŽIV-1 RNR lygis < 50 kopijų/ml 48-ą gydymo savaitę, proporcija. Nustatyta, jog pacientų proporcijos, kuriems ŽIV-1 RNR lygis < 50 kopijų/ml 48-ą gydymo savaitę nesiskyrė tarp abiejų gydymo grupių. B+F+TAF įrodė neprastumą prieš ABC+3TC+DTG, 0,7 % (95% PI: -1,4, 2,8). Saugumo profilis tiek B+F+TAF, tiek ABC+3TC+DTG grupėse buvo panašus. B+F+TAF grupėje ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų buvo 7,3 %, ABC+3TC+DTG grupėje tokių reakcijų buvo 7,6 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos abiejose grupėse buvo pykinimas (10,2 – 22,9 %), viduriavimas (12,7 – 13 %), galvos skausmas (11,5 – 13,7 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (6,4– 10,8 %), nazofaringitas (7,3 – 9,2 %).

GS-US-380-1844 – tai randomizuotas (1:1), trečios fazės, dvigubai aklas klinikinis tyrimas, kuriame buvo lyginamas BIKTARVY (biktegraviras [B], emtricitabinas [F] ir tenofoviro alafenamidas [TAF]) su ABC+3TC+DTG (abakaviru [ABC], lamivudinu [3TC] ir dolutegraviru [DTG]) pacientams, kurie jau ≥ 3 mėnesius gydymą ABC+3TC+DTG gavusiems ir ŽIV-1 virusologiškai supresuotiems pacientams. Į tyrimą įtraukti suaugę ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurie yra virusologiškai nuslopinti (ŽIV-1 RNR kopijų $< 50/\text{ml}$) ≥ 3 mėnesius taikant gydymą dolutegraviru/abakaviru/lamivudinu. Patikros metu nebuvo nustatyta hepatito B viruso bei nenustatytas atsparumas dolutegravirui, emtricitabinui, tenofovirui, lamivudinui ir abakavirui. GS-US-380-1844 tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml 48-ą gydymo savaitę, proporcija. Nustatyta, jog pacientų proporcijos, kuriems buvo nustatytas ŽIV-1 RNR lygis ≥ 50 kopijų/ml 48-ą gydymo savaitę nesiskyrė tarp abiejų gydymo grupių. B+F+TAF įrodė neprastumą prieš ABC+3TC+DTG, 0,4 % (95% PI: -1,1;2,1). Saugumo profilis tiek B+F+TAF, tiek ABC+3TC+DTG grupėse buvo panašus. B+F+TAF grupėje ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų buvo 5,7 %, ABC+3TC+DTG grupėje tokių reakcijų buvo 3,6 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos abiejose grupėse buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (9,6 – 10,3 %), nazofaringitas (7,1 – 7,8 %), galvos skausmas (6,7 – 7,5 %), viduriavimas (8,7 – 5,0 %), atalgija (3,6 – 6,7 %), nemiga (2,8 – 5,0 %).

Kiti pateikti klinikiniai tyrimai GS-US-380-1878, GS-US-380-1961, GS-US-380-1474 ir GS-US-380-4030 detaliau vertinti nebuvo, kadangi neatspindi situacijos Lietuvoje dėl netinkamo palyginamojo gydymo.

Netiesioginis palyginimas

Pareiškėjas papildomai pateikė netiesioginį B+F+TAF palyginimą su kitais gydymo būdais ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams. Į netiesioginį palyginimą buvo įtraukti tiek anksčiau ŽIV-1 infekcijos negydyti, tiek anksčiau gavę gydymą pacientai. Pagrindinis efektyvumo vertinimo rodiklis buvo virusologinė sėkmė. Nustatyta, jog virusologinis atsakas 48-ąją gydymo savaitę B+F+TAF buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei EFV + ABC/3TC (efavirenasas [EFV], abakaviras [ABC]/lamivudinas [3TC] ir ATV + RTV + ABC/3TC (atazanaviras [ATV], ritonaviras [RTV], abakaviras [ABC]/ lamivudinas [3TC]). Su kitais gydymo būdais įskaitant ir tinkamą Lietuvai

palyginamąjį gydymą ABC+3TC+DTG pagal virusologinį atsaką 48-ąją gydymo savaitę, pranašumo įrodyta nebuvo.

3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Į pateiktą pirminę ekonominę analizę įtraukiami pacientai, užsikrėtę ŽIV-1 infekcija. Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas.

Ekonominėje analizėje pateikti keli palyginamojo gydymo būdai. Palyginamieji gydymai ekonominėje analizėje apima gydymą Triumeq (dolutegraviras, abakaviras, lamivudinas), Dovato (dolutegraviras, lamivudinas). Atnaujintoje ekonominėje analizėje, atsižvelgiant į Tarnybos pateiktus klausimus pareiškėjui, palyginamasis gydymas yra Triumeq (dolutegraviras, abakaviras, lamivudinas). Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka klinikinio paraiškos vertinimo dalyje pateiktą palyginamąjį gydymą ir klinikinę Lietuvos praktiką.

Pirminėje ekonominėje analizėje modeliuojant taikomas Markovo modelis. Modelį sudaro 5 pagrindinės sveikatos būklės, apibrėžiamos skirtingu CD4 ląstelių skaičiumi. Nesiskiriantis klinikinis veiksmingumas grindžiamas GS-US-380-1489 ir GS-US-380-1844 klinikiniais tyrimais. Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.

Esminiai prieštaravimai **pirminėje** ekonominėje analizėje:

- atsižvelgiant į tai, kad klinikinis veiksmingumas nesiskiria, pasirinktas modeliavimo tipas ir analizės struktūra yra nepagrįsti;
- pareiškėjo taikomos prielaidos pirminėje ekonominėje analizėje vertinant efektyvumo skirtumus tarp siūlomo ir palyginamojo gydymo ilgajame laikotarpyje yra netinkamai pagrįstos. Tarnybos vertinimu, modeliuojamas skirtingas lyginamų vaistinių preparatų efektyvumas pirminėje kaštų mažinimo analizėje yra nepagrįstas įrodymais, o taikomos ilgalaikės skirtingo efektyvumo prielaidos, tikėtina, sudaro sąlygas nepakankamai įvertinti kaštų skirtumą tarp lyginamų gydymo alternatyvų.

Atsižvelgiant į pateiktus klausimus pareiškėjas pateikė **atnaujintą** kaštų mažinimo analizę, kuri, Tarnybos nuomone, yra tinkama siekiant palyginti gydymo Biktarvy vaistu gydymo kaštus su palyginamojo gydymo Triumeq kaštais. Taip pat pareiškėjas pateikė PGS siūlymą sumažinant Biktarvy kainą. Laikoma, kad esminis šios analizės prieštaravimas dėl analizės struktūros (modeliavimo būdo ir prielaidų) buvo išspręstas. Pateiktoje atnaujintoje ekonominėje analizėje yra vertinami vaistinių preparatų įsigijimo, nepageidaujamų reakcijų valdymo, papildomų laboratorinių tyrimų kaštai.

Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai, Eur			
	<i>Biktarvy</i>	<i>Triumeq</i>	Skirtumas
VISO	*****	*****	*****

Atkreipiamas dėmesys, kad palyginamojo vaistinio preparato Triumeq gamintojas su VLK yra sudaręs prieinamumo gerinimo sutartį (PGS). Kaštų mažinimo analizės rezultatas Triumeq taikant konfidencialią PGS kainą yra aprašomas šio protokolo priede. Šiame priede esanti informacija pareiškėjui nėra atskleidžiama. Atsižvelgiant į ekonominės analizės rezultatus, pateiktus šiame

protokolo priede, gydymas Biktarvy yra ***** už gydymą palyginamuoju vaistiniu preparatu Triumeq.

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 checked="" type="checkbox"/> 32.2. 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. nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika.
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui	<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

	<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. 6 skyrių), neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

Papildoma informacija

Tarnyba, remiantis 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. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu, Komisijai teikia papildomas pastabas ir pasiūlymus, susijusius su Paraiškos vertinimu. Atsižvelgiant į ekonominės analizės rezultata, rekomendacija kompensuoti vaistinį preparatą galėtų būti teikiama, jei vaisto kainai būtų taikoma papildoma ***** nuolaida nuo pareiškėjo pateiktoje PGS nurodytos kainos.

8. SIŪLAMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Biktarvy skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijai gydyti suaugusiesiems, kai nėra ir nebuvo nustatyta viruso atsparumo integrazės inhibitorių klasei, emtricitabinui arba tenofovirui. TLK-10-AM kodai: B20-B24.

Skyrimo sąlygos

Netaikomos.