

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**

Skyrizi, 75 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Skyrizi 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

(Risankizumabas)

**STV-116**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas</b>	UAB „AbbVie“
<b>1.2</b>	<b>Registracijos data (EVA)</b>	2019 m. balandžio 26 d.
<b>1.3</b>	<b>Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)</b>	<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)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>
<b>1.5</b>	<b>Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (- os) Kodas pagal TLK-10 AM</b>	Skyrizi, vienas ar derinyje su metotreksatu (MTX), yra skirtas aktyvaus psoriazinio artrito gydymui suaugusiems, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas arba kurie netoleravo gydymo vienu ar keliais ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVR). TLK-10 AM M07.

<b>1.6</b>	<b>Teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Skyrizi skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti 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.
<b>1.7</b>	<b>Palyginamasis gydymas</b>	Sekukinumabas

### 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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. liepos 13 d.	Rekomenduojama kompensuoti, jeigu kompanija tieks vaistą pagal komercinį susitarimą.	Pagal komercinį susitarimą.
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 farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. birželio 30 d.	Pilnas STV vertinimas nerekomenduojamas.	Pagal pasiūlytą kainą vaisto siūloma nekompensuoti.

## 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. PsA gali pabloginti gyvenimo kokybę, taip pat sumažinti gyvenimo trukmę.

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.

## 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, rehabilitaciją 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 lokaliai 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. Gydymo eiliškumas:
  - Pirmos eilės gydymui: TNFa inhibitoriai (adalimumabas, etanerceptas, infliksimabas)
  - Antros eilės gydymui: interleukinų inhibitoriai (sekukinumabas, ustekinumabas).

Risankizumabo paraiška pateikta antros eilės gydymui biologine terapija.

### Tiesioginis palyginimas:

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui pareiškėjas pateikė du tiesioginius klinikinius tyrimus KEEPsAKE-1 ir KEEPsAKE-2 - tai tarptautiniai III fazės, daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami tyrimai. Į tyrimus buvo įtraukti 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys sunkiu ar vidutinio sunkumo psoriaziniu artritu, kuriems nustatytas nepakankamas atsakas į gydymą biologine terapija arba biologinių vaistų

netoleravimas (bLMVR) ir (arba)  $\geq 1$  nepakankamas atsakas arba įprastų sintetinių ligą modifikuojančių antireumatinėlių vaistų netoleravimas (LMVR). Pacientai atsitiktinai suskirstyti į 2 grupes: 150 mg risankizumabo arba placebo, gydymo trukmė 24 savaitės. 24 savaitę placebo vartojusiems pacientams skirta 150 mg risankizumabo. Nereagavusiems atsako 12 ir 16 savaitę leista koreguoti gydymo režimą, kartu naudoti gelbėjimo terapiją. Neatsakę į gydymą pacientai 36 savaitę tyrimą nutraukė.

Tiek tyrimas KEEPsAKE-1 tiek tyrimas KEEPsAKE-2 vertinti kaip neatspindintys Lietuvos situacijos, kadangi žinoma, jog Lietuvoje pas gydyti antrai biologinės terapijos eilei yra kompensuojamas aktyvus gydymas. Remiantis PsA gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašu ir kompensuojamųjų vaistų sąrašais, šiuo metu PsA II-os eilės gydymui Lietuvoje kompensuojami IL inhibitoriai sekukinumabas ir ustekinumabas (Tvarkos apraše nurodomi kaip IL inhibitoriai).

### Netiesioginis palyginimas

Buvo atlikta tinklinė metaanalizė (NMA), kur risankizumabas buvo netiesiogiai palyginta su esamais gydymo būdais, įskaitant ir sekukinumabą, Lietuvai aktualų palyginamąjį gydymą. Į netiesioginį palyginimą įtraukti pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu psoriazinio artritu, kurie anksčiau jau buvo gydyti biologine terapija. Risankizumabo veiksmingumas buvo vertintas 12 ir 24 savaitę su esamais gydymo būdais, atsižvelgiant į psoriazinio artrito atsako kriterijus (PsARC), 50 proc., 75 proc. ir 90 proc. Psoriazės sunkumo indekso sumažėjimas, palyginti su pradiniu (PASI 50/75/90), sveikatos vertinimo klausimyno negalios indekso (HAQ-DI) pokytis, lyginant su PsARC atsako būseną, ir Amerikos reumatologijos koledžo 20 proc., 50 proc. ir 70 proc. pagerėjimo kriterijus (ACR 20/50/70) biologiniais vaistais gydytų pacientų populiacijoje. Pagal pateiktą netiesioginį palyginimą, galima teigti, jog risankizumabo veiksmingumas iš principo yra nesiskiriantis lyginant su sekukinumabu.

## **3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Risankizumabumo klinikinio veiksmingumo populiacijos, atitinkančios indikacijos skyrimo sąlygą: suaugę pacientai, sergantys aktyviu psoriazinio artritu, kurie nepasiekė atsako į bent vieną taikytą biologinį gydymą, duomenys ekonominėje analizėje įtraukti iš III fazės klinikinio tyrimo KEEPsAKE-2. Risankizumabo ir sekukinumabo klinikinio efektyvumo duomenys palyginti netiesiogiai, duomenys įtraukti iš netiesioginio palyginimo tinklinės meta analizės.

Įprastinėje atvejo analizėje risankizumabumas yra lyginamas su sekukinumabu. Tarnyba vertina, kad palyginamasis yra tinkamas, kadangi vadovaujantis psoriazinio artrito gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos PSDF biudžeto lėšomis tvarkos aprašu, abu vaistiniai preparatai (risankizumabumas ir sekukinumabas) gali būti skiriami toje pačioje gydymo eilėje, 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.

Vertinant Pareiškėjo pateiktą pirminę analizę, modelyje taikoma ilgesnė laiko perspektyva, besitęsianti po klinikinio tyrimo stebėsenos pabaigos. Pareiškėjo pateiktas pirminis modelis parengtas kaštų naudingumo analizei, todėl modelyje taikomos prielaidos orientuotos į gydymo pranašumo įrodymą ir papildomų QALYS sukūrimo apskaičiavimą. 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 skaičiuota remiantis HAQ-DI ir PASI balais, kurie priklauso nuo PsARC atsako.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas kompensavimui teikia kaštų mažinimo analizę (KMA), kurią vertinant yra laikoma, kad palyginamųjų vaistinių preparatų sukuriama terapinė nauda yra panaši ir analizuojami tik kaštų skirtumai. Kadangi iš modeliujamų kaštų mažinimo analizės rezultatų matyti, kad esminius palyginamųjų kaštų skirtumus lemia - vaistinių preparatų įsigijimo kaštai (gydymo kaštai laikomi panašiais, apskaičiuoti vaistinių preparatų skyrimo ir stebėsenos kaštai vienodi, skiriasi NR kaštai, tačiau minimaliai), galutinėje analizėje Tarnyba vertino tik vaistinių preparatų įsigijimo kaštus penkerių metų laikotarpiu (skiriasi dozavimo režimai pirmaisiais ir sekančiais metais).

Pareiškėjas teikia prieinamumo gerinimo schemą su skyrimo sąlygomis, taikydamas Lietuvai risankizumabo kainos nuolaidą (bazinė pakuotės kaina – \*\*\*\*\* Eur.). Tarnybai yra žinoma, kad dėl sekukinumabo Lietuvai taikomos kainos nuolaidos taip pat yra sudaryta prieinamumo gerinimo sutartis (sekukinumabo 300 mg kaina - \*\*\* Eur., 150 mg – \*\*\* Eur.). Lentelėje 15.1.2. pateikiami galutiniai įprastinės atvejo analizės rezultatai vertinant risankizumabo ir sekukinumabo įsigijimo kaštus penkerių metų laikotarpiu **pritaikius kainų nuolaidas (su PGS)**.

#### Pagrindinis ekonominės analizės rezultatas

Dozavimas	Admin 1 metai	Admin 2+ metai	Pakuotės kaina, Eur.	Gydymo kaina 1 metai, Eur.	Gydymo kaina 2+ metai, Eur.	1-5 m. kaštai, Eur.
<b>Risankizumabas</b> Rekomenduojama dozė yra 150 mg, suleidžiant po oda 0-inę, 4-ąją savaitę ir toliau kas 12 savaitių.	5,00	4,33	*****	*****	*****	*****
<b>Sekukinumabas*</b> Rekomenduojama dozė leidžiama po oda, skiriant 0, 1, 2, 3 ir 4-ąją savaitėmis, o vėliau tęsiant kas mėnesines palaikomojo dozes	16,00	12,00	*****	*****	*****	*****

\*Apskaičiuojant sekukinumabo kainą, taikyta prielaida, kad 95 proc. bus skiriama 300 mg, 5 proc. pacientų bus skiriama 150 mg sekukinumabas.

Tarnybos vertinimu, kaštų mažinimas gydant risankizumabu lyginant su sekukinumabu pasiekiamas, kai risankizumui taikoma kainos nuolaida (bazinė pakuotės kaina – \*\*\* Eur.). Kai KMA taikoma risankizumo Lietuvai taikoma kaina be nuolaidos (kaina – 2311,31 Eur.), kaštų mažinimas nėra pasiekiamas ir gydymas risankizumabu vertinant penkerių metų 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
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<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
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška 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. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika.  <input type="checkbox"/> 33.1. nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika.
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<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.	<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, 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.

Skyrizi, vienas ar derinyje su metotreksatu (MTX), yra skirtas aktyvaus psoriazinio artrito gydymui suaugusiems, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas arba kurie netoleravo gydymo vienu ar keliais ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVR).

### Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, 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.