

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**

**Tevimbra 100 mg, 10 ml, koncentratas infuziniam tirpalui**

**Tislelizumabas**

**STV-210**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	BeiGene Switzerland GmbH
1.2	Registracijos data	2023-09-15
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	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	Tevimbra monoterapija skirta vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV sergančių suaugusių pacientų gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais. Pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV, prieš skiriant tislelizumabo anksčiau taip pat turėjo būti skirtas tikslinis gydymas.

		TLK-10 AM kodas – C34.
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skyrimo sąlygos atitinka registruotą indikaciją.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (nivolumabas, atezolizumabas) <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 type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

2020 m. Europos Sąjungoje plaučių vėžys buvo naujai diagnozuotas 11,9 proc. visų naujų vėžio diagnozių ir 20,4 proc. visų mirčių dėl vėžio. GLOBOCAN duomenimis, Lietuvoje 2022 m. diagnozuota 1494 naujų plaučių vėžio atvejų, Higienos instituto duomenimis 2023 m. sirgo 4756, mirė – 1076 pacientai. NSLPV penkių metų išgyvenamumo rodikliai nuo I iki IV stadijos reikšmingai mažėja dėl ligos progresavimo - I stadijos penkių metų išgyvenamumo rodiklis siekia 47 proc., II stadijos - 30 proc., III stadijos 10 proc., IV stadijos - 1 proc.

Dažniausi NSLPV tipai yra šie: plokščialąstelinė karcinoma, didelių ląstelių karcinoma bei adenokarcinoma. Plokščialąstelinė karcinoma sudaro beveik pusę visų NSLPV atvejų ir dažniausiai yra siejama su rūkymu. Niekada nerūkiesiems asmenims didžiąją daugumą atvejų sudaro adenokarcinoma.

## Palyginamasis gydymas

Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2009-02-20, Nr. V-127 patvirtintu Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašu, diagnozavus lokaliai išplitusį arba metastazavusį NSLPV, o EGFR receptoriaus raiška naviko mutacijų ar ALK translokacijų nenustatyta, galimi keli gydymo variantai, priklausomai nuo ligos išplitimo (lokaliai išplitęs arba metastazavęs) ir naviko histologinio tipo (plokščialąstelinis arba neplokščialąstelinis). Apibendrinus, pirmoje gydymo eilėje lokaliai išplitusiam (nemetastazavusiam) (plokščialąstelinis ir adenokarcinoma) NSLPV skiriama chemoterapija platinos pagrindu, metastazavusiam plokščialąstelisniam NSLPV - karboplatina, paklitakselis ir pembrolizumabas arba nivolumabas, ipilimumabas ir chemoterapija, metastazavusiam neplokščialąstelisniam NSLPV (adenokarcinoma) - platina, pemetreksedas ir pembrolizumabas arba karboplatina, paklitakselis, bevacizumabas ir atezolizumabas arba nivolumabas, ipilimumabas ir chemoterapija. Nustačius EAFR tirozinkinazę aktyvinančias mutacijas ar ALK tirozino kinazės translokaciją – skiriamas tikslinis gydymas tirozino kinazės inhibitoriais. Ligai progresuojant, gali būti skiriamas docetakselis, nivolumabas, atezolizumabas. Remiantis Lietuvos klinicine praktika bei svarstomo vaistinio preparato terapine grupe (PD-L1 inhibitorius), tinkamu palyginamuoju gydymu lokaliai išplitusiam ir metastazavusiam NSLPV po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais, o pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV - skirtas tikslinis gydymas laikomi **nivolumabas ir atezolizumabas**.

Tislelizumabo palyginamasis veiksmingumas grindžiamas netiesioginio palyginimo analize, kurioje išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumo rezultatai buvo vertinami lyginant su nivolumabu ir/arba atezolizumabu. Tiesioginio palyginimo rezultatai (klinikinio tyrimo RATIONALE 303) laikomi papildoma informacija ir buvo naudojami netiesioginei analizei atlikti.

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis veiksmingumas grindžiamas klinikinio tyrimo CheckMate 649 duomenimis. Jame įrodyta, jog 18 metų ir vyresniems geros funkcinės būklės (ECOG 0 arba 1) pacientams, kuriems nustatytas lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiająstelinis plaučių vėžys (plokščialąstelinis arba neplokščialąstelinis) ir liga progresavo gydymo platinos pagrindu atlikta schema metu arba po jos vartojant tislelizumabą, bendro išgyvenamumo trukmė lyginant su docetakseliu buvo reikšmingai ilgesnė, o mirties nuo bet kokios priežasties rizika 36 proc. mažesnė (RS 0,64, 95 proc. PI 0,53-0,78;  $p < 0,0001$ ) (bendroje pacientų populiacijoje, pirminė vertinamoji baigtis). Pacientų, kuriems nustatyta teigiama PD-L1 raiška populiacijoje, mirties nuo bet kokios priežasties rizika vartojant tislelizumabą buvo 47 proc. mažesnė, o bendro išgyvenamumo trukmė 7,8 mėn. ilgesnė (RS 0,53, 95 proc. PI 0,407, 0,702, vienas p $<0,0001$ ) (pirminė vertinamoji baigtis).

Visoje pacientų populiacijoje pranašumas stebėtas ir išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės tarp palyginamųjų grupių skyrėsi 1,8 mėn., o ligos progresavimo rizika vartojant tislelizumabą buvo 37 proc. mažesnė (RS 0,63, 95 proc. PI 0,528, 0,745,  $p < 0,0001$ ).

Paminėtina, jog pacientai, sergantys išplitusiu ar metastazavusiu neplokščiajų ląstelių NSLPV Lietuvoje yra tiriami dėl EGFR ir ALK geno mutacijų, kurias nustačius pirmoje gydymo skiriamas gydymas EAFR (pvz. gefitinibas, erlotinibas, afatinibas, osimertinibas) ar ALK tirozino kinazės

inhibitoriais (pvz. alektinibas, ceritinibas, krizotinibas, brigatinibas). Kadangi šie pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą RATIONALE 303, tai laikoma duomenų neapibrėžtumu. Atsižvelgiant į EVA registruotą tislelizumabo indikaciją, blogą ligos prognozę bei tai, jog šiuo metu Lietuvoje šiai populiacijai kompensuojami tos pačios terapinės grupės vaistiniai preparatai tai pačiai indikacijai be apribojimų, šis neapibrėžtumas reikšmingai klinikinio vertinimo nekeitė.

Remiantis klinikinio tyrimo RATIONALE 303 gyvenimo kokybės klausimynų rezultatais, pacientų būklė vartojant tislelizumabą išliko tendencingai geresnė lyginant su docetakseliu. Vertinant atskirus simptomus, reikšmingas skirtumas stebėtas kosulio ir periferinės neuropatijos atžvilgiu – vartojant tislelizumabą kosulys reikšmingai sumažėjo, o vartojant docetakselį stebėtas periferinės neuropatijos simptomų pablogėjimas.

Remiantis klinikinio tyrimo RATIONALE 303-CT saugumo duomenimis, visų NR dažnis vartojant tislelizumabą buvo panašus kaip vartojant docetakselį, tačiau su gydymu susijusių visų ir  $\geq 3$  laipsnio NR pacientai, vartoję tislelizumabą, patyrė rečiau. Sunkių NR dažnis tislelizumabo ir docetakselio grupėse buvo panašus. Tislelizumabo grupėje Dažniausiai praneštos sunkios bet kokio laipsnio NR buvo pneumonija, pneumonitas, ir hemoptizė. Dažniausiai praneštos imuninės sistemos sukeltos NR buvo hipotirozė, pneumonitas, imuninis hepatitas. Mirčių dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis abiejose grupėse buvo panašus.

#### *Netiesioginis palyginimas*

Pateiktoje netiesioginio palyginimo analizėje palyginamasis gydymas buvo tislelizumabas, nivolumabas, pembroliumabas, atezolizumabas ir docetakselis antroje arba trečioje išlipitusio arba metastazavusio NSLPV gydymo eilėje. Netiesioginio palyginimo analizėje palyginamasis gydymas pembrolizumabu ir atezolizumabu atitiko įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje.

Tinklinėje meta-analizėje, tislelizumabo mirties nuo bet kokios priežasties rizika lyginant su kitais PD-L1 inhibitoriais reikšmingai nesiskyrė. Lyginant su tislelizumabu, atezolizumabo bendro išgyvenamumo vidutinis rizikos santykis buvo 1,11 (95 proc. PI 0,96-1,29), nivolumabu – 1,04 (95 proc. PI 0,90-1,20), pembrolizumabu – 1,05 (95 proc. PI 0,91-1,22)). Apskaičiuotasis SUCRA (angl. *The Surface Under The Cumulative Ranking Curve*), palankiausiai išrangavo tislelizumabą (SUCRA 0,84), nivolumabą (0,70), pembrolizumabą (0,62).

Lyginant su tislelizumabu, atezolizumabo išgyvenamumo be ligos progresavimo vidutinis rizikos santykis buvo 1,34 (95 proc. PI 1,16-1,54), nivolumabu – 1,17 (95 proc. PI 1,01-1,35), pembrolizumabu – 1,22 (95 proc. PI 1,06-1,42)). Apskaičiuotasis SUCRA palankiausiai išrangavo tislelizumabą (SUCRA 0,99), nivolumabą (0,69), pembrolizumabą (0,55).

Remiantis netiesioginio palyginimo tinklinės meta-analizės saugumo duomenimis, tislelizumabo visų NR dažnis lyginant su nivolumabu reikšmingai nesiskyrė (vidutinis ŠS 0,74, 95 proc. PI 0,74-1,81). Lyginant su kitais PD-L1 inhibitoriais, NR dažnis vartojant tislelizumabą buvo mažesnis (lyginant su atezolizumabu ŠS 2,61, 95 proc. PI 1,71-4,04, pembrolizumabu – ŠS 3,54, 95 proc. PI 2,23-5,63).

Remiantis netiesioginio palyginimo tinklinės meta-analizės bendro išgyvenamumo duomenimis, tislelizumabo BI lyginant su kitais Lietuvos klinicinei praktikai aktualiais PD-L1 inhibitoriais (t.y. atezolizumabu, nivolumabu) reikšmingai nesiskyrė. Pacientų gydytų tislelizumabu išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis lyginant su minėtais PD-L1 inhibitoriais. Tarnybos vertinimu, šie rezultatai pagrindžia nesiskiriantį palyginamųjų vaistinių preparatų efektyvumą.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizė atliekama taikant kaštų mažinimo perspektyvą, laikant, jog tislelizumabo sukuriama nauda pacientų sveikatai yra iš esmės nesiskirianti, palyginus su Lietuvos klinicine praktika – nivolumabu ar atezolizumabu, todėl analizėje lyginami tik gydymo kaštai.

Tarnyba vertina, jog dėl analizės struktūros paprastumo, pilnas STV yra nereikalingas, o sprendimą dėl vaistinio preparato kompensavimo galima priimti remiantis VLK atliekamu įtakos PSDF biudžetui vertinimu.

Atlikus analizės rezultato perskaičiavimą, kuriame Tarnyba pritaikė konfidencialių susitarimų su VLK ir vaistų gamintojais nustatytas kainas, įvertinta, jog gydymas tislelizumabu yra brangesnė gydymo alternatyva, nei gydymas atezolizumabu arba nivolumabu, arba taikant pacientų pasiskirstymą tarp atezolizumabo ir nivolumabo \*\*\*\*\*.

Įvertinta, jog reikalinga papildoma bent \*\*\*\*\* nuolaida tislelizumabui, kad būtų taupomi \*\*\*\*\* dabartinės Lietuvos praktikos kaštų (laikant, jog \*\*\*\*\* pacientų vartoja nivolumabą, \*\*\*\*\* pacientų vartoja atezolizumabą).

	Tislelizumabas (tevimbra)	Nivolumabas (opdivo) <sup>1</sup>	Atezolizumabas (tecentriq) <sup>2</sup>	Skirtumas (vs tislelizumab) <sup>1</sup>	Skirtumas (vs tislelizumab) <sup>2</sup>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****	*****	*****
Vaistų vartojimo kaštai	*****	*****	*****	*****	*****
Viso:	*****	*****	*****	*****	*****

### 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

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti

<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę  <input type="checkbox"/> 29.2.2 gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS  <input checked="" type="checkbox"/> 29.2.4 gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159

30<sup>1.2.</sup> papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus naują ar atnaujintą PGS, kaštai tampa tokie patys ar mažesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.2 ir 29.2.4 papunkčiuose numatytas sąlygas.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Tevimbra monoterapija skirta vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV sergančių suaugusių pacientų gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais. Pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV, prieš skiriant tislelizumabo anksčiau taip pat turėjo būti skirtas tikslinis gydymas.

### Skyrimo sąlygos

Pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, gydyti, kai liga progresuoja po taikyto gydymo chemoterapija platinos pagrindu. Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EAFR mutacijų arba ALK teigiamų naviko mutacijų, prieš pradėdant vartoti tislelizumabą taip pat turi būti skirtas tikslinis navikų gydymas. Gydymas skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.