

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- 211**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	BeiGeneSwitzerland GmbH
1.2	Registracijos data	2015 m. liepos 17 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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. rugsėjo 23 d.
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)	Tevimbra derinyje su pemetreksedu ir chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas neplokščialąstelinis NSLPV ir kurių navikai turi PD-L1 ekspresiją $\geq 50\%$ naviko ląstelių pirmos eilės gydymui, be EGFR mutacijų arba ALK mutacijų bei kai yra: <ul style="list-style-type: none"><li>vietišškai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar</li></ul>

	Kodas pagal TLK-10 AM	skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba • metastazavęs NSLPV. C34
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <i>Tiesioginis</i> <i>(atsižvelgiant į pacientų su metastazavusia adenokarcinoma (82 proc.) populiaciją)</i>  <i>Netiesioginis</i> <i>(Monoterapija pembrolizumabas arba atezolizumabas, arba jų deriniai su chemoterapija)</i>	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas  <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	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 Click here to enter a date.	Neįvertinta, pareiškėjas nusprendė neteikti paraiškos	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Neįvertinta	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Neįvertinta	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Atsižvelgiant į įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje, kompensuojamųjų vaistų sąrašą bei pareiškėjo siūlomą kompensuoti terapinę indikaciją, *tislelizumabas* kartu su pemetreksedu ir platinos vaistiniu preparatu galėtų tapti dar viena gydymo alternatyva pacientams, sergantiems metastazavusiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), ekspresuojančiu PD-L1 ( $\geq 50$  % naviko ląstelių) be EAFR, ALK mutacijų, pirmos eilės gydymui. Pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), jei prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija, gali būti skiriamas pemetreksedo ir platinos derinys.

Sveikatos technologijų vertinimui pateiktas tiesioginio palyginimo 3 fazės klinikinis tyrimas RATIONALE 304, kuriame vertinamas tislelizumabo derinys su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais palyginamasis veiksmingumas ir saugumas, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas neplokščialąstelinis NSLPV ir kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ( $\geq 50$  % naviko ląstelių), be EGFR arba ALK mutacijų, pirmos eilės gydymui, bei kai yra vietiskai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba metastazavęs NSLPV. Klinikinio tyrimo RATIONALE 304 duomenimis, 96,4 proc. visų pacientų buvo nustatyta adenokarcinoma. Šis NSLPV potipis dažnai diagnozuojamas Lietuvoje. Remiantis pradinėmis pacientų charakteristikomis, dauguma pacientų (82 proc.) diagnozuotas metastazavęs NSLPV, tik 18 proc. pacientų buvo diagnozuota lokaliai išplitusi adenokarcinoma (IIIB). Įvertinus šiuo metu taikomą įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje, pacientų populiaciją, kuriai pagal registruotą terapinę indikaciją skirtas tislelizumabo derinys su pemetreksedu ir platinos preparatu, daroma išvada, kad klinikiniame tyrime RATIONALE 304 daugumai pacientų palyginamasis gydymas neatitinka įprastos klinikinės praktikos Lietuvoje. Dėl šios priežasties sveikatos technologijų vertinimas bus atliktas remiantis paraiškoje pateikta netiesioginio palyginimo analize. Tiesioginio palyginimo tyrimo duomenys bus taikomi netiesioginiame palyginime tik iš tislelizumabą vartojusių pacientų grupės.

### *Tiesioginio palyginimo rezultatai*

RATIONALE-304 yra atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinys su platinos vaistiniais preparatais ir pemetreksedu veiksmingumą bei saugumą, lyginant su vien platinos vaistinių preparatų ir pemetreksedo poveikiu, skiriant juos pirmos eilės gydymui vietiskai išplitusiu neplokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ir kuriems neketinta atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba sirgusiems metastazavusiu neplokščialąstelinio NSLPV. Įvertinus įtraukimo ir atmetimo kriterijus, nustatyta, kad klinikinio tyrimo RATIONALE-304 pacientų populiacija atitinka pacientų populiaciją Lietuvoje. Daroma prielaida, kad atmetimo kriterijai neturi įtakos tyrimo rezultatų pritaikomumui Lietuvos pacientų populiacijai. Tačiau, įtraukimo kriterijai apėmė platesnę pacientų populiaciją, nei siūlomoje kompensuoti registruotoje terapinėje indikacijoje. Bendra RATIONALE-304 tyrimo populiacija apėmė pacientus su PD-L1 raiška nuo  $<1$  proc. iki  $\geq 50$  proc. Vertinamosios baigtys pateiktos bendroje pacientų populiacijoje bei atskiruose iš anksto numatytuose pogrupiuose pagal PD-L1 raiškos laipsnį:  $<1$  proc.,  $\geq 1$  proc. (1-49 proc. bei  $\geq 50$  proc.). Sveikatos technologijų vertinimui aktualūs veiksmingumo rezultatai pacientų su PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc. pogrupyje. Pagrindinė vertinamoji baigtis – IBLP – yra pakaitinė vertinamoji baigtis, kartu su antrine pagrindine vertinamoja baigtimi – BI – gali būti laikomos tinkamomis vertinamosiomis baigtimis, norint įrodyti vaistinio

preparato efektyvumą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu vėžiu, kuriems nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc.. Visos vertinamosios baigtys buvo pakankamai aiškiai apibrėžtos. Taikomi statistiniai metodai laikomi tinkamais. Galutiniai IBLP ir BI analizės rezultatai įrodė T-PP derinio pranašumą prieš taikomą chemoterapiją (PP) pacientams su PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc. (RS=0,269; 95 proc. PI: 0,157-0,461). Tačiau, remiantis iš anksto numatytų pogrupių analizės rezultatais, nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp T-PP ir PP gydytų pacientų, sergančių IIIB ligos stadija (t.y. lokaliai išplitęs NSLPV). IBLP RS=0,593 (95 proc. PI: 0,311-1,132) ir BI RS=1,21 (95 proc. PI: 0,53-2,78).

Apibendrinus 3 fazės tyrimo RATIONALE 304 rezultatus, pateikta iš anksto numatyto pogrupio (PD-L1  $\geq 50$  proc.) veiksmingumo vertinimo analizė iš dalies pagrindžia numatytus tyrimo tikslus bei registruotą terapinę indikaciją (t.y. metastazavusia adenokarcinoma sergantiems pacientams). Šio tyrimo duomenys yra reikalingi netiesioginio palyginimo analizėje, kuri aptarta šio protokolo 3.2 skyriuje. Tačiau atsižvelgiant į pirminės ir antrinės pagrindinių baigčių rezultatus, eksperto nuomone, gydymas T-PP nėra efektyvesnis nei gydymas pemetreksedu ir platinos preparatu, kai skiriamas pacientams su naujai diagnozuota lokaliai išplitusia adenokarcinoma (IIIB stadija, NSLPV), nesant EARF ir ALK mutacijų. Vertinant BI rezultatus šiame pogrupyje, RS buvo 1,21 (95 proc. PI: 0,53-2,78).

Pacientų praneštos baigtys. Tislelizumabas derinyje su chemoterapija nepablogino pacientų bendros sveikatos būklės ir gyvenimo kokybės. Vidutinis LS balų pokytis, palyginti su pradine EOTRC QLQ-C30 balų reikšme, padidėjo vartojant T-PP, o sumažėjo vartojant vien platinos ir pemetreksedo. Simptomų balai, įvertinti naudojant QLQ-LC13, dažniausiai buvo palankūs tislelizumabo, platinos ir pemetreksedo derinio vartojimui. Tačiau šis pagerėjimas nėra įvertintas kaip kliniškai reikšmingas.

Pažymėtina, kad NR pobūdis yra gerai žinomas, nes tislelizumabas yra PD-L 1/2 blokatorius. Šiai vaistinių preparatų klasei priklauso atezolizumabas, nivolumabas ir kiti panašūs vaistiniai preparatai, pvz. pembrolizumabas. Išsamesnę informaciją apie tikėtinus NR, kuriuos gali sukelti gydymas tislelizumabu kartu su chemoterapija, galima rasti vaistinio preparato charakteristikų santraukoje.

#### *Netiesioginio palyginimo rezultatai:*

Nustačius, kad RATIONALE 304 tyrimo populiaciją sudarė apie 82 proc. pacientų sergančių metastazavusia adenokarcinoma, ir tik 18 proc. – lokaliai išplitusia adenokarcinoma, klinikinis palyginamasis veiksmingumas turi būti grindžiamas netiesiogine analize, lyginant su įprastine klinicine praktika Lietuvoje: monoterapija pembrolizumabu arba atezolizumabu, taip pat šių vaistų deriniais su chemoterapija. Tinkamiausiu palyginamuoju gydymu laikomi šių vaistų deriniai su chemoterapija.

Įvertinus paraiškoje pateiktus netiesioginės analizės duomenis, nustatyta, kad pacientų populiacija pagal histologinį naviko tipą atitinka KEYNOTE-189, IMpower150, IMpower130, ir KEYNOTE-021 klinikiniuose tyrimuose nagrinėtas populiacijas. Kituose klinikiniuose tyrimuose, pacientai sirgo neplokščialąstelinio ir plokščialąstelinio plaučių vėžiu. Vertinama, kad įtraukimo kriterijai minėtuose tyrimuose atitinka pacientų su metastazavusia adenokarcinoma ir PD-L1 naviko raiška  $\geq 50$  proc. populiaciją. Atlikto netiesioginio palyginimo rezultatai rodo, kad T-PP ir kitų palyginamųjų vaistų veiksmingumas pacientams, kuriems nustatytas neplokščialąstelinis plaučių vėžys, tikėtina nesiskiria. Nors pateiktų netiesioginio palyginimo BI rezultatų analizė rodo geresnes išėtis skiriant T-PP derinį, jie vertinami kaip nepakankamai pagrįsti. Neapibrėžtumą didina pacientų

populiacijų skirtumai tarp palyginamųjų gydymų, t.y. galimas RATIONALE 304 tyrimo populiacijos heterogeniškumas bei RATIONALE 304 tyrimo BI rezultatų neapibrėžtumas galutinėje analizėje. Taip pat atkreiptinas dėmesis, kad pembrolizumabas, tislelizumabas bei atezolizumabas yra PD-1/PDL-1 (programuotos ląstelės žūties baltymo 1/programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1) inhibitoriai, todėl jų terapinis poveikis tikėtina yra panašus.

Nuo naviko histologijos nepriklausoma 3+ laipsnio NR analizė parodė, kad tikėtinas T-PP derinio toksiškumas nesiskiria nuo kitų šios terapinės klasės kombinuotų gydymo būdų toksiškumo. Pažymėtina, kad monoterapijos (atezolizumabas, cemiplimabas, pembrolizumabas) buvo statistiškai reikšmingai saugesnės, nes tikėtina, kad monoterapija taip pat yra susijusi su mažiau toksišku saugumo profiliu.

Apibendrinant, daroma išvada apie tislelizumabo derinio su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais, nesiskiriančią naudą, palyginus su įprastine klinicine praktika Lietuvoje, pacientams, kuriems nustatyta metastazavusi NSLPV (adenokarcinoma). Tačiau, atsižvelgiant į tiesioginio palyginimo pirminės ir antrinės pagrindinės baigčių rezultatus, gydymas T-PP nėra efektyvesnis nei gydymas pemetreksedu ir platinos preparatu, kai skiriamas pacientams su naujai diagnozuota lokaliai išplitusia adenokarcinoma (IIIB stadija, NSLPV) ir PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., nesant EARF ir ALK mutacijų. Todėl rekomenduojama apriboti siūlomą kompensuoti indikaciją pacientams, kuriems diagnozuotas neplokščialąstelinis NSLPV ir kurių navikai turi PD-L1 ekspresiją  $\geq 50$  % naviko ląstelių pirmos eilės gydymui, be EGFR mutacijų arba ALK mutacijų bei kai yra metastazavęs NSLPV“ (adenokarcinoma).

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizė atliekama taikant kaštų mažinimo perspektyvą, laikant, jog tislelizumabo derinyje su platinos chemoterapija sukuriama nauda pacientų sveikatai yra iš esmės nesiskirianti, todėl analizėje lyginami tik gydymo kaštai. Pembrolizumabas su chemoterapija bei atezolizumabas derinyje su chemoterapija yra palyginamieji gydymai.

Gydymo tislelizumabo derinyje su chemoterapija kaštai viršija pembrolizumabo bei atezolizumabo (su chemoterapija) gydymo kaštus. Tarnybos atliktame analizės rezultato perskaičiavime yra taikomos kainos iš konfidencialių vaistinių preparatų gamintojų atstovų susitarimų su VLK bei taikoma bevacizumabo kaina iš paskutinio centralizuoto pirkimo.

Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. 159, jei taikoma kaštų minimizavimo analizė, naujojo vaisto sukeliamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo sutaupytos lėšos turėtų sudaryti bent 5% palyginti su esamomis vaistų išlaidomis.

Reikalinga papildoma bent \*\*\*\* nuolaida, jog tislelizumabo derinyje su chemoterapija kaštai būtų \*\*\*\* mažesni už pembrolizumabo ir chemoterapijos kaštus. Reikalinga papildoma bent \*\*\*\* nuolaida, jog tislelizumabo derinyje su chemoterapija kaštai būtų \*\*\*\* mažesni už atezolizumabo ir chemoterapijos kaštus.

#### Ekonominės analizės rezultatas

Drug	Costs per dose (€)	Doses per year	Annual costs (€)	Cost difference (%)
<b>INTERVENTION</b>				
<b>Tislelizumab + ChT</b>				
Tislelizumab	****	****	*****	-

Drug	Costs per dose (€)	Doses per year	Annual costs (€)	Cost difference (%)
<b>INTERVENTION</b>				
<b>Tislelizumab + ChT</b>				
Chemotherapy (ChT)	****	****	****	
<b>Total annual costs</b>			****	
<b>COMPARATORS</b>				
<b>Pembrolizumab + ChT</b>				
Pembrolizumab	****	****	*****	****
Chemotherapy (ChT)	****	****	*****	
<b>Total annual costs</b>			*****	
<b>Atezolizumab+ChT+Bevacizumab</b>				
Atezolizumab	*****	****	*****	****
Chemotherapy (ChT)	*****	****	*****	
Bevacizumab	*****	****	*****	
<b>Total annual costs</b>			*****	
<b>Average annual costs (Pembrolizumab + ChT and Atezolizumab + ChT)</b>			*****	

#### 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 taikant arba netaikant PGS  <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</sup>.2. 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 derinyje su pemetreksedu ir chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas neplokščialąstelinis NSLPV ir kurių navikai turi PD-L1 ekspresiją  $\geq 50\%$  naviko ląstelių pirmos eilės gydymui, be EGFR mutacijų arba ALK mutacijų bei kai yra:*

- *vietiškai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba*
- *metastazavęs NSLPV.*

### Skyrimo sąlygos

Skiriamas pirmaeiliam pacientų, sergančių metastazvusių neplokščialąstelinis NSLPV, kai nustatyta PD-L1 raiška naviko ląstelėse  $\geq 50\%$  ir nėra EGFR mutacijų arba ALK mutacijų.