

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**

LIBTAYO 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Cemiplimabas

STV - 196

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Medison Pharma Lithuania, UAB
1.2	Registracijos data	2019 m. birželio 28 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	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	LIBTAYO skirtas atsinaujinusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio monoterapijai suaugusioms pacientėms, kurioms liga progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu arba po jos. TLK-10 AM kodas: C53
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skyrimo sąlygos atitinka registruotą indikaciją.

1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (gemcitabinas, topotekanas, irinotekanas, vinorelbinas) <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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne	Rekomenduota, jog preparatas nebūtų įtrauktas į kompensuojamų vaistų sąrašą, nebent jo kaštų efektyvumas būtų pagerintas, palyginti su esamais gydymo metodais.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Gimdos kaklelio vėžys (GKV) – piktybinis gimdos kaklelio susirgimas, atsirandantis supiktybėjus gimdos kaklelio ląstelėms. Svarbiausias jo atsiradimo veiksnys yra žmogaus papilomos virusas (ŽPV), ypač - 16 ir 18 serotipai. GKV sudaro apie 3 proc. visų onkologinių susirgimų ir yra 9-a dažniausia moterų mirties priežastis, o nevakcinuotų moterų sergamumas ir mirtingumas yra didžiausias. 2020 m. pasaulyje dėl GKV mirė 341,831 moterys (apie 3,3 proc. visų mirčių nuo onkologinių susirgimų). Kasmet Lietuvoje nustatoma apie 500 naujų gimdos kaklelio vėžio atvejų, dažniausiai - 35–49 metų moterims. Remiantis Lietuvos vėžio registro 2015 m. duomenimis, 2010 m. GKV susirgusių moterų 5-erių metų išgyvenamumas buvo 62,9 proc.

Lietuvos Respublikoje gimdos kaklelio vėžio patvirtintų gydymo rekomendacijų, gairių ar tvarkos aprašo nėra. Šiuo metu gimdos kaklelio vėžio gydymui pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakyme Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų

patvirtinimo“ pateiktą ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašą (toliau – A sąrašas) bei Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 kovo 2 d. įsakyme Nr. V-136 „Dėl Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašo patvirtinimo“ pateiktą ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašą, kompensuojami topotekanas bei cisplatina (A sąrašas) ir bevacizumabas (Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašas), cemiplimabo skyrimo sąlygose nurodoma, jog vaistinis preparatas skiriamas kartu su paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma.

Atkreiptinas dėmesys, jog nuo 2024-12-12 Lietuvoje pradėtas kompensuoti pembrolizumabas indikacijai „Skiriamas derinyje su chemoterapija ir bevacizumabu arba be jo persistuojančio, recidyvavusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio gydymui, kai navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 1 “. Atsižvelgiant į Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. V-159 119 punktą, svarstomo vaistinio preparato cemiplimabo paraiškos teikimo metu (2024-07-17) pembrolizumabas dar nebuvo įprastinis pirmos eilės gydymas Lietuvoje, todėl paraiškos vertinimo metu tai nelaikoma įprastine klinicine praktika Lietuvoje.

Kadangi Lietuvoje gydant pacientes, sergančias atsinaujinusi ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, kurioms liga progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu arba po jos nėra aiškaus gydymo standarto, remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 21 punktu, sprendimą dėl standartinio pirmos eilės priėmė atsižvelgiant į gydytojo specialisto nuomonę. Standartiniu pirmos eilės gydymu laikytinas gydymas cisplatina, paklitakseliu ir bevacizumabu. Antros ir vėlesnių eilių gydymo standartų nėra, kiekvienas gydymo centras chemoterapijos skiria gydymą atsižvelgiant į patirtį bei pacientės būklę, tačiau dažniausia gydymo seka yra gemcitabinas, topotekanas, irinotekanas, vinorelbinas.

Minėti vaistiniai preparatai antrai gydymo eilei sutampa su Europos medicininės onkologijos rekomendacijomis (angl. European Society of Medical Oncology, ESMO, 2017). Rekomendacijose nurodyta, jog atsižvelgiant į tai, kad šių vaistinių preparatų atsako dažnis žemas, jų atsako trukmė trumpa, todėl negalima pateikti rekomendacijų dėl efektyviausio antros gydymo eilės preparato. Nacionalinėse visapusio vėžio tinklo rekomendacijose (angl. National comprehensive cancer network, NCCN, Jungtinės Amerikos Valstijos, 2024 m.) antros eilės arba paskesniai (angl. *subsequent*) gydymui pasirinktini (angl. *preferred regimen*) pembrolizumabas, tisotumabas bei vertinamas vaistinis preparatas cemiplimabas, taip pat rekomenduojami (angl. *other recommended regimens*) bevacizumabas, paklitakselis, docetakselis, fluoruracilas, gemcitabinas, pemetreksedas, topotekanas, vinorelbinas, irinotekanas.

Įvertinus tiesioginio palyginimo klinikinius duomenis bei remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. V-159 116.1 punktu, nustatyta, jog tinkamas palyginamasis yra gemcitabinas, topotekanas, irinotekanas, vinorelbinas.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis palyginimas grindžiamas klinikinio tyrimo *EMPOWER CERVICAL-1* duomenimis, kuriame vertintas cemiplimabo efektyvumas pacientėms, sergančioms atsinaujinusi ar metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, kai liga progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu arba po jos. Pacientėms atsitiktine tvarka priskirtas gydymas cemiplimabu (350 mg kas 3 savaites) arba tyrėjo pasirinktu chemoterapiniu vaistiniu preparatu (pemetreksedu, topotekanu, irinotekanu,

gemicitabinu, vinorelbinu). Į tyrimą įtrauktos pacientės, kurioms diagnozuota recidyvuojanti ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma, jei jų navikas progresavo po gydymo platinos preparatais, bevacizumabu ir paklitakseliu (nebent jos atsisakė gydymo, gydymas buvo laikomas netinkamu). Ankstesnis anti-PD-1 arba anti-PD-L1 gydymas nebuvo leidžiamas.

Remiantis klinikinio tyrimo *EMPOWER CERVICAL-1* bendro išgyvenamumo (pirminė vertinamoji baigtis) rezultatais, mirties dėl bet kokios priežasties rizika naudojant cemiplitimą, palyginus su chemoterapija buvo 34 proc. mažesnė (RS 0,656; 95 proc. PI 0,545–0,790; $P < 0,00001$). BI mediana cemiplitimo grupėje buvo 3,2 mėn. ilgesnė (BI trukmė cemiplitimo buvo 11,7 mėn. ir 8,5 mėn. chemoterapijos grupėje).

Ligos progresavimo ar mirties nuo bet kokios priežasties (t.y. IBLP, antrinė vertinamoji baigtis) rizika vartojant cemiplitimą buvo 25 proc. mažesnė lyginant su chemoterapijos vartojimu (RS 0,75, 95 proc. PI 0,63–0,89; $P < 0,001$), tačiau IBLP trukmė bendrojoje populiacijoje tarp palyginamųjų grupių buvo panaši – 2,8 mėn. cemiplitimo (95 proc. PI: 2,6–3,9)) ir 2,9 mėn. chemoterapijos (95 proc. PI 2,7–3,4) grupėje.

Pagal EORTC QLQ-C30 klausimyną nei viename laiko taške cemiplitimu gydytų pacientų gyvenimo kokybė ir fizinis funkcionavimas nepasiekė reikšmingo pagerėjimo, tačiau tyrimo metu cemiplitimas pagerino arba palaikė gyvenimo kokybės rodiklius. Chemoterapiją gaunantys pacientai dažniau patyrė gyvenimo kokybės ir fizinio funkcionavimo blogėjimą, paskutinėmis tyrimo stebėjimo savaitėmis – reikšmingą. Pagal atskiras EORTC QLQ-C30 klausimyno dalis, nustatytas didesnis cemiplitimo pranašumas bendrai gyvenimo kokybei (angl. *global health status/QoL*), fiziniam, emociniam bei socialiniam funkcionavimui. Reikšmingas skirtumas tarp cemiplitimo ir chemoterapijos nenustatytas kognityvinio funkcionavimo atžvilgiu. Pagal EORTC QLQ-C30 klausimyno simptomų skales cemiplitimą pacientai rečiau patirdavo nuovargį, pykinimą, vėmimą, skausmą, nemigą, apetito praradimą, vidurių užkietėjimą. Dusulį ir viduriavimą – panašiai kaip ir chemoterapija gydyti pacientai.

Remiantis tyrimo *EMPOWER CERVICAL-1* saugumo duomenimis, nepageidaujamų reiškinių dažnis pacientų, gydytų cemiplitimu ar chemoterapija grupėse buvo panašus, dažniausi NR buvo anemija, šlapimo takų infekcijos, neutropenija. Su cemiplitimo vartojimu nebuvo siejama nei viena mirtis.

Apibendrinant palyginamojo veiksmingumo rezultatus bendroje pacienčių, sergančių atsinaujinusių ar metastazavusių gimdos kaklelio vėžiu, kurioms liga progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu arba po jos, gydymas cemiplitimo monoterapija vertinamas kaip didesnis lyginant su įprasta klinicine praktika Lietuvoje.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas cemiplitimo (Libtayo) kaštų naudingumas. Analizuojami pacientai, sergantys atsinaujinusių, persistuojančių ir/ar metastazavusių gimdos kaklelio vėžiu, kuris progresavo gydant chemoterapija platinos pagrindu ar po jos. Ši populiacija atitinka *EMPOWER-Cervical 1* klinikinį tyrimą. Palyginamasis gydymas analizėje yra gydytojo pasirinkta chemoterapija – tai atitinka įprastą Lietuvos klinikinę praktiką. Analizėje taikomas modeliavimas, naudojant apdalintos kohortos išgyvenamumo modelį, remiantis ploto po kreive metodu. Taikomos trys sveikatos būklės: būklė iki progresijos, būklė po progresijos ir mirtis. Modelis grindžiamas laiko iki įvykio išeitimis (BI, IBLP, ToT), remiantis *EMPOWER-Cervical 1* klinikinio tyrimo duomenimis. Laikoma, jog tokia analizės struktūra yra tinkama analizės rezultato interpretavimui. Pareiškėjo taikomos prielaidos, vertinant efektyvumo skirtumus tarp siūlomo ir

palyginamojo gydymo ilgajame laikotarpyje yra pagrįstos, vertinamosios baigtys ekstrapoliuotos. Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Analizėje taikoma 35 metų, viso gyvenimo, laiko perspektyva. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama, nes liga turi įtakos pacientų išgyvenamumui. Analizėje pareiškėjas nepaaiškino, kaip yra grindžiamas rutininės priežiūros asmens sveikatos priežiūros paslaugų poreikis. Vis dėlto, remiantis šių kaštų įtaka analizės rezultatui, Tarnyba vertina, jog rezultatas gali būti interpretuojamas.

Vertinant analizės rezultatą, nustatyta sunki ligos našta ir 5 BVP *per capita* referencinė kaštų naudingumo (***) *Eur/QALY*). Vertinant analizės rezultatą ICER, nustatyta, jog ICER neviršija referencinės kaštų naudingumo vertės pagrindinio atvejo scenarijuje.

Referencinė kaštų vertė jautrumo ir scenarijų analizėse viršija referencinę naudingumo vertę tik mažai kliniškai tikėtiniais scenarijais, todėl laikoma, jog cemiplitimabas yra kaštams naudingas.

EKONOMINĖS ANALIZĖS REZULTATAS

Kaštai			
	<i>Cemiplimabas</i>	<i>Chemoterapija</i>	<i>Skirtumas</i>
Gydymo kaštai	***	***	***
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	***	***	***
Nepageidajamų reiškinių valdymo kaštai	***	***	***
Vaistų administravimo ir stebėsenos kaštai	***	***	***
Kita	***	***	***
Papildomi gyvenimo metai (LY)			
<i>Cemiplimabas</i>	***		Skirtumas: ***
<i>Chemoterapija</i>	***		
Kokybiški gyvenimo metai (QALY)			
<i>Cemiplimabas</i>	***		Skirtumas: ***
<i>Chemoterapija</i>	***		
Rezultatai			
		ICER už LY	*** <i>eur/LY</i>
		ICER už QALY	*** <i>eur/QALY</i>
		Referencinė kaštų naudingumo vertė	*** <i>eur/QALY</i>

ICER – (*angl. incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (*angl. life years*) gyvenimo metai; QALY- (*angl. quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

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

Palyginamasis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input 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
Kaštų naudingumas	
<input checked="" 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 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. 159 30¹.1. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant ar netaikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

LIBTAYO skirtas atsinaujinusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio monoterapijai suaugusioms pacientėms, kurioms liga progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu arba po jos.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Skiriamas monoterapijai atsinaujinusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio gydymui suaugusioms pacientėms, kurioms liga progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu arba po

jos. Gydytas tęsiamas iki nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, ligos progresavimo arba planuoto gydymo užbaigimo. Gydymo trukmė ne ilgesnė kaip 2 metai.