

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**

**Elahere 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

**Mirvetuksimabas soravtansinas**

**Paraiškos numeris STV-225**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB „AbbVie“
1.2	Registracijos data	2024 m. lapkričio 14 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 2024 m. lapkričio 15 d. EU/3/15/1458
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	ELAHERE monoterapija skirta gydyti suaugusias pacientes, sergančias platinos vaistiniams preparatams atspariu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplovės vėžiu, turinčiu teigiamą folatų recetorių alfa (FR $\alpha$ ) rodmenį, kurios jau buvo gydytos nuo vieno iki trijų sisteminio gydymo režimais.  C48, C56, C57.

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

**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 <a href="#">Click here to enter a date.</a>	Vyksta vertinimas, vertinimo išvada planuojama 2026 sausio mėn.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>	Vyksta vertinimas (2025 rugpjūčio mėn.), išvada nepateikta	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>	Rekomenduojama atlikti pilną farma-ekonominę vertinimą.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Kiaušidžių vėžys apibendrintai reiškia kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminį pilvaplėvės vėžį, pagal TLK-10-AM klasifikaciją yra kiaušidės piktybinis navikas (C56), kiaušintakio piktybinis navikas (C57.0) ir pilvaplėvės piktybinis navikas (C48). Remiantis Higienos instituto duomenimis, 2020 metais Lietuvoje nustatyti 977 nauji kiaušidžių vėžio atvejai (TLK C56, C57.0 ir C48). Ligotumas Lietuvoje 2018 m. buvo 2 336 atvejai, 2019 – 2 374 atvejai ir 2020 – 3421 atvejai. Lietuvoje nuo kiaušidžių vėžio mirė 262 moterys 2018 m., 222 moterys - 2019 m. ir 288 moterys – 2020 m. Beveik du trečdaliai kiaušidžių vėžio atvejų Lietuvoje diagnozuojama esant III ar IV stadijai. Lietuvos vėžio registro (LVR) duomenimis, lyginant su kitais moterų vėžiniais susirgimais, būtent kiaušidžių vėžys dažniausiai nustatomas III ir IV stadijos, kas yra blogas prognostinis faktorius. Per 2017-2019 metus sergančių skaičius per metus augo mažiau kaip 2 proc. Lietuvos klinikinių ekspertų duomenimis, kiaušidžių vėžys dažniausiai diagnozuojamas vyresnėms nei 50 m. amžiaus moterims. Susirgimų pikas stebimas 6-7 amžiaus dešimtmetyje. Apie 70 proc. atvejų nustatomas pažengęs kiaušidžių vėžys. Gydomo prognozė priklauso nuo ligos stadijos diagnozės metu. Vienerių metų išgyvenamumas siekia apie 72 proc., 5 m. išgyvena apie 50 proc., o 10 m. – apie 30 proc.. Kiaušidžių vėžys gali būti klasifikuojamas į 3 pogrupius. Refrakterinis vėžys - kai onkologinis procesas yra atsparus taikomam gydymui ir progresuoja chemoterapijos metu. Platinai rezistentiškas vėžys - kai onkologinis procesas atsinaujina per mažiau nei 6 mėn. nuo taikytos pirmos eilės (1L) chemoterapijos platinos preparatais pabaigos.

Šios paraiškos vertinimo objektas - platinai rezistentiškas vėžys - kai onkologinis procesas atsinaujina per mažiau nei 6 mėn. nuo taikytos pirmos eilės (1L) chemoterapijos platinos preparatais pabaigos. Įprastai (apie 80-90% atvejų) platinai rezistentiško kiaušidžių PROC vėžio gydymui Lietuvoje yra taikoma chemoterapija be platinos preparatų. Dažniausiai skiriamas gydymas liposominiu doksorubicinu (~70%), paklitakseliu (~20%) ir topotekanu (~10%) renkantis gydymą yra atsižvelgiama į paciento gretutines ligas, ir vaisto toksiškumą. Ekspertų nuomone, šių chemoterapijų veiksmingumas tarpusavyje yra iš esmės nesiskiriantis. Centralizuotai perkamas bevacizumabas pažengusios aukštos rizikos kiaušidžių karcinomos gydymui dažniausiai skiriamas ankstyvesniuose gydymo etapuose t.y. iki atsparumo platinai atsiradimo, ko pasėkoje yra nebeskirtinas pakartotini vėlesnėse gydymo eilėse išsivysčius atsparumai platinos preparatams. Jokių vaistinių preparatų kurie specifiskai veiktų teigiamą folatų recetorių alfa (FR $\alpha$ ) rodmenį turinčią kiaušidžių karcinomą nėra kompensuojama.

Mirvetuksimabas soravtansinas yra antikūno ir vaisto konjugatas. Antikūnas yra modifikuotas IgG1, nukreiptas prieš folatų receptorių alfa (FR $\alpha$ ). Antikūno dalies funkcija yra jungtis prie FR $\alpha$ , kurio raiška aptinkama ant kiaušidžių vėžio ląstelių paviršiaus. DM4 yra mikrovamzdelių inhibitorius, prijungtas prie antikūno skaidoma jungtimi. Prisijungęs prie FR $\alpha$ , mirvetuksimabas soravtansinas yra internalizuojamas, po to ląstelės viduje proteolizinio skaidymo būdu DM4 atpalaiduojamas. DM4 suardo mikrovamzdelių tinklą ląstelėje, tai sukelia ląstelių ciklo sustabdymą ir apoptozinę ląstelių žūtį.

Mirvetuksimabo soravtansino efektyvumas yra lyginamas su įprastu ir dažniausiai Lietuvoje taikomu gydymu t.y. chemoterapija be platinos preparatu remiantis tiesioginio efektyvumo palyginimo klinikiu tyrimu MIRASOL. MIRASOL - III fazės atsitiktinių imčių tyrimas (IMGN853-0416), kuriame dalyvavo platinos vaistiniams preparatams atspariu pažengusiu didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu epitelinu kiaušidžių, pirminiu pilvaplėvės arba kiaušintakių vėžiu sergančios pacientės, kurių vėžys buvo FR $\alpha$  teigiamas. Platinos vaistiniams preparatams atspari liga

buvo apibrėžiama kaip EKV, kuris pasikartojė per 6 mėnesius nuo paskutinės platinos vaistinio preparato dozės vartojimo.

### *Tiesioginis palyginimas*

Detalus vertinimas parodė, kad Įtraukimo kriterijai atitinka siūloma kompensuoti terapinę indikaciją, tačiau atkreiptinas dėmesys, kad terapinės indikacijos pacienčių populiacija pasižymi heterogeniškumu dėl taikytų sisteminių terapijų skaičiaus (įskaitant palaikomąjį gydymą olaparibu, nustačius BRCA mutaciją, arba bevacizumabu, nesant BRCA mutacijai). Įvertinus pradinės pacientų bazinės charakteristikos, nustatyta, kad 43 proc. pacienčių klinikiniam tyrimo MIRASOL anksčiau nebuvo gydomi liposominiu doksorubicinu, 99 proc. nebuvo gydomi topotekanu bei apie 47 proc. visų pacienčių prieš tai buvo gydomos 3 sisteminėmis terapijomis, daroma išvada, kad tyrimo MIRASOL populiacija labiau atitinka Lietuvos pacienčių populiacijai, kuriai reikalingas trečios eilės gydymas dėl ligos progresijos. Palyginamasis gydymas chemoterapija - monoterapija topotekanu arba liposominiu doksorubicinu arba paklitakseliu - laikomas tinkamu. Pirminė (išgyvenamumas be ligos progredavimo (IBLP) vertinta tyrėjo) ir antrinė vertinamosios (bendras išgyvenamumas (BI), IBLP vertinta nepriklausomo peržiūros komiteto) baigtys yra tinkamos, nes gydymo efektyvumas klinikinėje praktikoje vertinamas pagal ligos progresijos atitolinimą ir paciento gyvenimo trukmę nuo gydymo pradžios. Ligos progresijos vertinimas pagal RECIST v1.1. kriterijus, ligos progresija nustatoma radiologiniais tyrimais (KT, MRT arba rentgeno tyrimas). Taikomi statistiniai metodai rezultatams įvertinti laikomi tinkamais. Ligos progresijos bei atsako į gydymą vertinimas atlikdavo tyrėjai. Nepriklausomas peržiūros komitetas buvo numatytas įvertinti IBLP – pateikta kaip antrinė vertinamoji baigtis kartu su BI.

Palyginamųjų tiriamųjų grupių pacientų pradinės charakteristikos buvo subalansuotos, t. y. atitiko demografinius rodiklius, prognozuojamus veiksnius (ligos stadijas, laiką iki ligos atsinaujinimo po taikytos platinos pagrindu terapijos), prieš tai taikyto gydymo ir taikytų sisteminių terapijų skaičių. Pirminės ir antrinių baigčių rezultatai parodė, kad bendroje pacienčių populiacijoje (ITT populiacija) pacienčių, gydytų MS, IBLP vertintas tyrėjo statistiškai reikšmingai geresnis nei pacienčių, gydytų ChT. IBLP mediana buvo 5,62 mėn. (95 PI: 4,34-5,96) ir 3,98 mėn. (95 PI: 2,86-4,47) ( $P < 0,001$ ), atitinkamai. Tikėtina, kad ligos progresijos arba mirties nuo bet kokios priežasties rizika yra 28 proc. mažesnė gydant pacientus MS, palyginus su ChT pagal nepriklausomo peržiūros komiteto vertinimo rezultatus (rizikos santykis (RS) – 0,72 (95 proc. PI: 0,56–0,92;  $P < 0,001$ )). Bendro išgyvenamumo (BI) mediana MS grupėje buvo 16,46 mėn. (95 proc. PI: 14,46-24,57) ir ChT grupėje - 12,75 mėn. (95 proc. PI: 10,91-14,36). RS buvo 0,67 (95 proc. PI: 0,5-0,89;  $P = 0,005$ ), t.y. gydymas MS mažina 33 proc. mirties nuo bet kokios priežasties riziką, palyginus su gydymu ChT.

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

Visiškas gydymo nutraukimas tyrimo metu pasitaikė dažniau ChT grupėje nei MS grupėje. Tačiau gydymas MS gali sukelti akių nepageidaujamos reakcijos (ANR). Iš viso MS grupėje ANR buvo užregistruotos 59 proc. pacienčių, gydytų mirvetuksimabu soravtansinu. Vienuolikai procentų (11 proc.) pacienčių pasireiškė 3 laipsnio akių nepageidaujamų reakcijų ir < 1 proc. pasireiškė 4

laipsnio reiškinį. Dažniausios  $\geq 3$  laipsnio akių nepageidaujamos reakcijos buvo neryškus matymas ir keratopatija (po 5 proc., grupiniai terminai) ir katarakta (4 proc.). Bendrai, sunkių nepageidaujamų reakcijų (SNR) skaičius buvo mažesnis MS grupėje nei ChT grupėje. SNR santykinė rizika buvo reikšmingai mažesnė gydant MS nei ChT (RS = 0,73 (95 pro. PI: 0,55-0,93)).

Apibendrinant tiesioginio palyginimo rezultatus, atsižvelgiant į MIRASOL tyrimo populiacijos pradines demografines ir kliniškes charakteristikas bei įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje, gydymas mirvetuksimabu soravtansinu yra veiksmingesnis nei chemoterapija taikant kaip trečios eilės gydymą, t.y. pacientams su platinos vaistiniams preparatams atspariu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, turinčiu teigiamą folatų recetorių alfa (FR $\alpha$ ) rodmenį, kurios jau buvo gydytos 3 sisteminėmis terapijomis (įskaitant palaikomąjį gydymą olaparibu, nustačius BRCA mutaciją, arba bevacizumabu, nesant BRCA mutacijai).

### **3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjami pacientės, sergančios platinos vaistiniams preparatams atspariu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kurios jau buvo gydytos nuo vieno iki trijų sisteminio gydymo režimų. Šią pacientų populiaciją atitinka MIRASOL klinikinio tyrimo populiacija. Paraiškoje mirvetuksimabo soravtansino efektyvumas yra lyginamas su įprastu ir dažniausiai Lietuvoje taikomu gydymu t.y. chemoterapija be platinos preparatų, remiantis tiesioginio efektyvumo palyginimo klinikinio tyrimu MIRASOL. MIRASOL tyrime taikytas palyginamasis gydymas chemoterapijos preparatais yra kompensuojamas ir atitinka Lietuvos klinikinę praktiką.

Analizėje taikytas trijų būklių padalintos kohortos išgyvenamumo modelis. Pacientai į modelį patenka sveikatos būklėje iki progresijos ir patiria ligos progresavimo ar mirties riziką. Šioje būklėje pacientai gauna gydymą. Ligai progresavus, pacientai patenka į sveikatos būklę po progresijos, kur lieka iki mirties. Mirtis – absorbuojanti būklė. Pagrindinis įrodymų šaltinis analizėje yra MIRASOL klinikinis tyrimas. Tai trečios fazės, multicentrinis tyrimas, kuriame nagrinėjamas mirvetuksimabo efektyvumas palyginus su gydytojo pasirinkta chemoterapija.

Vertinamųjų baigčių ekstrapoliacijai taikomi statistiniu požiūriu tinkamiausios parametrinės funkcijos. Laikoma, jog pareiškėjo taikomos prielaidos, vertinant efektyvumo skirtumus tarp siūlomo ir palyginamojo gydymo ilgajame laikotarpyje yra pagrįstos.

Analizėje taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama, atsižvelgiant į tai, jog liga turi įtakos pacientų išgyvenamui.

Laikoma, jog gyvenimo kokybės įverčiai analizėje nepriklauso nuo gydymo. EQ-5D-5L duomenys buvo konvertuoti į EQ-5D-3L pagal NICE DSU rekomendacijas, naudojantis EEPRU duomenimis.

Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją, nurodydama reikalingus pakeitimus pagrindinio atvejo analizėje:

- BI mirvetuksimabo grupėje – gamma funkcija;
- IBLP mirvetuksimabo ir chemoterapijos grupėse – log normal;
- 100 proc. RDI visiems gydymams;
- Po ligos progresijos chemoterapijos grupėje negalimas mirvetuksimabas.

Atitinkamai, Pareiškėjas atsižvelgė į Tarnybos pastabas ir pateikė papildomą mirvetuksimabo kainos nuolaidą, jog gautas pagrindinio atvejo analizės rezultatas būtų mažesnis už nustatytą referencinę

kaštų naudingumo vertę, kai ligos našta įvertinta kaip sunki, o referencinė kaštų naudingumo vertė atitiko 5 BVP per capita.

### Ekonominės analizės rezultatas

<b>Kaštai</b>			
	<i>Mirvetuksimab</i>	<i>Chemoterapija</i>	<i>Skirtumas</i>
Gydymo kaštai (prieš progresiją)	****	****	****
Gydymo kaštai (po progresijos)	****	****	****
Ligos valdymo kaštai prieš progresiją	****	****	****
Ligos valdymo kaštai po progresijos	****	****	****
Kaštai, susiję su saugumu	****	****	****
Terminalinės priežiūros kaštai	****	****	****
Viso:	****	****	****
<b>Papildomi gyvenimo metai (LY)</b>			
mirvetuksimab	****		****
chemoterapija	****		
<b>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</b>			
mirvetuksimab	****		****
chemoterapija	****		
<b>Rezultatai</b>			
		ICER už LY	****
		ICER už QALY	****
		Referencinė kaštų naudingumo vertė	****

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 klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdydamas Aprašo <17 <sup>3</sup> .1><17 <sup>3</sup> .2><17 <sup>3</sup> .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.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.

*ELAHERE monoterapija skirta gydyti suaugusias pacientes, sergančias platinos vaistiniams preparatams atspariu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, turinčiu teigiamą folatų recetorių alfa (FRα) rodmenį, kurios jau buvo gydytos nuo vieno iki trijų sisteminio gydymo režimais.*

TLK 10 AM kodai: C48, C56, C57

### Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūloma skyrimo sąlygų formuluotė:

*Skiriamas monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių platinai atspariu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, turinčiu teigiamą folatų recetorių alfa (FRα) rodmenį, kurios jau buvo gydytos trimis sisteminio gydymo režimais. Gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.*