

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**

**Opdivo 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

**Nivolumabas**

**STV-217**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB „Swixx Biopharma“
1.2	Registracijos data	2015 m. birželio 19 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?  <i>Jei taip, nurodykite įrašymo datą ir numerį</i>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>
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	OPDIVO derinys su sudėtine chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu yra skirtas suaugusių pacientų neoperuotinos, išplitusios, atsinaujinusios ar metastazavusios stemplės plokščialąstelinės karcinomos, kurios ląstelių PD- L1 raiška yra $\geq 1\%$ , pirmaeiliam gydymui.  TLK-10 AM kodai: C15
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal registruotą indikaciją.

1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu) <input type="checkbox"/> Netinkamas
-----	--	---

### 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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. vasario 8 d.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą pacientų neoperuotinos, išplitusios, atsinaujinusios ar metastazavusios stemplės plokščialąstelinės karcinomos, kurios ląstelių PD-L1 raiška yra $\geq 1$ %, pirmaeiliam gydymui kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu.	
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 type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. liepos 29 d.	Rekomenduota atlikti pilną sveikatos technologijos vertinimą. 2023 m. liepos mėn. po konfidencialių derybų priimtas sprendimas kompensuoti pacientų neoperuotinos, išplitusios, atsinaujinusios ar metastazavusios stemplės plokščialąstelinės karcinomos, kurios ląstelių PD-L1 raiška yra $\geq 1$ %, pirmaeiliam gydymui kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Stemplės vėžys – septintas dažniausiai nustatomas onkologinis susirgimas ir šešta dažniausia mirties nuo onkologinės ligos priežastis pasaulyje. Išskiriami du pagrindiniai stemplės vėžio tipai – plokščiųjų ląstelių karcinoma ir adenokarcinoma. Šiaurės Amerikoje ir Europoje vyrauja stemplės adenokarcinomos atvejai, kurie susiję su gastroezofaginio reflukso liga ir nutukimu. Vyrai serga tris kartus dažniausiai ne moterys. Sergant stemplės vėžiu, prognozė bloga: 5 metų išgyvenamumas nesiekia 20%, nes liga ankstyvojoje jos fazėje dažniausiai yra asimptomė ir nustatoma jau vėlyvoje fazėje.

2022 m. ESMO (angl. *European Society of Medical Oncology*) stemplės vėžio diagnostikos ir gydymo gairėse nurodoma, jog pirmos eilės vietiškai išplitusios nerezekuotinos ar metastazavusios stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos gydymui rekomenduojamas platinos ir fluoropirimidino derinys (IIA rekomendacija). Esant vietiškai išplitusiai nerezekuotinai ar metastazavusiai stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomai, kuri ekspresuoja PD-L1 (angl. *Programmed death-ligand 1*) ir PD-L1 raiška yra  $\geq 1\%$ , pirmos eilės gydymui rekomenduojamas nivolumabo, platinos ir fluoropirimidino (IA rekomendacija) arba nivolumabo ir ipilimumabo (IB rekomendacija) deriniai.

Lietuvoje stemplės vėžiui kompensuojamas 5-FU ir cisplatina. Pareiškėjas siūlo, jog nivolumabas šiuo metu Lietuvoje kompensuojamoje ir įrodymus atitinkančioje gydymo scheme turėtų papildyti pirmos eilės gydymą platinos vaistiniais preparatais ir fluoropirimidinu. Atkreiptinas dėmesys, jog 2024 m. gruodžio mėn. buvo priimtas sprendimas geros funkcinės būklės (ECOG 0 ar 1) pacientams, kurių lokaliai išplitusios ar metastazavusios stemplės karcinomos ląstelės ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra  $\geq 10$ , kompensuoti pembrolizumą derinyje su platinos ir fluoropirimidino grupės vaistiniais preparatais, tačiau \*\*\*\*\*gydymu, nes pareiškėjas pateikė nivolumabo paraišką \*\*\*\*\* mėnesiams nuo sprendimo pembrolizumą įrašyti į \*\*\*\*\*.

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis grindžiamas klinikinio tyrimo Checkmate648 duomenimis. Jame įrodyta, jog 18 metų ir vyresniems geros funkcinės būklės (ECOG 0 arba 1) pacientams, kuriems nustatyta anksčiau negydyta vietiškai išplitusi nerezekuotina ar metastazavusi stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma, gydymo 5-FU ir cisplatinos deriniu (tinkamas palyginamasis gydymas Lietuvoje) papildymas nivolumabu pacientų, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ( $\geq 1\%$ ), populiacijoje mirties nuo bet kokios priežasties riziką (pirminė hierarchinė vertinamoji baigtis) sumažino 46% (RS 0,54; 99% PI 0,37 – 0,80;  $p < 0,0001$ ), lyginant su 5-FU ir cisplatinos deriniu. Bendrojoje pacientų populiacijoje ši rizika (antrinė hierarchinė vertinamoji baigtis) nivolumabo grupėje buvo 26% (RS 0,74; 99% PI 0,58 – 0,96;  $p = 0,0021$ ) mažesnė. Panašios tendencijos stebėtos visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose.

Vertinant pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo, gydymo papildymas nivolumabu pacientų, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ( $\geq 1\%$ ), populiacijoje sumažino ligos progresavimo ar mirties nuo bet kokios priežasties (kita pirminė hierarchinė vertinamoji baigtis) 35% (RS 0,65; 99% PI 0,46 – 0,80;  $p = 0,0023$ ), lyginant su 5-FU ir cisplatinos deriniu. Bendrojoje pacientų populiacijoje ši rizika (antrinė hierarchinė vertinamoji baigtis) tarp grupių nesiskyrė (RS 0,81; 99% PI 0,64 – 1,04;  $p = 0,355$ ).

Vertinant naviko atsaką į gydymą (\*\*\*\*\* vertinamoji baigtis, \*\*\*\*\* jos rezultatai vertintini kaip \*\*\*\*\*), nes \*\*\*\*\* skirtumas vertinant pacientų \*\*\*\*\* be ligos progresavimo), objektyvus atsako dažnis pacientų, kurių navikai ekspresuoja

PD-L1 ( $\geq 1\%$ ), populiacijoje nivolumabo ir placebo grupėse buvo atitinkamai 53,2% (n=84) ir 19,7% (n=31), ITT populiacijoje – 47,4% (n=152) ir 26,9% (n=87). Atsako trukmės mediana bendrojoje populiacijoje buvo 8,2 (95% PI 6,9 – 9,7) mėn. nivolumabo, 7,1 (95% PI 5,6 – 8,2) mėn. – placebo grupėje. Pacientų, kurių navikai ekspresuoja PD-L1  $\geq 1\%$ , populiacijoje atsako trukmės mediana buvo atitinkamai 8,4 (95% PI 6,9 – 9,7) ir 5,7 (95% PI 4,4 – 8,7) mėn.

Pacientų praneštos baigtys buvo įvertintos pacientams užpildant EQ-5D-3L, FACT-E, FACT-G7, FACT-E ECS klausimynus. Pacientų gyvenimo kokybė tarp tiriamųjų grupių \*\*\*\*\*. Reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta, papildomas toksiškumas skiriant nivolumabo – 5-FU – cisplatinos derinį yra priimtinas.

Apibendrinant tiesioginio palyginimo analizėje pateiktus duomenis, geros funkcinės būklės pacientams, kuriems nustatyta metastazavusi ar nerezekutuota PD-L1 ekspresuojanti stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma, pirmos eilės gydymo – platinos ir fluoropirimidino derinio – papildymas nivolumabu užtikrina ilgesnį pacientų išgyvenamumą be reikšmingo papildomo toksiškumo ir gyvenimo kokybės pablogėjimo. Dėl šių priežasčių nivolumabo palyginamasis veiksmingumas vertinamas kaip didesnis, palyginus su įprasta klinicine praktika.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Populiaciniai duomenys KNA pagrįsti tiriamųjų, įtrauktų į klinikinį tyrimą CheckMate 648 pažengusio, neoperuotino ar recidyvuojančio stemplės PLK kohortoje, charakteristikomis, tačiau kadangi dauguma į CheckMate 648 įtrauktų tiriamųjų buvo azijiečiai, modelis buvo pritaikytas rekomenduojamam vidutiniam kūno svoriui (70 kg) ir KPP (1,8) pagal Lietuvos (Valstybinės ligonių kasos, VLK: 2014-10-13; Nr. 1K-261) duomenis. Klinikinio vertinimo duomenimis, atsižvelgiant į Europos komisijos patvirtintą nivolumabo indikaciją stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos gydymui, nivolumabo efektyvumas labiausiai priklauso nuo PD-L1 raiškos, o ne paciento geografinio regiono. Dėl šios priežasties yra laikoma, kad KNA įtraukiama populiacija (Checkmate 648 tyrimo populiacijos charakteristikos) atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas ir Lietuvos pacientus.

KNA yra atliekama nivolumabas + chemoterapija lyginant su chemoterapija (cisplatina + fluoropirimidinas). Duomenys taikomi iš tiesioginio palyginimo CheckMate 648 klinikinio tyrimo. 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 palyginamasis gydymas atitinka 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“ 116.1 punktą, nes stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymas platinos (cisplatinos) ir fluoropirimidino (5-FU/kapecitabino) deriniu yra „paraiškos vertinimo metu atitinkantis įprastą klinikinę praktiką ir pagrįstai laikomas atitinkančiu pripažintam konkrečios ligos gydymo gaires“.

Farmakoekonominėje analizėje \*\*\*\*\* išgyvenamumo (angl. \*\*\*\*\* model) \*\*\*\*\* sveikatos būklių modeliavimas. Pareiškėjo taikoma \*\*\*\*\* sveikatos būklių modelis yra plačiai taikomas sveikatos technologijų vertinimo praktikoje onkologinių ligų KNA modeliavimui ir yra tinkamas ir priimtinas.

FEA paciento lygmens klinikiniai duomenys įtraukti iš tiesioginio palyginimo CheckMate 648 klinikinio tyrimo, kuriame buvo vertinamas nivolumabo kartu su platinos (oksaliplatinos) ir fluoropirimidino (5-FU) vaistinėmis preparatais arba ipilimumabu efektyvumas ir saugumas gydant vietiškai išplitusią nerezekutuotą ar metastazavusią stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomą, lyginant

cisplatinos ir 5-FU deriniu. Laikoma, kad Lietuvos klinicinei praktikai aktualus Checkmate 648 tyrimo Nivolumabas +Chemo ir Chemo grupių palyginamasis efektyvumas ir N+I grupės duomenys suteikia papildoma informaciją, kadangi nivolumabas šiai indikacijai Lietuvoje nėra kompensuojamas.

Klinikiniai įrodymai, naudojami ekonominio vertinimo dalyje, atitinka klinikiniai daliai pateiktus šaltinius: vertinta, kad palyginamasis efektyvumas yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

Modelyje taikoma \*\*\*\*\* laiko perspektyva, besitęsianti po klinikinio tyrimo CheckMate 648 stebėsenos pabaigos. Duomenys ekstrapoliuojami \*\*\* m. laiko perspektyvoje (\*\*\*\*\* perspektyva). Pareiškėjo klinikinių duomenų ekstrapoliacijai taikomą modeliavimą Tarnyba laiko tinkamu. Svarbu, tai kad, Pareiškėjas nepateikia \*\*\*8 duomenų, kurie būtų \*\*\*\*\* laikotarpio nei pagrindinis klinikinis tyrimas vertinant analizuojamą populiaciją, todėl \*\*\*\*\* ilgalaikių klinikinių rezultatų validavimas išorės duomenimis \*\*\*\*\* . Tarnyba atkreipia dėmesį į ..... (nivolumabo paraiškos tai pačiai indikacijai) vertinimo praktiką, kurioje .....klinikiniai duomenys taip pat ..... išorės literatūros duomenimis. Tarnyba vertina, kad nivolumabo klinikinių duomenų \*\*\*\*\* (CheckMate 648) lemia patikimesnę duomenų ekstrapoliaciją, tačiau vertinant trumpuoju laikotarpiu. Vertinant \*\*\*\* laikotarpiu, klinikinių duomenų prognozės \*\*\*\*\* , Pareiškėjas kreipiasi papildomai į Patariamąją Tarybą siekiant prognozuoti tikėtinas IBLP ir BI baigtis \*\*\*\* laikotarpiu (\*\*\* ir \*\*\* m.). Tarnyba sutinka, kad Pareiškėjo taikomas modeliavimas ilguoju laikotarpiu tinkamas, kadangi kriterijai, kuriais vadovaujantis parenkamas modeliavimas yra plačiai taikomi STV procese. Įprastinėje atvejo analizėje parenkamas duomenų modeliavimas rodantis didžiausią atitiktį numatytiems kriterijams.

Tarnyba sutinka, kad laiko iki gydymo nutraukimo metodas yra tinkamiausias gydymo trukmės duomenų vertinimui. Kadangi nivolumabas skiriamas daugiausia iki \*\*\* mėnesių trukmės, o dauguma pacientų, gydytų chemoterapija, buvo progresavę iki stebėsenos pabaigos (pagal 20\*\* m. birželio duomenų pjūvis), gydymui specifiniai Kaplan–Meier duomenys laikomi brandžiais ir tinkamiausiu šaltiniu kaštams vertinti.

Sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. Health related quality of life, HRQoL), kuri buvo įvertinta klinikiniam tyrimui CheckMate 648, naudojant EuroQoL EQ-5D-3L klausimyną. Bazinių atvejų analizei tiriamiesiems pacientams taikomas pasaulinis EQ-5D vertinimo algoritmas (angl. global EQ-5D algorithm). Tarnyba sutinka su Pareiškėjo taikomais gyvenimo kokybės įverčiais (pagal pagrindinį klinikinį tyrimą ir nespacificiskus gydymui (kadangi nėra stebimi statistiškai reikšmingi skirtumai tarp gyvenimo kokybės priklausomai nuo taikomo gydymo).

Pareiškėjas KNA įtraukia vaistinių preparatų įsigijimo, skyrimo ir stebėsenos, gydymo (sveikatos būklių), nepageidaujamo poveikio ir gyvenimo pabaigos kaštus. Tarnyba vertina, kad kaštai ekonominėje analizėje apskaičiuoti ir įtraukti tinkamai. Atnaujinami ASPP įkainiai (įskaitant DRG) ir vaistinių preparatų kainos pagal 2025 m. II pusb. kainyno duomenimis. Taikoma bazinė nivolumabo kaina pagal 2025 m. kainyną.

### Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	***** Eur.
Papildomi gyvenimo metai (LY)	*****

Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	*****
ICER už LY	*****
ICER už QALY	*****
Referentinė kaštų naudingumo vertė	***** Eur.

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.

Ekonominės analizės rezultatais, Opdivo lyginant su įprastiniu gydymu sveikatai sukuriama papildoma nauda (inkrementiniai QALYS – \*\*\*\*\*), o gydymo Opdivo kaštai yra \*\*\*\*\* Eur. didesni nei standartinio šiuo metu Lietuvoje taikomo gydymo. Apskaičiuotas ICER – \*\*\*\*\* Eur./QALY neviršija \*\*\*\*\* ligos naštai taikomos referencinės kaštų naudingumo vertės.

#### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 6. IŠVADA

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<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 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 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 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 30<sup>1</sup>.1. kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas arba Aprašo 29.1.2 ir 29.2.2 papunkčiuose numatytas sąlygas, teikiama rekomendacija *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant ar netaikant PGS.

### **Terapinės indikacijos**

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

OPDIVO derinys su sudėtine chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu yra skirtas suaugusių pacientų neoperuotos, išplitusios, atsinaujinusios ar metastazavusios stemplės plokščiakūstelinės karcinomos, kurios ląstelių PD-L1 raiška yra  $\geq 1\%$ , pirmaeiliam gydymui.

TLK-10 AM kodas: C15

### **Skyrimo sąlygos**

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

### Siūlomos skyrimo sąlygos

Skiriamas derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos preparatų ir fluoropirimidinu, skirta metastazavusios ar nerezekuotos stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos pirmaeiliam gydymui geros funkcinės būklės (ECOG 0 ar 1) suaugusiesiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir PD-L1 raiška yra  $\geq 1\%$ . Gydymas tęsiamas iki nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, ligos progresavimo arba planuoto gydymo užbaigimo.