

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**

**Scemblix 20 mg plėvele dengtos tabletės
Scemblix 40 mg plėvele dengtos tabletės**

**Asciminibas
STV-215**

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
1.2	Registracijos data	2022 m. rugpjūčio 26 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 Click here to enter a date.
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	Scemblix skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija (Ph+ LML-LF) bei kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas dviem ar daugiau tirozinkinazės inhibitorių.

		TLK-10-AM kodas: C92.1.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Scemblix skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija (Ph+ LML LF) bei kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas dviem ar daugiau tirozinkinazės inhibitorių ir kai pacientams dėl pašalinių reiškinių ar gretutinių ligų profilio Dasatinibum skyrimas yra negalimas.
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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. rugpjūčio 3 d.	NICE rekomenduoja asciminibą vartoti kaip alternatyvą lėtinės fazės Filadelfijos chromosomai teigiamai lėtinei mieloidinei leukemijai be T315I mutacijos gydyti po 2 ar daugiau tirozino kinazės inhibitorių. Rekomenduojama tik tuo atveju, jei įmonė tiekia asciminibą pagal komercinį susitarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. spalio 02 d.	CADTH rekomenduoja, kad Scemblix būtų kompensuojamas pagal viešuosius vaistų planus Philadelphia chromosomų teigiamos lėtinės mieloidinės leukemijos (Ph+ LML) gydymui, jei tenkinamos tam tikros sąlygos: Scemblix turėtų būti kompensuojamas sumažinus Scemblix kainą.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. lapkričio mėn.	NCPE patvirtino Scemblix kompensavimą Philadelphia chromosomų teigiamos lėtinės mieloidinės leukemijos (Ph+ LML) gydymui lėtinėje fazėje, kai prieš tai buvo skirti du ir daugiau tirozino kinazės inhibitorių.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Lėtinė mieloleukemija (LML) yra lėtai progresuojanti kraujo ir kaulų čiulpų liga, kuri paprastai pasireiškia vyresniame amžiuje ir labai retai pasireiškia vaikams. LML prasideda nuo kamieninių

ląstelių pokyčių. LML sergantiems pacientams nustatoma vadinamoji Filadelfijos chromosoma, kuri susidaro tuomet, kai susikeičia 9-osios ir 22-osios chromosomų dalys. Filadelfijos chromosomoje esantis *BCR::ABL* genas koduoja baltymą tirozinkinazę, kuris kontroliuoja kamieninių ląstelių vartimą baltaisiais kraujo kūneliais (granulocitais ar blastais). Sveiko žmogaus organizme kraujo ląstelių dalijimasis yra kontroliuojamas. Sergant LML ši funkcija sutrinka.

Filadelfijos chromosoma yra aptinkama 90 proc. LML pacientų. LML sudaro apie 15 proc. visų leukemijų. Lietuvoje 2000 ir 2013 metų laikotarpyje buvo 601 naujai diagnozuotas ligos atvejis, kurie buvo užregistruoti HESS registre, tai sudarė 1,28 atvejo 100 000 gyventojų, vidutinis pacientų amžius diagnozuojant ligą buvo 62 metai. Lyginant 2000-2004 metų ir 2010-2013 metų laikotarpius Lietuvoje mirtingumas nuo LML sumažėjo vidutiniškai nuo 0,82 mirčių 100 000 gyventojų iki 0,69 mirčių 100 000 gyventojų. 2000-2004 metų laikotarpiu gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (TKI) gavo 1,5 proc. pacientų, o 2010-2013 metų laikotarpiu – jau 69,1 proc. pacientų. Galima teigti, kad didėjant TKI prieinamumui – sumažėjo LML pacientų mirštamumas. 2015 metais apibendrinus 20 Europos šalių duomenis buvo nustatytas 0,99 atvejų 100 000 gyventojų ligos dažnis, vidutinis pacientų amžius diagnozuojant ligą buvo 55 metai. Diagnozuojant ligą 94,3 proc. pacientų buvo nustatyta lėtinė ligos stadija, 3,5 proc. pacientų – akceleracijos stadija, 2,2 proc. blastinės krizės stadija.

Norint diagnozuoti LML, atliekami trys svarbiausi sudėtingi veninio kraujo ir kaulų čiulpų tyrimai, naudojami ne tik ligos diagnozei, bet gydymo efektyvumui įvertinti bei padedantys pasiekti gydymo tikslus. Trys pagrindiniai tyrimai, kuriuos gydytojas hematologas turi atlikti: Bendras kraujo tyrimas, Citogenetinis tyrimas, atliekamas FISH testas, kuriuo Filadelfijos chromosoma nustatoma periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose ir RQ-PCR tyrimas (nustatomi visi vėžį sukeliančio pakitusio *BCR::ABL* geno variantai).

2017 m. Europos medicinos onkologų draugija (angl. European Society of Medical Oncology; ESMO) išleido LML diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Jose nurodytas TKI eiliškumas. Tiesa, reikia paminėti, kad rekomendacijos yra senesnės nei asciminibo tyrimai, todėl rekomendacijose jis nėra nurodomas. Pacientai Lietuvoje yra gydomi šiais TKI grupės vaistais: imanitibu, nilotinibu, dazatinibu, bozutinibu. Visi šie vaistai slopina ligos sukėlėją – *BCR::ABL* sulietinį baltymą, atsiradusį dėl Filadelfijos chromosomos mutacijos.

Palyginamasis gydymas atitinka 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“ 116.1 punktą, nes bozutinibas „*paraiškos vertinimo metu atitinkantis įprastą klinikinę praktiką ir pagrįstai laikomas atitinkančiu pripažintam konkrečios ligos gydymo gaires*“. Vertinant, kad dazatinibas yra šiuo metu skiriamas kaip trečios eilės gydymas pacientams, kuriems liga yra atspari pirmaeiliam ir antraeiliam gydymui tirozinkinazės inhibitoriais (Imatinibum, Nilotinibum), ir pareiškėjo pasiūlytas skyrimo sąlygas – **skiriamas pacientams, kuriems liga yra atspari pirmaeiliam ir antraeiliam gydymui tirozinkinazės inhibitoriais (imatinibu, nilotinibu) gydyti ir kai pacientams dėl šalutinių reiškinių ar gretutinių ligų profilio dazatinibo skyrimas yra negalimas** – Tarnyba laiko, kad tinkamas palyginamasis gydymas yra bozutinibas, kuris gali būti skiriamas kaip trečios eilės gydymas, pacientams, kuriems liga yra atspari pirmaeiliam ir antraeiliam gydymui tirozinkinazės inhibitoriais (Imatinibum, Nilotinibum) gydyti ir kai pacientams dėl pašalinių reiškinių ar gretutinių ligų profilio dazatinibo skyrimas yra negalimas (Paveikslas 2).

Tiesioginis palyginimas

ASCEMBL – atsiktiktinių imčių, daugiacentris, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas

III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama mieloidine leukemija (Ph+ LML-LF) sergantys pacientai, kuriems anksčiau skirtas gydymas dviem ar daugiau TKI buvo neveiksmingas arba kurie netoleravo šio gydymo. Pacientų, dalyvavusių tyrime, populiacija (angl. intention to treat, ITT) atitinka Pareiškėjo siūlomą kompensuoti indikaciją ir skyrimo sąlygas Lietuvoje.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo MMR (angl. major molecular response; MMR) rodmens dažnis po 24 savaičių ir antrinė esminė vertinamoji baigtis buvo MMR rodmens dažnis po 96 savaičių. MMR apibrėžiamas kaip BCR::ABL1 TS (pagal Tarptautinę skalę, TS) santykis $\leq 0,1$ proc.

Tyrimo **pirminės baigties** rezultatai rodo statistiškai reikšmingą pirminės vertinamosios baigties – MMR dažnio – pagerėjimą 24 savaitę vartojant asciminibą, palyginti su bozutinibu pacientams, sergantiems LML. MMR dažnis 24 savaitę buvo 25,5 proc. vartojant asciminibą, o vartojant bozutinibą – 13,2 proc., o tai atitiko pagrindinį tyrimo tikslą. Pakoregavus pagal pagrindinio citogenetinio atsako (angl. . major cytogenetic response; MCyR) būklę, 24 savaitę asciminibo ir bosutinibo MMR dažnių skirtumas buvo 12,2 proc. (95 proc. pasikliautiniai intervalai [PI] 2,19–22,30; $p=0,029$; Lentelė 2).

Pogrūpių analizė parodė, kad yra tendencija, jog gydymas asciminibu yra geresnis nei gydymas bozutinibu, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas stebėtas tik pacientams, kuriems yra nustatyta McyR būklė, nesant nustatyto didelio citogenetinio atsako, gydymas statistiškai reikšmingai geresnis moterims, jaunesniems nei 65 m. pacientams, tiems, kuriems ankstesnis TKI nutrauktas dėl nepakankamo poveikio bei pacientams, kuriems jau buvo skirtas gydymas keturiomis eilėmis. BCR-ABL1 mutacijos nebuvimas lėmė geresni gydymo asciminibu atsaką.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigties analizė buvo atlikta naudojant 96 savaičių duomenis, t. y. kai visi atsitiktinės atrankos pacientai buvo gydomi 96 savaites arba buvo nutraukti anksčiau. Tyrimas pasiekė pagrindinį antrinį tikslą. Praėjus 96 savaitėms, asciminibas ir toliau buvo veiksmingesnis, palyginti su bosutinibu, kuris padidėjo, palyginti su 24 savaičių analize. MMR dažnis, pastebėtas vartojant asciminibą, du kartus viršijo bosutinibo dažnį; 37,6 proc. asciminibo grupėje, palyginti su 15,8 proc. bosutinibo grupėje, statistiškai reikšmingas skirtumas tarp dviejų gydymo būdų yra 21,7 proc. (95 proc. PI: 10,53, 32,95).

Remiantis pateiktais duomenimis daroma išvada, kad palyginamasis veiksmingumas yra didesnis lyginant su įprasta klinikiška praktika. Nors klinikiniame tyrime palyginamasis gydymas bozutinibas atitinka klinikišką praktiką Lietuvoje, Tarnyba nepritaria visiškai suvienodinti asciminibo ir bozutinibo skyrimo sąlygų dėl to, kad asciminibo palyginamasis efektyvumas buvo įrodytas pacientams, po dviejų ir daugiau TKI gydymo kursų. Pažymėtina, kad bozutinibas gali būti skiriamas pacientams, kuriems liga yra atspari tiek pirmaeiliam tiek antraeiliam gydymui. Pažymėtina, kad prieš skiriant vaistinį preparatą dazatinibą, nustatomos bcr-abl geno mutacijos. Nustatyta, kad esant V299L, T315A ir F317L/V/I/C mutacijoms yra atsparumas dazatinibui, o V299L – bozutinibui. Esant T315I mutacijoms, yra atsparumas visiems TKI, išskyrus ponatinibą (ESMO, 2023). Mutacijų nustatymas yra įprasta klinikiška praktika Lietuvoje skiriant gydymą šiems pacientams, todėl Tarnyba nerekomenduoja nurodyti skyrimo sąlygose pacientų pogrūpius pagal mutacijas.

Apibendrinant, tikėtina, skiriant Scemblix pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija (Ph+ LML LF) bei kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas dviem ar daugiau tirozinkinazės inhibitorių ir kai pacientams dėl netoleravimo ar gretutinių ligų profilio dazatinibo skyrimas yra negalimas, klinikiška nauda bus didesnė palyginus su įprasta klinikiška praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas asciminibo (Scemblix) kaštų naudingumas pacientams, sergantiems CML-CP, kurie jau buvo gydomi TKIs. Pacientų populiacija analizėje atitinka ASCEMBL tyrime nagrinėtą pacientų populiaciją. Palyginamasis gydymas analizėje yra bozutinibas, šis gydymas atitinka įprastą Lietuvos klinikinę praktiką.

Analizė grįsta tiesioginio palyginimo įrodymais iš ASCEMBL klinikinio tyrimo, tačiau pareiškėjo ilgalaikėje perspektyvoje taikytos prielaidos nėra pagrįstos. Didžiausia problema yra bendro išgyvenamumo įvertinimas analizėje. Atsižvelgiant į tai, jog ASCEMBL tyrime, kuriuo grįsta analizė, bendro išgyvenamumo duomenys buvo nebrandūs, todėl pacientų išgyvenamumas vertinamas taikant pakaitinius metodus. Modelyje pateikti 3 skirtingi metodai BI įvertinimui. Pareiškėjas pagrindinio atvejo analizėje renka metodą, kuris sugeneruoja mažiausią ICER. Tarnyba prašė Pareiškėjo paaiškinti ir pagrįsti šį savo pasirinkimą. Pareiškėjas TTD metodo pasirinkimą grindė tuo, jog šis metodas yra grįstas ASCEMBL tyrimo duomenimis. Vis dėlto, Pareiškėjas nepagrindžia TTD ir BI ryšio objektyviais duomenimis.

Dėl kitų metodų taikymo ar netaikymo – nėra duomenų pagrindžiančių ar patvirtinančių ir kitų pateiktų metodų taikymo pagrindinio atvejo analizėje, nes nė viename metode taikyta vertinamojo baigtis nėra įrodyta kaip surogatinė BI vertinamoji baigtis nagrinėjamoje populiacijoje. Todėl visi pateikti alternatyvūs metodai pasižymi neapibrėžtumu. Pabrėžiame, jog sveikatos technologijų vertinimas pats savaime yra susijęs su neapibrėžtumu, tačiau šiuo atveju, pateikti 3 skirtingi metodai, pateikia labai skirtingus rezultatus (nuo **** eur/QALY iki **** eur/QALY), todėl nė vienas iš šių metodų negali būti validuotas, pagrindžiamas kitu metodu. Tarnybos vertinimu, Pareiškėjo pagrindinio atvejo analizėje taikomas TTD metodas, kaip BI surogatinės baigties, pateikia optimistiškiausią rezultatą ir dėl šios priežasties, Tarnyba vertina, jog taip yra padidinama klaidingo teigiamo sprendimo priėmimo rizika ir BI įvertinimo neapibrėžtumas nėra valdomas. Siekiant sumažinti klaidingo teigiamo sprendimo priėmimo riziką, taip pat atvejais, kai nėra pagrįstų argumentų atitinkamų prielaidų taikymui pagrindinio atvejo analizėje, Tarnyba renka pagrindinio atvejo analizėje taikyti konservatyvesnį metodą – MMR **** mėnesiai. Laikoma, jog šis neapibrėžtumas galėtų būti suvaldytas gavus brandžių BI duomenų ar kitų papildomų klinikinių įrodymų, siekiant pagrįsti pasirinktą BI įvertinimo metodą, tačiau šiuo metu, vertinant turimus duomenis, priimamas sprendimas taikyti konservatyvų metodą.

Vertinama, jog asciminibas nėra kaštams naudingas, kai nustatyta referencinė kaštų naudingumo vertė yra **** BVP per capita (**** eur/QALY) ir reikalinga papildoma bent **** proc. nuolaida, jog asciminibas būtų kaštams naudingas, vertinant dabartiniu metu pateiktus duomenis.

Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai			
	<i>Asciminibas</i>	<i>Bosutinibas</i>	<i>Skirtumas</i>
Ligos valdymo kaštai	****	****	****
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	****	****	****
Sekančių eilių gydymas	****	****	****
Nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštai	****	****	****

SCT kaštai	****	****	****
Vaistų administravimo ir stebėsenos kaštai	****	****	****
Terminalinės priežiūros kaštai	****	****	****
Viso:	****	****	****
Papildomi gyvenimo metai (LY)			
<i>Asciminibas</i>	****		Skirtumas****
<i>Bosutinibas</i>	****		
Kokybiški gyvenimo metai (QALY)			
<i>Asciminibas</i>	****		Skirtumas: ****
<i>Bosutinibas</i>	****		
Rezultatai			
		ICER už LY	**** <i>eur/LY</i>
		ICER už QALY	**** <i>eur/QALY</i>
		Referencinė kaštų naudingumo vertė	**** <i>eur/QALY</i>

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 type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" 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"/> Vykdamas Aprašo <17 ³ .1><17 ³ .2><17 ³ .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

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 30¹.4. rekomenduojama **nekompensuoti** vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant arba netaikant PGS, išskyrus Aprašo 30¹.2 papunktyje nurodytu atveju, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.2.3 papunktyje numatytą sąlygą.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Scemblix skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija (Ph+ LML-LF) bei kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas dviem ar daugiau tirozinkinazės inhibitorių.

Skyrimo sąlygos¹

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Skirtas suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija (Ph+ LML LF) bei kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas dviem ar daugiau tirozinkinazės inhibitorių ir kai dėl nepageidaujamo poveikio ar gretutinių ligų dasatinibo skyrimas yra negalimas.

¹ Taikytina jei būtų priimtas sprendimas kompensuoti vaistinę preparatą teikiamos terapinės indikacijos