

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 2025 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Alecensa 150mg kietosios kapsulės

Alektinibas

STV-216

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas/ pareiškėjo atstovas	„Roche Lietuva”
1.2	Vaistinio preparato registracijos data	16 Vasaris, 2017 metai
1.3	Vaistinio preparato registracijos teisinis pagrindas (Direktyvos 2001/83/EB str.)	<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) <input type="checkbox"/> 10.4 str. (panašus biologinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date. Nr.
1.5	Ar atliktas bendras klinikinis vertinimas (Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2021/2282)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date.
1.6	Teikiama kompensuoti terapinė indikacija Kodas pagal TLK-10 AM	Alecensa monoterapija skiriama suaugusiesiems sergantiems nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika, kai

		nustatytas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) teigiamas navikas. TLK-10 AM C33 Trachėjos piktybinis navikas C34 Broncho ir plaučio piktybinis navikas
1.7	Teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.8	Ekonominė analizė	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Neteikiama

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra dažniausia mirties nuo vėžio priežastis. Ankstyvas plaučių vėžys dažnai neturi jokių simptomų. Plaučių vėžio simptomai dažnai būna nespecifinės kvėpavimo problemos – kosulys, dusulys ar krūtinės skausmas. Plaučių vėžio morfologinė diagnostika grindžiama 2021 metų PSO patvirtinta plaučių navikų klasifikacija. Klinikinėje praktikoje atsižvelgiant į plaučių vėžio biologiją, prognozę ir gydymo taktiką plaučių piktybiniai navikai klasifikuojami į nesmulkiųjų (NSLPV) ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Dažniausi NSLPV tipai yra plokščialąstelinė karcinoma, didelių ląstelių karcinoma bei adenokarcinoma.

2020 m. Europos Sąjungoje plaučių vėžys buvo naujai diagnozuotas 11,9 proc. visų naujų vėžio diagnozių ir 20,4 proc. visų mirčių dėl vėžio. GLOBOCAN duomenimis, Lietuvoje 2022 m. diagnozuota 1494 naujų plaučių vėžio atvejų, Higienos instituto duomenimis 2023 m. sirgo 4756, mirė – 1076 pacientai. Vienam trečdaliui ligonių nustatomas neišplitęs NSLPV. Pusei iš jų potencialiai galimas radikalus chirurginis gydymas ir adjuvantinis gydymas. Anaplastinės limfomos kinazės geno translokacijas ALK mutacijos navike nustatomas tik 5 proc., ligonių.

Didelio atkryčio rizikos kriterijai nurodyti alektinibo preparatų charakteristikų santraukoje, remiasi Amerikos jungtiniu vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer*, toliau – AJCC) ir Tarptautinio susiviejimo dėl vėžio kontrolės (angl. *International Union for Cancer Control*, toliau - UICC) TNM klasifikacijos 7 leidimu (2010 m.), kuriame navikai kurių dydis 4-5 cm. ir nenustatyta limfmazgių įtraukimo bei metastazių pagal TNM buvo klasifikuojami kaip T2bN0M0 ir priskiriami IB stadijai. Šiuo metu klinikinėje praktikoje vadovaujamosi 8 leidimu (2017 m.), kuriame minėtų charakteristikų navikai priskiriami IIA stadijai, o IB stadijai priskiriami navikai, kurių dydis yra 3-4 cm, nesant limfmazgių įtraukimo bei metastazių (T2aN0M0).

LR SAM įsakyme „Dėl ligų ir sveikatos būklių, kurioms esant atliekami privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis apmokami naviko genetikos tyrimai, sąrašų ir minimalių šių tyrimų skyrimo ir atlikimo reikalavimų aprašo patvirtinimo“ (Nr. V-1058), nurodoma, jog kai pacientui įtariamos arba patvirtintos ligos, kurių kodas pagal TLK-10-AM C00–C80, diagnostikos ir (ar) gydymo taktikai parinkti atliekamas įvairių genų ištyrimas, tame tarpe – ALK (20-29 egzonai), EGFR (18-21 egzonai).

I-IIIa stadijos NSLPV atveju standartiškai skiriamas chirurginis gydymas ir adjuvantinė (jei operacija radikali) chemoterapija. Ligoniams, po radikaliios nesmulkių ląstelių naviko rezekcijos, IB–IIIa stadijos atveju skiriama adjuvantinė chemoterapija platinos preparatų pagrindu.

Remiantis Nacionalinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, toliau - NCCN), NSLPV vėžio gydymo rekomendacijomis (2025 m., *version 3*) adjuvantinis gydymas po visiškos naviko rezekcijos (R0) rekomenduojamas esant IB ir IIA (T2b, N0), kai nustatyti didelės atkryčio rizikos požymiai bei esant IIB-IIIb stadijai. Nustačius ALK mutaciją, rekomenduojamas gydymas alektinibu, brigatinibu, ceritinibu, krizotinibu, ensartinibu, lorlatinibu.

Remiantis „Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašas“ adjuvantiniam NSLPV gydymui šiuo metu skiriami cisplatina ir etopozidas; cisplatina ir vinorelbinas, todėl šie vaistiniai preparatai laikomi tinkamu palyginamuoju gydymu, atitinkančiu įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje.

Tiesioginis palyginimas

Tiesioginio palyginimo dalyje Pareiškėjas pateikė klinikinį tyrimą ALINA - 3 fazės, atvirą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame lygintas adjuvantinio gydymo alektinibu arba chemoterapijos

pagrindu efektyvumas, po radikalaus chirurginio IB, II arba IIIA st. ALK teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio radikalaus operacinio gydymo.

Į ALINA pacientų populiaciją buvo įtraukiami pacientai, kurių NSLPV buvo nuo Ib stadijos pagal 7 AJCC/UICC TNM klasifikacijos leidimą (t.y. naviko dydis > 4 cm). Atsižvelgiant į atnaujintą ir šiuo metu galiojančią 8 leidimo AJCC/UICC TNM klasifikaciją, šie pacientai atitinka IIa stadiją (T2bN0M0).

Klinikinio tyrimo ALINA pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo vertinta visoje pacientų ir II-IIIa st. (pagal 7 AJCC/UICC TNM klasifikacijos leidimą) pacientų populiacijose. II-IIIa stadijos pacientų populiacijoje, alektinibo vartojimas buvo siejamas su 76 proc. mažesne ligos progresavimo ar mirties rizika (t.y. IBLP), lyginant su chemoterapijos vartojimu (RS 0,24, 95 proc. PI 0,13, 0,45, $p < 0,0001$). Visoje pacientų populiacijoje, alektinibo vartojimas buvo taip pat siejamas su 76 proc. mažesne ligos progresavimo ar mirties rizika, lyginant su chemoterapijos vartojimu (RS 0,24, 95 proc. PI 0,13, 0,43, $p < 0,0001$).

Pareiškėjai nepateikė galutinių BI išgyvenamumo duomenų (antrinė vertinamoji baigtis). Atsižvelgiant į tai, jog alektinibas skirtas ankstyvos stadijos adjuvantiniam plaučių vėžio gydymui, tikėtina, jog brandūs BI duomenys nebus prieinami. Atsižvelgiant į tai, IBLP laikomas kliniškai reikšminga baigtimi atliekant klinikinį vertinimą.

Duomenų analizės metu, visoje pacientų populiacijoje 3,8 proc. (5 pacientai) alektinibo ir 14,2 proc. (18 pacientų) chemoterapijos grupėse patyrė ligos progresavimą CNS ar mirė (RS 0,22, 95 proc. PI 0,08, 0,58) (žvalgomoji baigtis). Alektinibo grupėje liga atsinaujino 11,5 proc. (15 pacientų), chemoterapijos – 38,6 proc. (49 pacientai). Alektinibo grupėje tolimosios atsinaujinusios ligos metastazės nustatytos 3,8 proc. (5 pacientai), o chemoterapijos grupėje – 21,3 proc. (27 pacientams). Dažniausios tolimųjų metastazių sritys buvo smegenyse (alektinibo grupėje 3,1 proc. (4 pacientai), chemoterapijos – 11 proc. (14 pacientų)), kauluose (atitinkamai 0,8 proc. (1 pacientas) ir 6,3 proc. (8 pacientai)) bei antinksčiuose (0 ir 2,4 proc. (3 pacientai)) (ligos atsinaujinimas – žvalgomoji baigtis).

Apibendrinus gyvenimo kokybės klausimyno SF-36v2 rezultatus, 12 tyrimo savaitę daugiau pacientų vartojusių alektinibą patyrė būklės įvairiose srityse pagerėjimą, arba būklė kito nežymiai, o vartojusių chemoterapiją – būklės pablogėjimą. Pacientai vartoję alektinibą 12 savaitę patyrė reikšmingą kūno skausmo sumažėjimą, psichinės ir funkcionavimo fizinėse bei socialinėse rolėse, gyvybingumo pagerėjimą. Dėl skirtingų vartojimo režimų, tolimesnis sulyginamų laiko taškų klausimynų pokytis nepateiktas, tačiau ilgesniu stebėjimo laikotarpiu 96 gydymo alektinibu savaitę ir 7 stebėjimo (angl. follow-up) savaitę chemoterapijos grupėje nei vienoje klausimyno srityje nebuvo nustatytas būklės pablogėjimas.

Remiantis klinikinio tyrimo ALINA saugumo duomenimis, skiriant alektinibą adjuvantiniam gydymui, tikėtinas dažnesnis lengvų ir sunkių NR pasireiškimas nei gydant chemoterapija platinos pagrindu. NR pasireiškiantys vartojant alektinibą gali lemti preparato dozės modifikaciją ar jos atidėjimą, tačiau nėra siejami su dažnesniu vartojimo nutraukimu, lyginant su chemoterapija. Dažniausi bet kokio laipsnio NR siejami su alektinibu yra kreatinkinazės koncentracijos kraujyje padidėjimas, vidurių užkietėjimas, kepenų fermentų, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, dažniausiai nustatyti sunkūs NR buvo infekciniai susirgimai.

Tarnyba atkreipia dėmesį, jog indikacijoje (Alecensa monoterapija skiriama suaugusiesiems sergantiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu adjuvantiniam gydymui po radikalaus naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika, kai nustatytas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) teigiamas navikas), tiek pagrindiniame ir vieninteliame pateiktame tyrime ALINA sergantieji pirminiais trachėjos navikais nebuvo įtraukti. Dėl šios priežasties palyginamasis veiksmingumas laikomas

įrodytas pacientams, sergantiems nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika, kai nustatytas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) teigiamas navikas pagal TLK-10 AM: C34.

Apibendrinant ALINA tyrimo rezultatus, tiek II-III A st. pacientų populiacijoje tiek visoje pacientų populiacijoje (IB-III A st., ITT populiacija) nustatytas alektinibo pranašumas prieš chemoterapiją tiek ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties atžvilgiu (76 proc. rizikos sumažėjimas). Bendro išgyvenamumo duomenys (antrinė vertinamoji baigtis) analizės metu buvo nebrandūs. Remiantis žvalgomųjų baigčių rezultatais visoje pacientų populiacijoje, alektinibas 78 proc. sumažino ligos progresavimo CNS ar mirties riziką lyginant su chemoterapija.

Remiantis palyginamojo veiksmingumo rezultatais pacientams, sergantiems nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu po radiklios naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika ir kai nustatytas anaplazinės limfomos kinazės teigiamas navikas, adjuvantinis gydymas alektinibo monoterapija vertinamas kaip sukuriantis didesnę naudą nei įprasta klinikinė praktika Lietuvoje.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizė atliekama siekiant įvertinti adjuvantinio alektinibo kaštų naudingumą pacientams, sergantiems nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu po radiklios naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika, kai nustatytas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) teigiamas navikas. Pacientų populiacija atitinka ALINA klinikinio tyrimo pacientų populiaciją. Adjuvantinėje fazėje pacientai gavo 24 ciklus adjuvantinio alektinibo. Palyginamasis gydymas analizėje yra geriausias prieinamas gydymas GPG. Palyginamojo gydymo grupėje adjuvante skiriama chemoterapija platinos pagrindu.

Pareiškėjas naudoja pusiau Markovo kohortos modelį. Markovo modelyje taikomos aštuonios sveikatos būsenos: Ligos nebuvimo (*disease-free survival, IBLP*), nemetastazavusio atkryčio – gydomas / negydomas, metastazavusio atkryčio (pirmoji gydymo eilė) – gydomas / negydomas, metastazavusio atkryčio (antroji gydymo eilė) – gydomas / negydomas, bei mirtis. Išgyvenamumo be ligos progresavimo apskaičiavimui, Pareiškėjas naudojosi ALINA klinikinio tyrimo išgyvenamumo duomenimis. Kadangi ALINA klinikinis tyrimas rinko informacija tik apie pacientų būklę iki jų progresijos, Pareiškėjas atliko sisteminę literatūros apžvalgą, kad modeliuoti perėjimus iš ligos nebuvimo būsenos (IBLP) į nemetastazinį atkrytį, metastazinį atkrytį (pirmos bei antros eilės gydymus), bei mirtį. Nors Pareiškėjas identifikavo tinkamiausias perėjimų ekstrapoliacijas, pagal AIC bei BIC kriterijus, nemetastazinėje, bei metastazinėje ligos būklėje visoms progresijos tikimybėms taikoma eksponentinė kreivė. Pareiškėjo pateiktame modelyje keičiant nemetastazavusio bei metastazavusio atkryčio išgyvenamumo įvestis, modelio rezultatas nesikeičia, dėl to Tarnyba laiko išgyvenamumo duomenis analizės neapibrėžtumu. Kadangi Pareiškėjas taiko eksponentinį modelį išgyvenamumo ekstrapoliacijai po pirminės progresijos bei visoms gydymo šakoms, šis neapibrėžtumas yra laikomas priimtinu.

Tarnyba atnaujino Pareiškėjo prielaidas bei pateiktus duomenis. Atnaujinimai apima kelias esmines prielaidas: iš palaikomojo adjuvantinio gydymo pašalintas pemetreksedas, nes jis nėra kompensuojamas šiai indikacijai. Taip pat palyginamojo gydymo šakoje taikomas cisplatinos/karboplatinės derinys su vinorelbinu arba etopozidu. Bazinėje analizėje Tarnyba netaiko „pasveikimo“ prielaidos, kadangi nėra pagrįstų įrodymų jai taikyti. „Pasveikimo“ prielaida yra vertinama tik scenarijaus analizėje. Bazinėje analizėje gydymo efekto mažėjimas yra taikomas po 54

mėnesių, o po 120 mėnesių – taikoma gydymo efekto pabaiga. Taip pat Tarnyba atnaujino gyvenimo kokybės įverčius, remdamasi literatūra ir klinikinių ekspertų nuomone, bei atnaujino analizėje naudojamus kaštus pagal naujausią informaciją, įskaitant nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštus, apskaičiuotus pagal DRG metodologiją.

Atlikus analizės rezultato perskaičiavimą, nustatyta, jog alektinibas yra kaštams naudingas, o referencinė kaštų naudingumo vertė nėra viršijama nei pagrindinio atvejo scenarijuje, nei scenarijų ar jautrumo analizėse. Nors rastas analizės neapibrėžtumas, bazinė bei vienpusės jautrumo analizės parodė, kad referencinė kaštų naudingumo riba nėra viršijama, todėl laikoma, jog adjuvantinis alektinibas gali būti pripažintas kaštams naudingų gydymo pasirinkimu.

3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	****
Papildomi gyvenimo metai (LY)	2,447
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	2,054
ICER už LY	
ICER už QALY	
Referencinė kaštų naudingumo vertė	Eur/QALY

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 nepateikta.

5. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

6. IŠVADOS

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
Kaštų naudingumas	

<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant 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"/> 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 30¹.1. rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas.

4.3 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

Terapinės indikacijos

Alecensa monoterapija skiriama suaugusiesiems sergantiems nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika, kai nustatytas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) teigiamas navikas.

TLK 10 AM kodas: C34.

Siūlomos skyrimo sąlygos

Skiriamas kaip monoterapija anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamo NSLPV adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos, kai yra didelė ligos atkryčio rizika. Gydymo trukmė ne ilgesnė nei 24 mėn.
