

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**

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Tislelizumabas

STV-222

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	BeiGene Switzerland GmbH
1.2	Registracijos data	2023-09-15
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<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	Tevimbra, kartu su chemoterapija platinos ir fluoropirimidino pagrindu, skirtas suaugusių pacientų, sergančių HER-2 neigiama vietiškai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma, kurios navikai turi PD-L1 išraišką, kai naviko srities teigiamumo (angl. <i>tumour area positivity</i> , TAP) įvertis yra ≥ 5 %, pirmos eilės gydymui. TLK-10 AM C16

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas	<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 Click here to enter a date.	–	
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 checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	–	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Skrandžio ir gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma išsivysto iš užsitęsusio epitelio uždegimo proceso, kuris progresuoja į metaplaziją, displaziją ir galiausiai piktybinį naviką. Nors pasaulyje skrandžio adenokarcinoma nustatoma dažniau nei GEJ navikai, pastarųjų dažnis didėja, ypač išsivysčiusiose šalyse. Skrandžio vėžys vis dar išlieka penkta dažniausia onkologinė liga ir pagrindinė mirčių priežastis. Lietuvoje sergamumas išlieka vienas didžiausių ES, o vyrų sergamumas daugiau nei du kartus viršija moterų. Dauguma pacientų diagnozuojami vėlyvose ligos stadijose dėl neryškių pradinių simptomų, todėl dažniausiai taikomas sisteminis paliatyvus gydymas.

Lietuvoje gydant pacientus sergančius GEJ ir skrandžio vėžiu dažniausiai skiriamas oksaliplatinos ir kapecitabino derinys (skrandžio adenokarcinoma bei GEJ adenokarcinoma – po *** proc.). Kiti rečiau skiriami deriniai yra oksaliplatina ir 5-FU (skiriamas *** proc. skrandžio adenokarcinomos bei GEJ adenokarcinomos atvejų), ciplatina ir kapecitabinas (skiriamas *** proc. skrandžio adenokarcinomos bei GEJ adenokarcinomos atvejų), cisplatina ir 5-FU (< *** proc. skrandžio adenokarcinomos atvejų).

Pagal paskutines ESMO ir NCCN rekomendacijas, pirmos eilės gydymui pacientams, kurių navikai ekspresuoja PD-L1, siūlomi deriniai su imuninės kontrolės inhibitoriais. Tislelizumabas taip pat įtrauktas į rekomendacijas kaip galimas pasirinkimas, ypač pacientams, kurių PD-L1 TAP rodmuo yra \geq *** %. 2025 m. ESMO papildomose gairėse šis derinys pripažintas tinkamu pirmos eilės gydymui esant išplitusiai stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma.

Palyginamasis gydymas atitinkantis 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“ patvirtintų „Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių“ 116.1 papunktį yra laikomas S/GEJ pirmos eilės gydymas platinos ir fluoropirimidino deriniu.

Atsižvelgiant į tislelizumabo registruotas terapines indikacijas, jis turi būti skiriamas kartu su chemoterapija platinos ir fluoropirimidino pagrindu, suaugusiems pacientams, sergantiems HER-2 neigiama vietiškai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia **skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma**, su PD-L1 raiška, kai naviko srities teigiamumo (angl. *tumour area positivity*, TAP) įvertis yra \geq *** %, pirmos eilės gydymui. Todėl palyginamasis gydymas - fluoropirimidino, oksaliplatinos ar cisplatinos ir pembrolizumabo derinys – laikomas tinkamu, pacientams, kuriems nustatyta **gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma**. Šių derinių palyginamasis efektyvumas vertinamas netiesioginėje analizėje.

Tiesioginis palyginimas

RATIONALE-305 yra tarptautinis, III fazės, randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas tislelizumabo kartu su platinos ir fluoropirimidino pagrindu sudaryta chemoterapija veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia skrandžio ar gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma, kaip pirmos eilės gydymo galimybė.

Į tyrimą buvo įtraukti *** metų pacientai, kuriems diagnozuota pažengusi S/GEJ adenokarcinoma ir kurie nebuvo gydyti sisteminiu gydymu pažengusiai ligai. Pažymėtina, kad bendroje pacientų populiacijoje *** proc. pacientų buvo nustatyta skrandžio adenokarcinoma ir *** proc. stemplės jungties adenokarcinoma. Įtraukimo kriterijus atitiko pacientai su ECOG būkle *** ir bent viena išmatuojama arba neišmatuojama liga pagal RECIST 1.1. PD-L1 naviko išraiška vertinta

TAP (angl. *tumour area positivity*) įverčiu. Iš viso *** pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti (***) gauti tislelizumabą (** mg kas *** sav.) arba placebo, kartu su vienu iš dviejų chemoterapijos režimų: oksaliplatina + kapecitabinas arba cisplatina + 5-FU. Gydytas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba klinikinio sprendimo nutraukti gydymą. Tislelizumabo vartojimas galėjo būti tęsiamas ir ilgiau nei *** mėn., jei buvo stebima klinikinė nauda.

Tislelizumabo derinys su chemoterapija parodė statistiškai reikšmingą bendro išgyvenamumo (BI) pagerėjimą, lyginant su placebo ir chemoterapijos grupe, pacientams, kurių PD-L1 TAP *** %. Tarpinėje analizėje nustatyta, kad vidutinė BI trukmė tislelizumabo grupėje siekė *** mėn. (** % PI: **), palyginti su *** mėn. (** % PI: **) placebo grupėje; stratifikuotas rizikos santykis (RS) – *** (** % PI: **), $p = **$. Po papildomų *** mėnesių stebėjimo, galutinėje analizėje BI tislelizumabo grupėje buvo *** mėn. (** % PI: **), placebo grupėje – *** mėn. (** % PI: **), o RS – *** (** % PI: **). Gydytojų nauda išliko visose iš anksto numatytose pogrupiuose, ypač Azijos regiono pacientams (BI – *** mėn. vs. *** mėn.; RS – **).

Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) taip pat buvo reikšmingai geresnis tislelizumabo grupėje – vidutinė trukmė siekė *** mėn. (** % PI: **), palyginti su *** mėn. (** % PI: **) placebo grupėje; RS – *** (** % PI: **), $p < **$. Objektyvaus atsako dažnis buvo *** % (** % PI: **) tislelizumabo ir *** % (** % PI: **) placebo grupėje, o vidutinė atsako trukmė – atitinkamai *** mėn. (** % PI: **) ir *** mėn. (** % PI: **). Ligos kontrolės dažnis siekė *** % vs. *** %, o klinikinės naudos dažnis – *** % vs. *** %, palyginant tislelizumabo ir placebo grupes.

Gyvenimo kokybės vertinimai, atlikti naudojant EORTC QLQ-C30 ir QLQ-STO22 klausimynus, atskleidė reikšmingus pagerėjimus tislelizumabo grupėje. Nuo pradinės vertės iki *** gydymo ciklo pagerėjo bendrosios sveikatos būklės ir gyvenimo kokybės skalė (vidutinis pokytis +***; ** % PI: **), fizinė funkcija (+***; ** % PI: **), sumažėjo nuovargis (–***; ** % PI: –*** iki –**) ir skrandžio vėžiui būdingi simptomai (–***; ** % PI: –*** iki –***). Be to, gyvenimo kokybės pablogėjimo rizika buvo mažesnė visose pagrindinėse srityse: GHS/QoL (RS **), fizinė funkcija (RS \geq ***), skausmas (RS **) ir viršutinio virškinamojo trakto simptomai (RS **).

Palyginamojo saugumo duomenys parodė, kad su gydymui susiję nepageidaujami reiškiniai pasireiškė *** % pacientų tislelizumabo grupėje ir *** % placebo grupėje. *** ar didesnio laipsnio nepageidaujami reiškiniai dažniausiai buvo neutrofilų kiekio sumažėjimas (** % abiejose grupėse), trombocitopenija (** %), neutropenija (** %) ir anemija (** % vs. ** %). Sunkūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pasireiškė *** % tislelizumabo grupės ir *** % placebo grupės pacientų. Dėl nepageidaujamų reiškinų gydymas buvo nutrauktas atitinkamai *** % ir *** % pacientų, o vaisto dozės keistos *** % atvejų. Mirtini reiškiniai, susiję su gydymu, fiksuoti *** (** %) pacientams tislelizumabo grupėje ir *** (<*** %) placebo grupėje. Imuninės kilmės nepageidaujami reiškiniai pasireiškė *** % pacientų tislelizumabo ir *** % placebo grupėse; atitinkamai *** % ir *** % pacientų patyrė *** ar aukštesnio laipsnio tokių reiškinų.

Netiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktą netiesioginio palyginimo analizę, į kurią įtraukti III fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo tiriamos skirtingos imunoterapijos gydant HER-2 neigiama vietiškai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma. Pareiškėjas pateikė išskirtos tislelizumabo (RATIONALE-305) ir pembrolizumabo (KEYNOTE-859) tinklinės meta-analizės (angl. *network*

meta-analysis) rezultatus.

Vertinant BI bendroje pacientų populiacijoje tislelizumabo palyginimas su pembrolizumabu neparodė jokio skirtumo pagal RS = *** (***) % PI: ***), panašūs rezultatai buvo PD-1/PD-L1 \geq *** % pogrupyje.

Vertinant IBLP duomenis, skirtumo tarp tislelizumabo ir pembrolizumabo nebuvo nustatyta. Šansų santykis buvo *** (***) % PI: ***), nerodantis reikšmingo skirtumo tarp šių gydymo režimų efektyvumo.

Vertinant netiesioginio palyginimo duomenis, buvo pateikti rezultatai iš tinklinės metaanalizės. Pateiktuose duomenyse nebuvo stabėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp nivolumabo ir tislelizumabo bei skirtumas tarp pembrolizumabo ir tislelizumabo analizuojant visas vertinamąsias baigtis. Pateikti rezultatai rodo, kad palyginamasis veiksmingumas tarp šių grupių nesiskyrė.

Apibendrinant veiksmingumo ir saugumo rezultatus bei stebėtą gyvenimo kokybės pagerėjimą, tislelizumabo su chemoterapija derinio palyginamasis veiksmingumas yra **didesnis**, lyginant su įprasta klinicine praktika pirmos eilės gydymui pažengusiu **skrandžio ar gastroezofaginės jungties adenokarcinoma** sergantiems pacientams, kurių PD-L1 TAP \geq *** %. Pažymėtina, kad lyginant tislelizumabo ir pembrolizumabo efektyvumą skiriant juos kartu su chemoterapija, klinikinė nauda tikėtina nesiskiria, gydant pacientus su metastazavusia **gastroezofaginės jungties S/GEJ adenokarcinoma**.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjas kaštų analizei pateikia dvi analizes: kaštų naudingumo (KNA) ir kaštų mažinimo (KMA). KNA įtraukiami populiaciniai duomenys pagrįsti RATIONALE-305 klinikinio tyrimu (ITT populiacija, 3 fazės, daugiacentrinis, atsitiktinių imčių atviras (angl. *open label*) tyrimas) ir atitinka kompensavimui teikiamą indikaciją: suaugusių pacientų, sergančių HER-2 neigiama vietiška išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma, kurios navikai turi PD-L1 išraišką, kai naviko srities teigiamumo (angl. *tumour area positivity*, TAP) įvertis yra \geq *** %, pirmos eilės gydymui (TLK-10 AM kodai - C15, C16). Pareiškėjo pateikiamoje netiesioginio palyginimo analizėje (KMA lyginant su pembrolizumabu), analizuojama populiacija taip pat atitinka kompensavimui teikiamą. Klinikinei ir ekonominei daliai teikiami šaltiniai sutampa, į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas, laikoma, kad populiacija atitiktų gydomą Lietuvijoje.

Tislelizumabo pagrindu sudarytų schemų ir chemoterapijos dozavimas buvo grindžiamas RATIONALE-305 tyrimo protokolu, tačiau Pareiškėjas atnaujina chemoterapijos krepšelį atsižvelgiant į tikėtiną Lietuvos klinikinėje praktikoje, t. y. taiko prielaidą, kad Lietuvoje bus skiriamas 100 proc. cisplatinos ir fluorouracilo derinys. Tarnyba sutinka, kadangi pagal onkologų ekspertų praktiką „*pagrindinis pasirinkimas - platina su fluoropirimidiniais*“. Atkreiptinas dėmesys, kad nors oksaliplatina klinikinėje praktikoje yra skiriama ligonių lėšomis, atsižvelgiant, kad pagal vertinimui teikiamą indikaciją oksaliplatina nėra kompensuojama, Tarnyba įtraukia tik cisplatinos kaštus. Paminėtina, kad esminės įtakos KNA rezultatams nėra, kadangi abiejų VP įsigijimo kaštai maži. 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

skrandžio ir GEJ plokščiųjų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymas platinos ir fluoropirimidino deriniu yra „paraiškos vertinimo metu atitinkantis įprastą klinikinę praktiką ir pagrįstai laikomas atitinkančiu pripažintam konkrečios ligos gydymo gaires“.

Kadangi, Pareiškėjas Tarnybai pateikė dvi analizes: kaštų naudingumo (tislelizumabo kaštų efektyvumą lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje (chemoterapija) ir kaštų mažinimo (lyginant su pembrolizumabu ir nivolumabu), Tarnyba atlieka abiejų analizių vertinimą ir teikia bendrą išvadą ir rekomendacijas.

KNA įtraukiami tislelizumabo ir chemoterapijos klinikiniai duomenys pagrįsti RATIONALE-305 klinikiniu tyrimu. Pagal pateiktus duomenis yra laikoma, kad tislelizumabo sveikatai sukuriama nauda lyginant su įprastine klinicine praktika yra didesnė (plačiau aprašyta vertinimo protokolo klinikinėje dalyje). Pareiškėjo taikomas padalintos kohortos išgyvenamumo trijų sveikatos būklių modelis yra plačiai taikomas sveikatos technologijų vertinimo praktikoje onkologinių ligų KNA modeliavimui ir yra tinkamas ir priimtinas. Ekonominėje analizėje duomenys ekstrapoliuojami po klinikinio tyrimo pabaigos (taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva). Taikoma 20 m. laiko perspektyva ir laikoma, kad laikotarpis yra pakankamas sveikatai sukuriamai naudai ir patiriamiesiems kaštams užfiksuoti.

Tarnyba vertina, kad trūksta pagrindimo Pareiškėjo taikomoms prielaidoms duomenų ekstrapoliacijai ilguoju laikotarpiu. Pareiškėjas nepateikia klinikinių duomenų, kurie būtų ilgesnio laikotarpio nei pagrindinis klinikinis tyrimas vertinant analizuojamą populiaciją. Taip pat nepateikiamos klinikinių ekspertų išvalgos apie tikėtinas baigtis. Tarnyba pabrėžia, kad ilgalaikiai klinikiniai rezultatai nėra validuojami išorės duomenimis (ar papildomais literatūros šaltiniais) ir tai lemia didelius duomenų ekstrapoliacijos neapibrėžtumus, kadangi KNA taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva (iki *** m.) ir po klinikinio tyrimo pabaigos duomenų ekstrapoliavimui taikomas modeliavimas laikomas nepagrįstu. Svarbu tai, kad skirtingų parametrinių funkcijų taikymas turi reikšmingos įtakos galutiniam ekonominės analizės rezultatui (ICER kinta nuo *** tūkst. Eur. (log normal abiems gydymo šakoms) iki *** tūkst. Eur. (Gompertz/Log normal). Atsižvelgiant į minėtus duomenų ekstrapoliacijos trūkumus, Tarnyba duomenų modeliavimui pagrįsti vadovaujasi ankstesnių S/GEJ vertinimų metu (pembrolizumabo ir nivolumabo) taikytomis prielaidomis ir tikėtinomis rezultatų baigtimis. Kadangi Paraiškoje pateikti duomenys (klinikiniai ir kaštų mažinimo analizės) tislelizumabą (skiriant deriniuose su chemoterapija) lyginant su nivolumabu ir pembrolizumabu ir sveikatai sukuriama nauda yra laikoma nesiskiriančia, Tarnyba vadovaujasi ankstesnių paraiškų vertinimo metu duomenų ekstrapoliacijai taikytomis prielaidomis ir tikėtinomis klinikinėmis baigtimis, laikantis prielaidos, kad tislelizumabo klinikinės baigtys vertinant ilguoju laikotarpiu turėtų būti panašios kaip nivolumabo ir pembrolizumabo atveju. Atitinkamai, įprastinėje atvejo analizėje, Tarnyba taiko prielaidą, kad gydymo tislelizumabu efektas pradeda mažėti antraisiais metais (po klinikinio tyrimo pabaigos) ir sulyginamas su palyginamosios grupės rizikos santykiu penktaisiais metais (HR=1).

Tislelizumabo gydymo nutraukimo taisyklė nėra taikoma (remiantis PCS), Tarnyba įprastinėje atvejo analizėje netaiko dozės praradimų, taikomas *** proc. santykinis dozės intensyvumas, netaikomas buteliukų dalijimas todėl, kad Lietuvos klinikinės praktikos duomenys pagal faktiškai gaunamas dozes nepateikti. Tislelizumabo sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. *Health related quality of life*, HRQoL), kuri buvo įvertinta naudojant EQ-5D klausimyną, RATIONALE-305 klinikinio tyrimo metu. Tarnyba sutinka su Pareiškėjo taikomais gyvenimo kokybės įverčiais, kadangi jie yra grindžiami pagrindinio tislelizumabo klinikinio tyrimo duomenimis. Įprastinėje atvejo analizėje Tarnyba taiko gyvenimo kokybės įverčius nespecifiškus gydymui ir priklausomus nuo ligos progreso (sveikatos būklei iki

ligos progreso ir progresavusios ligos). Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Tarnyba atnaujino kaštus pagal 2025 m. II pusm. įkainius. Iš KNA gautų rezultatų matyti, kad tislelizumabą lyginant su įprastiniu gydymu (chemoterapija) sveikatai sukuriama papildoma nauda (inkrementiniai QALYS) – ****, o gydymo tislelizumabu kaštai yra **** Eur. didesni nei standartinio šiuo metu Lietuvoje taikomo gydymo. Apskaičiuotas ICER – **** Eur./QALY (lentelė 15.1.1) atitinka sunkiai ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	****
Papildomi gyvenimo metai (LY)	****
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	****
ICER už LY	**** Eur./LYs
ICER už QALY	**** Eur./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.

Pareiškėjas pateikė netiesioginio palyginimo duomenis pagal kuriuos tislelizumabo ir pembrolizumabo sveikatai sukuriama nauda yra laikoma panašia. Remiantis Kompensuojamųjų vaistinių preparatų Tvarkos aprašo yra atliekama kaštų mažinimo analizė. Pareiškėjo teikiama KMA apima vienerių metų laikotarpį ir yra įtraukiami tik vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo kaštai. Tarnyba sutinka, atsižvelgiant, kad sveikatai sukuriama nauda yra panaši, t.y. sveikatos būklių kaštai laikomi panašiais, saugumo profilis panašus. Pirmieji ir sekančiais skyrimo metai (dozavimas) nesiskiria. Kadangi skiriasi VP dozavimo dažnis, KMA apima skyrimo kaštus. KMA analizėje taikoma tislelizumabo teikiama kaina (100 mg koncentratas infuziniam tirpalui 10 ml buteliukas, N1) - *** Eur. ir konfidenciali pembrolizumabo (su PGS) bei bazinė nivolumabo kainyno kaina. VP dozavimas taikomas remiantis numatytu SmPC ir taikytu klinikinių tyrimų metu. Tarnyba sutinka su Pareiškėjo taikomomis KMA prielaidomis, taikomi skyrimo kaštai (onkologijos dienos stacionaro paslaugos) pagal 2025 m. II pusm. ASPPI.

Ekonominės analizės rezultatas (papildoma)

Kaštų struktūra	Tislelizumabas (Tevimbra)	Pembrolizumabas	Skirtumas, Eur.
Vaistinių preparatų įsigijimo	*** €	*** €	*** €
Vaistinių preparatų skyrimo	*** €	*** €	-
Viso kaštai (Eur.)	*** Eur.	*** Eur.	*** Eur., (***) proc.)

Apibendrinant, kadangi Pareiškėjas teikia tą pačią tislelizumabo pakuotės kainą KNA ir KMA, (Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui, 10 ml vial, N1 – *** Eur.) bei pembrolizumabas (ir nivolumabas) yra laikomas aktualiu palyginamuoju gydymu, yra laikoma, kad tislelizumabo kaštai turi atitikti sunkiai ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę (pagal KNA) ir pagal KMA: Kompensuojamųjų vaistinių preparatų Tvarkos apraše numatytą 54.1¹ punktą (siūlyti įrašyti

vaistinių preparatų, dėl kurio pateikta Aprašo 29.1.2 papunktyje nurodyta išvada, į A sąrašą ar Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašą, jei PSDF biudžeto išlaidos vaistiniams preparatams, lyginant su palyginamuoju gydymu, mažėja ne mažiau kaip *** proc. pirmaisiais kompensavimo metais ir šis mažėjimas išlaikomas per pirmuosius penkerius vaistinio preparato kompensavimo metus). Kadangi apskaičiuotais KMA rezultatais tislelizumabas yra *** proc. brangesnė gydymo alternatyva nei pembrolizumabas ir siekiant, kad kaštai būtų mažinami ne mažiau *** proc., reikalinga apie *** proc. kainos nuolaida, t. y. tislelizumabo pakuotės (Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui, 10 ml vial, N1) kaina turi būti ne didesnė nei *** Eur.

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 (lyginant su chemoterapija)	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika (lyginant su pembrolizumabu ar nivolumabu)	<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"/> Vykdančiam 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 Aprašo 30¹.1. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinių preparatų pagal paraišką 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.

Tevimbra, kartu su chemoterapija platinos ir fluoropirimidino pagrindu, skirtas suaugusių pacientų, sergančių HER-2 neigiama vietiskai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma, kurios navikai turi PD-L1 išraišką, kai naviko srities teigiamumo (angl. *tumour area positivity*, TAP) įvertis yra $\geq 5\%$, pirmos eilės gydymui.

Skyrimo sąlygos

Skiriamas derinyje su sudėtine chemoterapija fluoropirimidinių ir platinos vaistinių preparatų pagrindu, vietiskai išplitusios, neoperuotinos ar metastazavusios skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties HER-2 neigiamos adenokarcinomos pirmaeiliam gydymui geros funkcinės būklės (ECOG 0 ar 1) suaugusiesiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir TAP rodmuo yra $\geq 5\%$. Gydymas tęsiamas iki nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, ligos progresavimo arba planuoto gydymo užbaigimo.

Pastaba

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 35 punktu, atsižvelgiant į papildomos analizės (KMA) rezultatus, Tarnyba rekomenduoja kompensuoti tislelizumabą su sąlyga, kad bus pasiekiami Tvarkos aprašo 54.1¹punkte numatyti reikalavimai: t. y., lyginant su pembrolizumabu, tislelizumabo kaštai mažės ne mažiau kaip *** proc. pirmaisiais kompensavimo metais ir šis mažėjimas bus išlaikomas per pirmuosius penkerius vaistinio preparato kompensavimo metus.