

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**

**Imfinzi 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

**Durvalumabas**

**STV-244**

**I. BENDROJI DALIS**

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 1.1 | Pareiškėjas   | UAB „AstraZeneca Lietuva“   |
| 1.2 | Registracijos data (EVA)  | 2018 m. rugsėjo 21 d.   |
| 1.3 | Paraiškos tipas<br>(pagal vaistinio preparato<br>registracijos tipą, įtvirtintą<br>Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose) | <input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais)<br><input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas)<br><input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis)<br><input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis) |
| 1.4 | Ar vaistinis preparatas įrašytas į<br>Bendrijos retųjų vaistinių preparatų<br>registrą?                                 | <input type="checkbox"/> Taip<br><input checked="" type="checkbox"/> Ne<br><a href="#">Click here to enter a date.</a>  |
| 1.5 | Pareiškėjo teikiama (-os)<br>kompensuoti preparato indikacija (-<br>os)<br>Kodas pagal TLK-10 AM                        | Monoterapija IMFINZI yra skirta gydyti<br>suaugusiesiems, sergantiems neišplitusiu<br>smulkialąstelinio plaučių vėžiu (angl. limited-stage<br>small cell lung cancer, LS-SCLC), kurių liga<br>neprogresavo po chemospindulinio gydymo<br>platinos pagrindu.         |
| 1.6 | Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos  | Neteikiamos.  |
| 1.7 | STV paraiškos pobūdis   | <input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška<br><input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška   |
| 1.8 | Klinikinių tyrimų tipas   | <input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas   |

|            |                                  |   |
|------------|----------------------------------|---|
|            |                                  | <input type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas  |
| <b>1.9</b> | <b>Ekonominės analizės rūšis</b> | <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė<br><input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė<br><input type="checkbox"/> Kita: _____ |

**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<br>(angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> ) | <input type="checkbox"/> Taip<br><input checked="" type="checkbox"/> Ne<br>Click here to enter a date. | –  |                                    |
| Kanados sveikatos technologijų agentūra<br>(angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )   | <input checked="" type="checkbox"/> Taip<br><input type="checkbox"/> Ne<br>2025 m. rugpjūčio 11 d.     | Rekomenduojama kompensuoti durvalumą kaip monoterapiją suaugusiųjų, sergančių neišplitusiu LS-SCLC, gydymui, jei liga neprogresavo po gydymo platinos pagrindu su chemoradioterapija (CRT), tik tuo atveju, jei yra įvykdytos nurodytos sąlygos. |                                    |
| Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija<br>(angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )  | <input type="checkbox"/> Taip<br><input checked="" type="checkbox"/> Ne<br>Click here to enter a date. | –  |                                    |

## 1. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra antras dažniausiai diagnozuojamas vėžys ir pagrindinė mirtingumo nuo vėžio priežastis visame pasaulyje. Smulkialąstelinis plaučių vėžys (SLPV), kuris sudaro apie 15% visų plaučių vėžio atvejų, yra susijęs su agresyvesne ligos eiga ir blogesne prognoze nei labiau paplitęs nesmulkiąstelinis plaučių vėžys (NSLPV). SLPV klasifikuojamas kaip neišplitęs SLPV (I–III stadijos) arba išplitęs SLPV (IV stadija), o neišplitusio SLPV prognozė yra geresnė nei išplitusio. Dažniausi simptomai, pasireiškiantys sergant SLPV, yra kosulys, švokštimas, dusulys ir krūtinės skausmas, taip pat nuovargis ir apetito bei svorio praradimas.

Pacientai, sergantys neišplitusiu SLPV, paprastai gydomi sutaptine chemoradioterapija (CRT) platinos pagrindu, tačiau, nepaisant gydymo tikslo ir didelio atsako dažnio, dauguma pacientų patiria ligos progresavimą arba miršta per pirmuosius dvejus metus. Todėl paciento prognozė yra prasta, išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) dažnio mediana svyruoja nuo 14,3 iki 15,5 mėnesio, o 5 metų bendro išgyvenamumo (BI) dažnis svyruoja nuo 29% iki 34%.

Prašomai kompensuoti indikacijai gydymo rekomendacijų Lietuvoje nėra. Remiantis SAM įsakymu Nr. V-127 „Dėl plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Tvarkos aprašas), gydant SLPV galima skirti cisplatinos (netoleruojant – karboplatinos) ir etopozido derinį kartu su spinduliniu gydymu. Tačiau pacientams, kurių liga po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu neprogresavo, paskesnio kompensuojamo gydymo nėra, t.y. taikomas tik stebėjimas.

Remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinėmis vispusiško vėžio tinklo 2026 m. (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) SLPV diagnostikos ir gydymo gairėmis, pirmos eilės gydymas suaugusiesiems, sergantiems neišplitusiu SLPV, kurių liga neprogresavo po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu, gydymui yra rekomenduojamas vienintelis vaistas durvalumabas.

Durvalumabo farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų pobūdžio konjugantai, PD-1 / PDL-1 programuojamojo ląstelių žūties baltymo Nr. 1 / žūties ligando Nr. 1 (angl. Programmed cell death protein 1/ death ligand 1) inhibitoriai. Programuojamos ląstelių žūties ligando Nr. 1 (angl. programmed cell death ligand-1, PD-L1) baltymo raiška yra adaptacinis imuninis atsakas, kuris padeda navikui išvengti atpažinimo ir sunaikinimo veikiant imuninei sistemai. PD-L1 gali indukuoti uždegiminiai signalai (pvz., gama interferonas [IFN gama]), jis gali būti išreikštas ant navikinių ląstelių ir su naviku susijusių imuninių ląstelių naviko mikroaplinkoje. PD-L1, sąveikaudamas su PD-1 ir CD80 (B7.1), blokuoja T ląstelių funkciją ir aktyvinimą. Prisijungęs prie savo receptorių, PD-L1 sumažina citotoksinių T ląstelių aktyvumą, proliferaciją ir citokinų gamybą.

Durvalumabas yra pilnai žmogaus imunoglobulinų G1 kapa (IgG1κ) grupės monokloniniai antikūnai, kurie selektyviai blokuoja PD-L1 sąveiką su PD-1 ir CD80 (B7.1). Durvalumabas nesukelia nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksinio poveikio. Selektiviai užblokavus PD-L1 / PD-1 ir PD-L1 / CD80 sąveiką, sustiprėja priešnavikinis imuninis atsakas ir skatinamas T ląstelių aktyvinimas.

Pagal 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 punkto, nes suaugusiesiems, sergantiems neišplitusiu SLPV, kurių liga neprogresavo po chemospindulinio gydymo platinos

pagrindu, stebėjimas yra „paraiškos vertinimo metu atitinkantis įprastą klinikinę praktiką ir pagrįstai laikomas atitinkančiu pripažintas konkrečios ligos gydymo gaires“.

### *Tiesioginis palyginimas*

ADRIATIC tyrimas – tai daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 730 pacientų, kuriems histologiškai arba citologiškai yra patvirtinta SLPV (nuo I iki III stadijos pagal 8-ojo leidimo AJCC klasifikaciją) diagnozė ir liga po chemospindulinio gydymo neprogresavo.

Tyrimo pacientų populiacija atitinka egzistuojančią Lietuvos pacientų populiaciją, kuriai gydymas gali būti skiriamas pagal numatomas durvalumabo skyrimo indikaciją. Tyrimo dizainas atitinka III fazės klinikinių tyrimų reikalavimą, yra tinkamas išsikeltoms hipotezėms pagrįsti. Statistiniai metodai buvo taikomi tinkamai, tyrime vertintos pirminės ir antrinės baigtys atitinka klinikinėje praktikoje reikšmingus gydymo efektyvumo vertinimo kriterijus ir atspindi gydymo tikslus. Pagrindinės vertinamosios baigtys, BI ir IBLP, laikomos tinkamomis pirminėmis baigtimis įvertinus pacientų, kuriems yra numatyti skirti gydymą, populiaciją.

ADRIATIC klinikiniame tyrime viso dalyvavo 530 pacientų. Pacientų bendrosios charakteristikos, demografiniai bei ligos rodikliai buvo pateikti visai pacientų imčiai, tai atspindi realią pacientų populiaciją, kuriai šis vaistas būtų skiriamas Lietuvoje. Tyrimo pagrindinės (pirminės) tyrimo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP.

### **Pirminės baigtys**

- Bendras išgyvenamumas:
  - Pirminėje analizėje BI mediana buvo reikšmingai ilgesnė durvalumabo grupėje – 55,9 mėn., palyginti su 33,4 mėn. placebo grupėje (RS 0,73; 98,321 % PI 0,54–0,98; p = 0,01), kas atitiko 27 % santykinį mirties rizikos sumažėjimą.
  - Papildomose iš anksto numatytose pogrupių analizėse pranašumas nuosekliai išliko įvairiose pacientų populiacijose, ypač vyrų, III stadijos ligos bei cisplatina-etopozidu gydytų pacientų pogrupiuose.
- Išgyvenamumas be ligos progreso:
  - Pirminėje analizėje IBLP mediana buvo reikšmingai ilgesnė durvalumabo grupėje – 16,6 mėn., palyginti su 9,2 mėn. placebo grupėje (RS 0,76; 97,195 % PI 0,59–0,98; p = 0,02), kas atitiko 24 % santykinį ligos progresavimo rizikos sumažėjimą.
  - Papildomose iš anksto numatytose pogrupių analizėse pranašumas nuosekliai išliko įvairiose pacientų populiacijose, ypač baltaodžių, europiečių, PSO 0 veiklos būklės, tyrimo metu rūkančių pacientų pogrupiuose.

### **Antrinės baigtys:**

- Objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT)
  - OAD buvo vertinami tik tie pacientai, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta pamatuojama liga – tokių buvo 175 durvalumabo grupėje ir 169 placebo grupėje. Tyrimo metu objektyvus atsakas buvo stebėtas panašiai dažnai abiejose grupėse: 53 pacientams (30,3 %; 95 % PI, 23,6–37,7) durvalumabo grupėje ir 54 pacientams (32,0 %; 95 % PI, 25,0–39,6) placebo grupėje.
  - Pacientams, kurie pasiekė objektyvų atsaką, AT mediana siekė 33,0 mėn. (95 % PI, 22,4 iki nepasiekta) durvalumabo grupėje, palyginti su 27,7 mėn. (95 % PI, 9,6 iki nepasiekta)

placebo grupėje. Tai rodo, kad nors OAD tarp grupių nesiskyrė, pacientams, gavusiems durvalumą, atsakas paprastai buvo ilgesnis ir išsilaikė ilgiau.

- Pacientų praneštos baigtys
  - Apibendrinant, rezultatai rodo, kad gydymas durvalumabu nepablogino pacientų gyvenimo kokybės, o kai kuriais aspektais – ypač mažinant krūtinės skausmą bei atitolindamas kitų simptomų pablogėjimą – suteikė papildomos naudos.

Atsižvelgiant į palyginamojo veiksmingumo ir saugumo rezultatus, durvalumabo monoterapijos palyginamasis veiksmingumas yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika suaugusiems, sergantiems neišplitusiu SLPV, kurių liga neprogresavo po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu.

## 2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizė atliekama siekiant įvertinti durvalumabo monoterapijos, kaštų naudingumą suaugusiems pacientams, sergantiems neišplitusiu smulkialąsteliu plaučių vėžiu (angl. *limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC*), kurių liga neprogresavo po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu. Ši populiacija atitinka pacientų populiaciją, įtrauktą į ADRIATIC III fazės klinikinio tyrimo pirminę analizę.

Klinikiniame tyrime, pacientai gavo gydymą durvalumabu iki ligos progresijos, vaisto netoleravimo arba mirties. Durvalumabas skiriamas kaip monoterapija iki 24 ciklų. Palyginamasis gydymas analizėje yra geriausias prieinamas gydymas (GPG), todėl palyginamojo gydymo grupėje taikomas stebėjimas.

Pareiškėjas naudoja, būsenų perėjimo modelį (STM). Naudotas STM yra pusiau Markovo kohortos modelis, kuriame atsisakoma pastovių perėjimo tikimybių prielaidos. Modelis yra sudarytas iš 3 sveikatos būklių: be ligos progresijos (PF), progresavusi liga (PD) bei mirtis. Pareiškėjas atliko ADRIATIC tyrimo išgyvenamumo be ligos progresijos (IBLP) ir bendro išgyvenamumo (BI) ekstrapoliacijas, kad nustatyti perėjimo tarp sveikatos būklių tikimybes. Siekiant įvertinti struktūrinę neapibrėžtį modelyje, buvo atlikta platesnė jautrumo analizė, apimanti skirtingas ekstrapoliacinių kreivių kombinacijas, kuriose kiekvienam perėjimui iš sveikatos būsenų buvo pritaikytos skirtingos parametrinės funkcijos.

Tarnyba atnaujino prielaidas ir pakoregavo modelyje taikomus parametrus. Atnaujinimai apima kelias esmines korekcijas, susijusias su išgyvenamumo ekstrapoliacija, gyvenimo kokybės įverčiais, bei kaštų apskaičiavimu. Pirmiausia, Tarnyba pakeitė ekstrapoliacinių išgyvenamumo kreivių pasirinkimus, naudojamus perėjimų tarp sveikatos būklių modeliavimui: IBLP ekstrapoliacijai durvalumabo šakai taikoma 2 spline normal funkcija, o placebo šakai – 3 spline normal funkcija; TTP analizei abiem gydymo šakoms parinkta 3 spline odds funkcija; po progresavimo (post-PS) abiem šakoms taikoma log-logistic funkcija. Tarnyba taiko prielaidą, kad gydymo efektyvumas ima mažėti nuo 60-ojo mėnesio, t. y. praėjus penkeriems metams nuo gydymo pradžios. Gyvenimo kokybės įverčiai buvo atnaujinti: siekiant konservatyvesnio vertinimo, labiau atitinkančio Lietuvos pacientų populiaciją, Tarnyba PD būsenos gyvenimo kokybei taiko \*\*\* įvertį, gautą iš CASPIAN klinikinio tyrimo duomenų. Tarnyba daro prielaidą, kad buteliukų dalijimasis nėra leidžiamas, todėl ši nuostata įtraukiama į visus modelio kaštų apskaičiavimus. Šios korekcijos sudaro Tarnybos atnaujintą bazinį vertinimą, kuris laikomas tiksliau atspindinčiu klinikinę praktiką Lietuvoje.

Atlikus pagrindinės analizės rezultato perskaičiavimą, pagrindinio atvejo analizėje, ekonominės analizės rezultatas yra € \*\*\*\*\* ir yra laikomas ribiniu, kadangi referencinė kaštų naudingumo vertė yra \*\*\*\*\* eur/QALY. Atsižvelgiant į tai, jog reikalinga 1 proc. nuolaida nuo pateiktos durvalumabo kainos – \*\*\*\*\* EUR (2026 m. I pusmečio kainynas), durvalumabas yra laikomas kaštams naudingu. Tarnyba nori pabrėžti, jog atsižvelgiant į analizės neapibrėžtumą rastą atlikus vienpusės, bei scenarijų analizes, bei ribinį pagrindinės kaštų analizės rezultata, yra siūloma \*\*\*.

## 2.1 Ekonominės analizės rezultatas

| Rezultatai                                |                |
|---|----------------|
| Kaštų skirtumas                           | ****           |
| Papildomi gyvenimo metai (LY)             | *****          |
| Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY) | *****          |
| 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.

## 3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

## 4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

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

## 5. IŠVADA

| Palyginamasis veiksmingumas  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika<br><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<br><input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika<br><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<br><br><input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti |
| <input type="checkbox"/> Vykdamas 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 |  |

## 6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant/netaikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas.

**Svarbu:** Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, Tarnyba rekomenduoja kompensuoti durvalumą taikant paraiškoje pateiktą kainą - \*\*\*\*\* EUR, remiantis 2026 m. I pusmečio kainynu.

## 7. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Monoterapija IMFINZI yra skirta gydyti suaugusiesiems, sergantiems neišplitusiu smulkialąstelinio plaučių vėžiu (angl. limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC), kurių liga neprogresavo po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu.

**TLK 10 AM kodas:** C34.

### Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Nustatytos skyrimo sąlygos:

Skiriamas kaip monoterpija neišplitusio smulkialąstelinio plaučių vėžio (angl. limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC) neprogresavusio po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu, gydymui. Gydymas tęsiamas iki nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, ligos progresavimo arba planuoto gydymo užbaigimo. Gydymo trukmė ne ilgesnė kaip 24 mėnesiai.