

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**

**Lynparza 100 mg ir 150 mg plėvele dengtos tabletės**

**(Olaparibas)**

**STV 22**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB „AstraZeneca Lietuva“
1.2	Registracijos data	2014 gruodžio 16 d.
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	Palaikomajai monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių progresavusiu (FIGO III ir IV stadijų) BRCA1/2 mutavusiu (germinacinių ir/arba somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu.  C56 - Kiaušidės piktybinis navikas.

		C57 - Kiaušintakio piktybinis navikas. C48 - Pilvaplėvės piktybinis navikas.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal registruotą indikaciją.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Stebėjimo ir laukimo taktika.	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

### 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 2019 m. rugpjūčio 28 d.	Šiuo metu nėra palaikomojo gydymo pacientams, kuriems yra nustatytas BRCA mutavęs kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžys, ir kuriems buvo atlikti 3 arba daugiau platinos pagrindu chemoterapijos kursai. Tačiau išgyvenamumo duomenys yra negalutini, todėl kaštų naudingumo analizė yra labai neapibrėžta. Rekomenduojama kompensuoti tik iš Vėžio fondo lėšų, įprastinėje klinikinėje praktikoje naudoti nerekomenduojama.	Rekomenduojama kompensuoti olaparibą su konfidencialia kaina, tačiau papildoma duomenų peržiūra suplanuota 2023 m. gruodį.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2019 m. gruodžio 20 d.	Rekomenduojama kompensuoti palaikomajam gydymui pacientams, su naujai diagnozuotu pažengusiu BRCA-	Kompensuoti su konfidencialia kaina.

		<p>mutavusiu, didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kuriems buvo užfiksuotas dalinis arba pilnas atsakas į pirmos eilės platinos pagrindu chemoterapiją (pagal SOLO1 tyrimą). Pacientams buvo taikomas mažiausiai 4 platinos pagrindu chemoterapijos kursai ir jų sveikatos būklės statusas yra geras. Gydymas turi būti tęsiamas iki tol, kol pacientas toleruoja arba neilgiau 2 metus.</p>	
<p>Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 vasario 02 d.</p>	<p>NCPE rekomenduoja nekompensuoti olaparibo šiai indikacijai, tačiau jei kaštų naudingumas bus pagerintas, lyginant su esamu gydymu, olaparibas gali būti rekomenduojamas kompensuoti*. Kompensuoti su konfidencialia kaina*</p>	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Kiaušidžių vėžys apibendrintai reiškia kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminį pilvaplėvės vėžį, pagal TLK-10-AM klasifikaciją yra kiaušidės piktybinis navikas (C56), kiaušintakio piktybinis navikas (C57.0) ir pilvaplėvės piktybinis navikas (C48). Lietuvos vėžio registro (LVR) duomenimis, lyginant su kitais moterų vėžiniais susirgimais, būtent kiaušidžių vėžys dažniausiai nustatomas III ir IV stadijos, kas yra blogas prognostinis faktorius. Per 2017-2019 metus sergančių skaičius per metus augo mažiau kaip 2 proc.

Didelio piktybiškumo laipsnio kiaušidžių vėžys yra nustatomas apie 70 proc. moterų. Rizika susirgti kiaušidžių vėžiu yra susijusi su vėžį skatinančiomis BRCA1, BRCA2 genų mutacijomis, jos nustatomos 15 proc. kiaušidžių vėžio (daugiausiai serozinio) atveju. Lietuvoje per metus gali būti apie 90 naujų pacienčių su didelio piktybiškumo kiaušidžių vėžiu su BRCA1/2 mutacijomis bei 7 pacientės, kurioms bus diagnozuotas pilvaplėvės piktybinis navikas. Kiaušidžių vėžio gydymo taktika priklauso nuo vėžio stadijos, bendros sveikatos būklės. Standartinis išplitusio kiaušidžių vėžio gydymas yra citoredukcinė operacija ir pooperacinė chemoterapija platinos pagrindu. Moterims su naujai diagnozuotu išplitusiu kiaušidžių vėžiu siekiama išlaikyti kaip galima ilgesnę remisiją po pirmos eilės gydymo, nes ligos recidyvas siejamas su bloga prognoze. Atsinaujinęs kiaušidžių vėžys siejamas su didesniu mirtingumo dažniu, o antros eilės terapijos tikslas jau nėra ligos išgydymas. Šiuo metu Europos medicininės onkologijos draugijos (*angl. the European Society for Medical Oncology, ESMO*) ir Europos ginekologinės onkologijos draugijos (*angl. European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*) bendru sutarimu rekomenduojama po operacijos ir chemoterapijos skirti poli (ADF ribozės) polimerazės inhibitorius (PARPi) (t.y. olaparibą arba nirapribą) – pacientams, sergantiems progresavusiu, BRCA1/2 mutavusiu epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu. Lietuvoje PARP inhibitoriai šiai pacientų grupei nekompensuojami, šiuo metu pacientėms, kurios pasiekė atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, taikoma Stebėjimo ir laukimo taktika (SLT). Pacientės aktyvaus gydymo negauna iki ligos progresavimo.

Šios rekomendacijos vertinimo objektas – olaparibas. Olaparibas priskiriamas kitiems preparatams nuo vėžio pagal farmakoterapinės grupės klasifikaciją. Olaparibas stipriai slopina žmogaus fermentus – poli (ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3). Pasirinktas palyginamasis gydymas - Stebėjimo ir laukimo taktika (SLT). 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 – 119 punktus.

### *Tiesioginis palyginimas*

SOLO-1 tyrimas – tarptautinis, atsitiktinių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas olaparibo ir SLT veiksmingumas pacientėms, sergančioms naujai diagnozuotu, histologiškai patvirtintu, progresavusiu (FIGO III ar IV stadija) BRCA mutavusiu aukšto laipsnio seroziniu ar aukšto laipsnio endometrioidiniu kiaušidžių vėžiu, pirminiu pilvaplėvės vėžiu ir (arba) kiaušintakių vėžiu, kurioms buvo atsakas (visiškas ar dalinis) į pirmosios eilės chemoterapiją platinos pagrindu. Į klinikinį tyrimą SOLO1 buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkta 391 pacientė: 260 pacienčių buvo priskirtos olaparibo grupei ir 131 placebo grupei (vienai pacientei nebuvo skirta nė viena placebo dozė dėl ankstyvo pasitraukimo iš klinikinio tyrimo).

Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso vaizdiniai tyrimai buvo atliekami tyrimo pradžioje, kas 12 savaičių 3 metus nuo tyrimo pradžios ir toliau kas 24 savaites iki objektyviai

patvirtinto ligos progresavimo. Pirminės vertinamosios baigties (išgyvenamumas be ligos progresavimo, IBLP) rezultatai buvo analizuojami įvykus 198 ligos progreso arba mirties įvykių (duomenų branda 51 proc.). Šios analizės metu IBLP mediana olaparibo grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje buvo 13,8 mėn., ligos progreso ar mirties rizikos santykis **0,30** (95 proc. PI 0,23 – 0,41;  $p < 0,0004$ , nors iš anksto numatytas reikšmingumas nebuvo pasiektas  $p < 0,0001$ ). Kadangi pirminės analizės rezultatai sutapo su statistinėje analizėje iš anksto numatytu tikslu, klinikinis tyrimas buvo tęsiamas kaip stebėjimas antrinems baigtims įvertinti: bendras išgyvenamumas (BI) bei laikas iki pirmos kitos terapijos (IBLP2). Pirminės analizės metu BI duomenys buvo nebrandūs – 21 proc.

Praėjus 7 metams nuo tyrimo pradžios, buvo atlikta tarpinė analizė BI įvertinti. Bendra stebėjimo mediana buvo 88 mėnesiai. Vertinant BI duomenis, jų brandumas buvo 38,1 proc. BI mediana olaparibo grupėje nebuvo pasiekta, palyginus su 75,2 mėn. (95 proc. PI: 65,4 – nepasiekta) – placebo grupėje.  $RS=0,55$  (95 proc. PI: 0,4-0,76;  $p < 0,0004$ ). Tarpinės analizės rezultatai parodė, kad skiriant olaparibą palaikomajai monoterapijai pacientėms po pirmos eilės cheminės terapijos platinos pagrindu tikėtina, kad pacientėms mirties nuo bet kokios priežasties rizika mažėja 45 proc., palyginus su pacientėmis, kurioms taikoma SLT. Kita svarbi antrinė baigtis buvo laikas iki pirmos kitos terapijos. Nustatyta, kad laiko iki pirmos kitos terapijos mediana olaparibo grupėje buvo 64,0 mėn. (95 proc. PI: 47,0 – 93,2), placebo grupėje 15,1 mėn., rizikos santykis 0,37 (95 proc. PI 0,28 – 0,48) ( $p < 0,0001$ ). Duomenų brandumas - 59,6 proc. Remiantis *Kaplan Meier kreive*, 45,3 proc. pacienčių olaparibo grupėje ir 20,6 proc. placebo grupėje buvo gyvos ir negavo jokio paskesnio gydymo dėl ligos progresavimo po 7 metų gydymo ir stebėjimo.

Pacientų praneštos baigtys buvo įvertintos per 2 tyrimo SOLO1 metus. Pacientų gyvenimo kokybė ir fizinės būklės vertinimas buvo grindžiamas pacientų apklausą naudojant specialius klausimynus. Reikšmingų gyvenimo kokybės pokyčių nebuvo užfiksuota nei olaparibo, nei placebo grupėje.

Olaparibas dažniau nei placebo sukelia virškinamojo trakto nepageidaujamas reakcijas (pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas) ir hematologines reakcijas (anemija, trombocitopenija, neutropenija). Taip pat yra nedidelė mielodisplazinio sindromo/ ūminės mieloidinės leukemijos ir pneumonito rizika.

Atsižvelgiant į realiai nedidelį įvykių (mirties nuo bet kokios priežasties) dažnį, nei buvo numatytas pradėdant SOLO1 tyrimą, bei pasiektą statistiškai reikšmingą skirtumą tarp tiriamųjų grupių pagal esamus BI duomenis po 7 metų stebėjimo laikotarpio, Tarnyba mano, kad pareiškėjo pateikti duomenys yra kliniškai reikšmingi olaparibo naudai ir patvirtina olaparibo palaikomosios monoterapijos efektyvumą, palyginus su standartiniu gydymu – Stebėjimo ir laukimo taktika. Tačiau pažymėtina, kad BI duomenys vis dar nebrandūs (38 proc.) ir stebėjimas tęsiamas, nes formaliai statistinis reikšmingumas nebuvo įrodytas, lyginant olaparibo ir placebo grupes, pagal iš anksto numatytą statistinę analizę (*Haybittle-Peto*  $\alpha=0,0001$ ;  $p < 0,0004$  vs.  $p < 0,0001$ ).

Šis vaistinis preparatas būtų pirmasis, skirtas šiai terapinei indikacijai Lietuvoje. Patekus į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą jis būtų skiriamas kaip palaikomasis pasirinktinis gydymas pacientams, kurie pasiekė dalinį arba visišką atsaką į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu. Šios terapijos tikslas kuo ilgesnė remisija po pirmos eilės terapijos, nes ligos atsinaujinimas reikšmingai blogina sergančiųjų išgyvenamumo prognozę.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta atnaujinta kaštų naudingumo analizė, olaparibo kaštų naudingumą lyginant su stebėjimo ir laukimo pacientų grupės kaštų naudingumu. Kaštų naudingumo analizė remiasi SOLO1 klinikinio tyrimo 7 metų stebėjimo duomenų rezultatais, todėl laikoma, jog BI duomenų trūkumo neapibrėžtumas yra suvaldytas.

Tarnyba atliko analizės rezultato perskaičiavimą pakoregavus šias prielaidas:

- Taikoma 27 metų laiko perspektyva (atsižvelgiant į Lietuvos pacienčių mirtingumą ir analizės rezultato jautrumą taikomai laiko perspektyvai);
- Pagrindinio atvejo analizėje ilgalaikį išgyvenamumą pasiekia pacientės, kurios praėjus 10 metų po diagnozės lieka neprogresavusios ligos būklėje;
- Suvienodinus gyvenimo kokybės koeficientą ligos būklėms be progresavimo (PFS ir PFS2);
- Tarnyba analizėje taiko prielaidą, jog visiems pacientams prieš mirtį yra taikomi paliatyvios slaugos kaštai;
- Analizėje taikomas olaparibo dozavimas pagal PCS (300 mg 2 kartus per parą).

1 lentelė. Pagrindinis ekonominės analizės rezultatas

<b>Kaštai</b>			
	<i>Olaparibas</i>	<i>Stebėjimo ir laukimo grupė</i>	<i>Skirtumas</i>
Gydymo kaštai	****	****	****
Olaparibo įsigijimo kaštai (1 eilė)	****	****	****
Olaparibo įsigijimo kaštai (2 eilė)	****	****	****
Sekančių eilių terapija	****	****	****
BRCA testavimas	****	****	****
Kaštai nepageidaujamų reakcijų valdymui	****	****	****
Viso	****	****	****
<b>Papildomi gyvenimo metai (LY)</b>			
Olaparibas	****		<b>Skirtumas: ****</b>
Stebėjimo ir laukimo grupė	****		
<b>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</b>			
Olaparibas	****		<b>Skirtumas: ****</b>
Stebėjimo ir laukimo grupė	****		
<b>Rezultatai</b>			
ICER už LY			****
ICER už QALY			****
Referencinė kaštų naudingumo vertė			****

- 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. Įvertinus analizės rezultata nustatyta, jog terapija olaparibu yra kaštais naudinga.

Įvertinus analizės rezultata nustatyta, jog terapija olaparibu yra kaštais naudinga.

**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**

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS  <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje  <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika

	<input type="checkbox"/> 33.3. 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 34.1. rekomenduojama *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir atitikties referencinei naudingumo vertei.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

*Palaikomajai monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių progresavusiu (FIGO III ir IV stadijų) BRCA1/2 mutavusiu (germinacinių ir/arba somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu.*

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

### Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos.

- *Skiriamas pacientėms, kurios buvo gydytos mažiausiai šešiais chemoterapijos platinos pagrindu ciklais (arba keturiais tuo atveju, jei gydymas nutrauktas dėl toksiškumo) ir kurios nebuvo gydytos bevacizumabu;*

- *Gydymo trukmė ne ilgesnė nei 24 mėnesiai.*