

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-54

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AstraZeneca Lietuva“
1.2	Registracijos data	2018 m. rugsėjo 21 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? <i>J</i>	<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	IMFINZI derinys su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina yra skirtas suaugusiųjų išplitusio smulkialąstelinio plaučių vėžio (angl. extensive- stage small cell lung cancer, ES-SCLC) pirmos eilės gydymui. C34.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal registruotą indikaciją.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	

Tiesioginis palyginimas su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas
Netiesioginis palyginimas su atezolizumabu ir etopozido ir karboplatinos deriniu	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas
Netiesioginis palyginimas su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina	<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 type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Pareiškėjas atsiėmė paraišką.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. gegužės 14 d.	CADTH rekomenduoja Imfinzi kompensavimą suaugusiųjų pacientų, sergančių pažengusios stadijos smulkių ląstelių plaučių vėžiu (PS-SLPV), jeigu gydymas skiriamas laikantis šių sąlygų: 1. Pacientas anksčiau negydytas dėl PS-SLPV. 2. Paciento fizinė būklė prieš pradedant gydymą durvalumabu turi būti gera.	Rekomenduojama kompensuoti po derybų dėl kainos
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. rugsėjo 9 d.	Pilnas STV neindikotinas. Siūloma nekompensuoti Imfinzi su siūloma kaina.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys – tai piktybinis plaučių navikas, skirstomas į smulkių ląstelių (smulkialąstelinį) plaučių vėžį (SLPV) ir nesulkialąstelinį plaučių vėžį (NSLPV). SLPV sudaro iki 15% visų piktybinių plaučių navikų. Lietuvoje 2015 m. nustatyta 1501 plaučių vėžio atvejų. SLPV sudaro apie 10-15 proc. visų piktybinių plaučių navikų. ~70 proc. pacientų nustatomas išplitęs SLPV. Lietuvoje tai sudaryto apie 110-150 pacientų per metus. SLPV pasižymi greitu augimu ir ankstyvu metastazavimu. Be gydymo SLPV sergančių pacientų išgyvenamumo laiko mediana yra tik apie 2-4 mėn. Pažengusios stadijos SLPV (PS-SLPV) nėra išgydomas, terapijos tikslas yra prailginti išgyvenamumą ir sumažinti ligos simptomus. Nors skiriant chemoterapiją etopozidu ir cisplatina arba karboplatina atsakas pasiekiamas beveik 70% pacientų, greitai vystosi rezistentiškumas terapijai, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana yra tik apie 5,5 mėn., bendrojo išgyvenamumo mediana yra tik apie 9-10 mėn., 1-erių metų išgyvenamumas yra apie 35%. Atnaujintose ESMO gairėse ir 2020 m. išleistose „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijose“, išplitusios stadijos SLPV pirmos eilės gydymu rekomenduojami atezolizumabas su karboplatina ir etopozidu bei palaikomoju gydymu atezolizumabu arba durvalumabas su chemoterapija platinos preparatų ir etopozidu bei palaikomasis gydymas durvalumabu. Remiantis klinikiniais tyrimais, tarp cisplatinos ir karboplatinos veiksmingumo skirtumų nenustatyta, o platinos preparato pasirinkimas priklauso nuo paciento būklės ir gretutinių ligų. Paraiškoje pateikta informacija dėl vaistinio preparato durvalumabo, skirto pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (PS-SLPV) gydymui derinyje su etopozidu ir cisplatina arba karboplatina.

Šiuo metu Lietuvoje atezolizumabas derinyje su etopozidu ir karboplatina Paraiškos pateikimo metu buvo seniau nei prieš 6 mėnesius įtrauktas į rezervinių vaistų sąrašą ir šiuo metu yra įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą derinyje su karboplatina ir etopozidu suaugusiems pacientams, esant gerai paciento funkciniai būklei (ECOG 0-1), pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui. Laikoma, kad atezolizumabo ir etopozido ir karboplatinos derinys yra tinkamiausias palyginamasis gydymas, kurio pagrindu atlikta farmakoekonominė analizė.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktą III fazės, atsitiktinių imčių, atvirą, daugiacentrį klinikinį tyrimą CASPIAN. CASPIAN tyrime įrodyta, jog pacientams, sergantiems PS-SLPV, durvalumabas prailgina bendrą išgyvenamumą 2,4 mėnesio (RS, 0,71; 95% PI [0,60-0,86], $p = 0,0003$). Vertinant CASPIAN antrines vertinamąsias baigtis, durvalumabas prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo gydymo trukmei esant ilgesnei nei 6 mėnesiai (RS =0,80; 95% PI [0,67-0,96], $p = 0,0157$), padidina objektyvaus atsako dažnį apie 10%, (ŠS 1,53; 95% PI [1,08-2,18], $p = 0,0173$), nors atsako į gydymą trukmės mediana statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vertinant pacientų praneštas baigtis, pagal atitinkamų skalių rezultatus durvalumabo grupės pacientai fiziškai ($p=0,0276$), ir emociškai ($p=0,0003$) jautėsi geriau, ilgiau išliko pažintinės ($p<0,0001$) ir socialinės funkcijos ($p=0,005$), bei ilgiau galėjo atlikti savo roles ($p=0,006$). Reikšmingai vėliau skiriant durvalumabo + EP derinį lyginant su tik EP skyrimu pablogėjo nemiga, apetito trūkumas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, kraujo atkosėjimas, krūtinės skausmas, rankos ar peties skausmas ir kitos lokalizacijos skausmas.

Dažniausi vaistinio preparato nepageidaujami poveikiai, vertinami kaip 3/4 laipsnio, buvo neutropenija, anemija, trombocitopenija, febrili neutropenija, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir leukopenija. Rimti nepageidaujami poveikiai CASPIAN tyrime daugiausiai buvo susiję su kraujodaros sistema, ir dažniau pasireiškė kontrolinėje nei tiriamojoje grupėje. Durvalumabo grupėje dažniau pasireiškė tik lėtinė obstrukcinė plaučių liga (1,1% ir 0,4%) ir pancitopenija (1,5% ir 1,1%). Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta.

Netiesioginis palyginimas

Pareiškėjas nepateikė tiesioginio palyginimo su atezolizumabu, atsižvelgiant į tinkamą palyginamąjį gydymą, bet atliko CASPIAN tyrimo palyginamąją analizę su Impower133 klinikiniu

tyrimu, kuriame buvo vertinamas atezolizumabo derinyje su etopozidu ir karboplatina veiksmingumas PS-SLPV sergantiems pacientams. Tyrimų populiacijos sudarytos remiantis panašiais įtraukimo ir atmetimo kriterijais, kurie sudarė sąlygas tyrimų populiacijoms būti homogeniškomis. Analizė su kitais klinikiniais tyrimais nenagrinėta, nes palyginamuoju gydymu laikomas atezolizumabas derinyje su etopozidu ir karboplatina, o ne tik etopozidas su platinos preparatu. Bendras išgyvenamumas durvalumabo grupėje nuo atezolizumabo grupės pacientų statistiškai reikšmingai nesiskyrė (*neviešinama*). Vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp durvalumabo ir atezolizumabo grupių nenustatyta (*neviešinama*). Vertinant 3-4 laipsnio, rimtų ir hematologinius nepageidaujamus reiškinius, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp durvalumabo ir atezolizumabo grupių nenustatyta. TME rezultatai rodo durvalumabo + EP pranašumą prieš terapiją tik EP vertinant BI ir IBLP. Nepaisant TME analizuotų tyrimų heterogeniškumo, šie rezultatai papildo tiesioginio palyginimo rezultatus.

Atsižvelgiant į gautus rezultatus, nesant tiesioginio palyginimo su tinkamu palyginamuoju preparatu, o netiesioginiame palyginime nenustačius statistiškai reikšmingo durvalumabo pranašumo, palyginamasis efektyvumas vertintas kaip nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika, o klinikinis veiksmingumas, - kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika.

Privalumai ir trūkumai

Jei vaistinis preparatas būtų įrašytas į kompensavimo sąrašus, gydymo šiuo vaistiniu preparatu taikymas klinikiškoje praktikoje galėtų turėti privalumų ir trūkumų medicininėms paslaugoms ar pacientams.

Privalumai. Pacientams – platesnės imunoterapijos pasirinkimo galimybės. Medicinos paslaugoms – platesnis gydymo pasirinkimų spektras: galint skirti karboplatiną, būtų galima rinktis iš atezolizumabo ir durvalumabo, negalint skirti karboplatinės, bet skiriant cisplatiną, durvalumabas būtų imunoterapijos pasirinkimas; gydymo schema iš esmės nesiskiria nuo palyginamojo gydymo.

Trūkumai. Pacientams – nėra. Medicinos paslaugoms – durvalumabo sukeliama endokrinopatijų nustatymo ir gydymo poreikis.

Skyrimo sąlygų papildymas. Remiantis CASPIAN tyrimo populiacijos įtraukimo ir atmetimo kriterijais, siūlomos durvalumabo skyrimo sąlygos: derinyje su etopozidu ir karboplatina arba cisplatinu suaugusiems pacientams, esant gerai paciento funkcinėi būklei (ECOG 0-1), pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui.

Durvalumabo veiksmingumas registruotų terapinių indikacijų atžvilgiu yra neabejotinas, tačiau vertinimo metu pranašumo prieš atezolizumabą nenustatyta. Kadangi šiuo metu nėra tiesioginių klinikinių duomenų, kuriuose būtų įrodytas durvalumabo pranašumas prieš atezolizumabą, klinikinio vertinimo išvada apibrėžta kaip “nesiskiriančios naudos pacientų sveikatos sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika”.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų mažinimo analizė, lyginant vaistų įsigijimo kaštus, vaistų administravimo kaštus bei kaštus nepageidaujamų reakcijų suvaldymui. Kadangi abiejose pacientų grupėse yra vartojami vaistų deriniai (durvalumabas, etopozidas ir karboplatina bei atezolizumabas, etopozidas ir karboplatina), etopozido ir karboplatinės kaštai į analizę neįskaičiuojami – jie bus vienodi abiejų pacientų grupėse.

Analizėje taikoma gydymo trukmė iš netiesioginio palyginimo tyrimų, kuri skyrėsi statistiškai nereikšmingai, todėl laikoma, jog gydymo vaistais trukmė abiem atvejais yra vienoda. Pritaikius atnaujintas kainas bei Pareiškėjo siūlomą PGS, gydymas durvalumabu yra pigesnė gydymo alternatyva nei gydymas atezolizumabu.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	*****

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. 1 priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. 2 priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

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

34.3. rekomenduojama kompensuoti vaistinių preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

IMFINZI derinys su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina yra skirtas suaugusiųjų išplitusio smulkialąstelinio plaučių vėžio (angl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) pirmos eilės gydymui.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos durvalumabo skyrimo sąlygos. Derinyje su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina suaugusiems pacientams, esant gerai paciento funkicinei būklei (ECOG 0-1), pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui.