

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**

Calquence 100 mg kietosios kapsulės

Akalabrutinibas

STV-50

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AstraZeneca Lietuva“
1.2	Registracijos data	2020 m. lapkričio 5 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?	<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	Suaugusiųjų anksčiau bent vienu vaistu gydytos lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui. C91.1
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Identiškos vaistinio preparato ibrutinibo, skiriamo antros eilės LLL pacientų gydymui, sąlygoms:

		<ul style="list-style-type: none"> • anksčiau taikytas LLL gydymas, kuriems gydymas fludarabinu netinka ir yra LLL gydymo indikacijos; • nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija ir yra LLL gydymo indikacijos.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis – ibrutinibas Netiesioginis - ibrutinibas	<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 2021 m. balandžio 21 d.	Monoterapija akalabrutinibu rekomenduojama kaip pasirenkamasis gydymas esant anksčiau gydytai LLL, jei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija ARBA ✓ nenustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija ir gydymas fludarabino – ciklofosfamido bei bendamustino – rituksimabo deriniais netinka ✓ įmonė sutinka laikytis komercinio susitarimo. 	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. lapkričio 17 d.	Monoterapija akalabrutinibu rekomenduojama esant LLL atkryčiui ar refrakterinei jos formai, jei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo metodas ir ✓ pagal iwCLL 2008 m. kriterijus nustatyta aktyvi liga ✓ pacientas yra geros funkcinės būklės ✓ pareiškėjas sutinka laikytis komercinio susitarimo. 	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. vasario 4 d.	STV nuspręsta neatlikti dėl netinkamos pareiškėjo siūlomos kainos. 2021 m. spalio mėn. po konfidencialių derybų dėl kainos HSE (angl. <i>Health Service Executive</i>) priėmė sprendimą kompensuoti vaistinių preparatą esant anksčiau gydytai LLL.	
Škotijos medicinos konsorciumas (angl.	<input checked="" type="checkbox"/> Taip	Monoterapija akalabrutinibu rekomenduojama esant anksčiau gydytos LLL atkryčiui ar refrakterinei jos formai, kuriems chemoimunoterapija yra netinkama.	

Scottish Medicines Consortium, SMC)	<input type="checkbox"/> Ne 2021 m. kovo 5 d.	
-------------------------------------	--	--

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Lėtinė limfocitinė leukemija yra piktybinė kraujo liga, kuriai būdinga nekontroliuojama monokloninių B limfocitų gamyba ir jų kaupimasis kraujyje, kaulų čiulpuose ir blužnyje. Pagal Europos medicininės onkologijos draugijos (angl. *European Society for Medical Oncology, ESMO*) diagnostikos ir gydymo gaires, LLL yra dažniausiai Vakarų šalyse pasitaikanti leukemijos forma, kasmet nustatoma 4,2 atvejų/100 000 asmenų, ypač vyresnių nei 80 metų populiacijoje (30 atvejų/100 000 asmenų). LLL yra neišgydoma, todėl gydymo tikslas yra pasiekti atsaką į gydymą, išlaikyti kuo ilgesnį laikotarpį be ligos progresavimo, kontroliuoti ligos eigą, palengvinti ligos simptomus ir taip prailginti išgyvenamumą. Paraiškoje pateikta informacija dėl vaistinio preparato akalabrutinibo, skirto suaugusių pacientų lėtinei limfocitinei leukemijai (LLL) gydyti, kuri anksčiau gydyta bent vienu vaistu.

Šiuo metu Lietuvoje ibrutinibas, venetoklaksas, chlorambuclas, ciklofosfamidai, rituksimabas ir fludarabinas yra įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą suaugusių pacientų pacientų lėtinei limfocitinei leukemijai (LLL) gydyti. Pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas, įskaitant 1) anksčiau taikytą LLL gydymą pacientams, kuriems gydymas fludarabinu netinka ir LLL gydymo indikacijų buvimą ir) nustatytą 17p deleciją arba TP53 mutaciją turi tik ibrutinibas.

Gydymas ibrutinibu yra apmokamas iš PSDF lėšų ir skiriamas numatytam pacientų pogrupiui gydyti, todėl laikytina, kad jis yra Lietuvos klinikinėje praktikoje taikomas gydymo metodas. Kadangi Lietuvoje nėra LLL gydymą reglamentuojančio dokumento, gydymo strategija parenkama pagal ESMO diagnostikos ir gydymo gaires. LLL gydymas priklauso nuo ligos stadijos, paciento biologinio amžiaus, gretutinių ligų, chromosomų mutacijų. Gydymas pradamas esant simptominei ar išplitusiai besimptomei ligos formai. Ibrutinibas arba akalabrutinibas skiriamas nustačius 17p deleciją arba TP53 mutaciją (įrodymų lygmuo I, kokybės lygis A). Simptominių recidyvuojančių ir refrakterinių LLL formų gydymo strategija priklauso nuo nustatomų mutacijų ir remisijos trukmės. Nustačius 17p deleciją ar TP53 mutaciją arba kai remisija truko trumpiau nei 36 mėnesius, skiriamas ibrutinibas ar akalabrutinibas (įrodymų lygis I, kokybės lygis A) arba kiti vaistiniai preparatai. Gydymas ibrutinibu ar akalabrutinibu nutraukiamas, jei pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis arba patvirtinamas ligos progresavimas pagal iwCCL 2008 m. kriterijus.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktą klinikinį tyrimą ELEVATE-RR. ELEVATE-RR tyrime įrodyta, jog pacientams su nustatyta LLL akalabrutinibo klinikinis efektyvumas nesiskiria nuo ibrutinibo, o saugumas buvo geresnis. Vertinant nepriklausomo tyrėjų komiteto įvertintą išgyvenamumą be ligos progresavimo, gydymas akalabrutinibu ne prastesnis (angl. *non-inferior*) už gydymą ibrutinibu (RS =1,00 [95% PI 0,79 – 1,27]). Analizuojant pacientų, kuriems nustatytos specifinės genų mutacijos, akalabrutinibo ir ibrutinibo klinikinis efektyvumas nesiskiria tiek esant izoliuotai 17p delecijai (RS =1,00 [95% PI 0,73 – 1,38]) ar TP53 mutacijai (RS 0,95 [95% PI 0,68 – 1,33]), tiek esant 17p delecijai ir kitų mutacijų deriniams: 17p delecijai ir TP53 mutacijoms (RS=0,94 [95% PI 0,65 – 1,35]), 17p ir 11q delecijoms (RS =1,78 [95% PI 0,86 – 3,67]), 17p delecijai ir pakitusiam kariotipui (RS =1,06 [95% PI 0,70 – 1,62]).

Vertinant svarbiausias ELEVATE-RR tyrimo antrines vertinamąsias baigtis, prieširdžių virpėjimo ir plazdėjimo dažnis vartojant akalabrutinibą buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su ibrutinibu (9,4% ir 16,0%; $P=0,02$). Richterio transformacijų ir ≥ 3 sunkumo laipsnio infekcijų dažnis tarp grupių nesiskyrė.

Netiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo pagal atliktas pagal paraiškoje pateiktą netiesioginį ASCEND (akalabrutinibo ir bendamustino/rituksimabo ar idelalisibo/rituksimabo derinių) ir RESONATE (ibrutinibo ir ofatumumabo) klinikinių tyrimų palyginimą atliekant tinklinę meta-analizę. Tyrimų specifiniai pogrupiai ir vertinamosios nesiskyrė nuo ELEVATE-RR tyrimo. Netiesioginiame akalabrutinibo ir ibrutinibo palyginime stebimos analogiškos tendencijos kaip ir tiesioginiame palyginime: akalabrutinibo klinikinis efektyvumas nesiskiria nuo ibrutinibo, vartojant akalabrutinibą pasireiškia reikšmingai mažiau bet kokio ir sunkaus laipsnio nepageidaujamų reiškinių. Lyginant su ibrutinibu, vartojant akalabrutinibą išgyvenamumas be ligos progresavimo (RS 0,79 [95% PI 0,40 – 1,54]) ar bendras išgyvenamumas (RS 1,30 [0,49 – 3,48]) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Vertinant saugumą, nustatyta, kad vartojant akalabrutinibą rečiau išsivystė bet kokio laipsnio viduriavimas (14,4% ir 53,8%, $P<0,001$) ar vidurių užkietėjimas (5,3% ir 17,9%, $P<0,01$), pykinimas (4,0% ir 31,3%, $P<0,001$) ir/ar vėmimas (0,8% ir 16,9%, $P<0,001$), nuovargis (5,1% ir 34,4%, $P<0,001$), karščiavimas (12,4% ir 29,7%, $P<0,001$), periferinės edemos (8,8% ir 19,5%, $P<0,05$), 3 – 4 sunkumo laipsnio infekcijos (11,1% ir 21,0%, $P<0,05$) ir arterinė hipertenzija (0,4% ir 6,0%, $P<0,01$). Naujų, preparato charakteristikų santraukoje nenurodytų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Privalumai ir trūkumai

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

Privalumai. Pacientams – analogiško klinikinio efektyvumo gydymas su mažiau patiriamu šalutinių poveikių, bloginančių gyvenimo kokybę; medicinos paslaugoms – nereikalingas papildomas paciento ištyrimas prieš pradėdant gydymą nei jį stebint, mažesnis ambulatorinių ir stacionarinių sveikatos priežiūros paslaugų poreikis šalutinių poveikių gydymui, lyginant su ibrutinibu (ypač širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, ritmo sutrikimų).

Trūkumai. Pacientams – nėra; medicinos paslaugoms: stebėsenos dėl sąveikų su priešgrybeliniais, priešvirusiniais, antiepilepsiniais, antiaritminiais ir kitais vaistais, poreikis.

Praktinės problemos pacientui ar jo globėjui. Dažnesnis akalabrutinibo dozavimas (100 mg – viena tabletė – du kartus per parą), lyginant su ibrutinibu (420 mg – viena tabletė – vieną kartą per parą).

Pasekmės teikiamoms paslaugoms. Nebūtų, nes taikant gydymas nereikia pokyčių organizaciniame gydymo įgyvendinimo lygmenyje, nes šiuo metu Lietuvoje pacientai, kuriems nustatyta LLL, jau yra gydomi ibrutinibu, o siūlomos tokios pačios kaip ibrutinimbo skyrimo sąlygos išlaikytų identišką pacientų populiaciją.

Klinikinis akalabrutinibo veiksmingumas registruotų terapinių indikacijų atžvilgiu Tarnybai abejonių nekeltų. Kadangi yra tiesioginių klinikinių duomenų, kuriuose įrodytas nesiskiriantis akalabrutinibo ir ibrutinibo klinikinis veiksmingumas, klinikinio vertinimo išvada apibrėžta kaip „pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika“.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų mažinimo analizė, lyginant vaistų įsigijimo kaštus bei kaštus nepageidaujamų reakcijų suvaldymui. Analizėje laikomasi prielaidos, jog asmens sveikatos priežiūros paslaugos tarp lyginamųjų būklių bus vienodos. Taip pat, laikomasi prielaidos, jog akalabrutinibo skyrimas nepareikalaus papildomų kaštų, lyginant su ibrutinibu. Tarnybai atlikus perskaičiavimą, taikant PGS, gydymas akalabrutinibu lieka pigesne gydymo alternatyva, lyginant su gydymu ibrutinibu.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas (pirmi metai)	*****
Kaštų skirtumas (tolimesni metai)	*****

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

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

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą. KKOHTD užpildyta gydytojų forma
- 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 klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika

<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška 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 klinikiška 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 klinikiška 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** vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška 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.

Suaugusiųjų anksčiau bent vienu vaistu gydytos lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

- anksčiau taikytas LLL gydymas, kuriems gydymas fludarabinu netinka ir yra LLL gydymo indikacijos;
- nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija ir yra LLL gydymo indikacijos.