

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**

**Lorviqua 25 mg plėvele dengtos tabletės
Lorviqua 100 mg plėvele dengtos tabletės**

Lorlatinibas

STV-38

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Pfizer Liuksembourg
1.2	Registracijos data	2019 m. gegužės 6 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 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	Lorviqua monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems anaplastinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu pažengusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), gydyti, kai liga progresavo po terapijos: <ul style="list-style-type: none"> • alektinibu arba ceritinibu kaip pirminiu ALK tirozinkinazės inhibitoriumi (TKI), arba • krizotinibu ir bent vienu kitu ALK TKI
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas Netiesioginis palyginimas	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas <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 2020 m. gegužės 13 d.	Lorlatinibas rekomenduojamas kaip gydymo pasirinkimas pacientams, kuriems yra anaplastinės limfomos tirozinkinazės (ALK TK) teigiamas nesmulkiųjų ląstelių išplitęs vėžys ir kuriems nustatyta ligos progresija po pirmos eilės gydymo ALK TK inhibitorimi: alektinibu ar ceritinibu, arba krizotinibu bei nors vienu antros kartos ALK TK. pareiškėjas tieks lorlatinibą pagal komercinį susitarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2020 m. sausio 30 d.	Lorlatinibas nerekomenduojamas kompensuoti gydymui suaugusiems pacientams, kuriems yra anaplastinės limfomos tirozinkinazės (ALK TK) teigiamas išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys ir kuris progresavęs po pirmos eilės gydymo alektinibu ar ceritinibu, arba pirmos eilės gydymo krizotinibu ir antros kartos ALK TK inhibitoriumi.	

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2019 m. birželio 25 d. <input checked="" type="checkbox"/> Taip* <input type="checkbox"/> Ne 2019 m. spalio 14 d.	Lorlatinibas skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems yra anaplastinės limfomos tirozinkinazės (ALK TK) teigiamas išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys ir kuris progresavęs po pirmos eilės gydymo alektinibu ar ceritinibu, arba pirmos eilės gydymo krizotinibu ir antros kartos ALK TK inhibitoriumi (ALK TKI).	Pilnas sveikatos technologijos vertinimas nerekomenduojamas. NCPE nerekomenduoja lorlatinibo kompensavimo pagal pateiktą šio vaistinio preparato kainą.*
---	---	--	--

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, nulemianti didžiausią mirtingumą. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2020 m. nustatyta 2,2 mln. naujų plaučių vėžio atvejų visame pasaulyje. Šios agentūros duomenimis Europoje 2020 m. naujų plaučių vėžio atvejų buvo 477 534, tai yra 10,6 procentų nuo visų vėžio atvejų, o Lietuvoje – 1500 atvejų (arba 8,8 proc. nuo visų vėžio atvejų). Lietuvos vėžio registro duomenimis, plaučių vėžys dažniau nustatomas vyrams, nei moterims.

Kokią plaučių vėžio gydymo taktiką taikyti turi būti sprendžiama remiantis plaučių vėžiu sergančių ligonių ištyrimu (įskaitant ir predikcinių bei prognozinių molekulinį genetinį imuninių žymenų nustatymo galimybę, pvz., ALK geno translokacija) bei gydymu (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, taikinių ir imunoterapija, invazinių pulmonologinių procedūrų galimybė).

Nepaisant diagnostinių ir mokslinių pasiekimų NSLPV gydyme, iki šiol nėra tikslinio gydymo pacientams, kurie yra atsparūs pirmos ir (arba) antros kartos AKL TKI. Šiems pacientams tolimesnės gydymo galimybės yra ribotos. Šiuo metu nėra veiksmingo antros eilės gydymo po gydymo alektinibu ar ceritinibu, arba trečios bei vėlesnių eilių gydymo, nes gydymas chemoterapija abiem atvejais nėra optimalus, ypač esant smegenų metastazėms. Smegenų metastazės yra pagrindinė šios pacientų populiacijos problema, lemianti tolimesnę ligos prognozę, todėl vaistiniai preparatai, pasižymintys prasiskverbimu į CNS, ypač reikalingi.

Remiantis Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašu, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. vasario 20 d. įsakymu Nr. V-127 „Dėl Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašo patvirtinimo“, nustatčius ALK tirozino kinazės geno translokaciją, skiriami ALK tirozino kinazės inhibitoriai.

Paraiškoje siūloma nauja vaisto vieta gydymo algoritme – skirti TKI grupės vaistą (lorlatinibą) pacientams, kuriems buvo neveiksmingas anksčiau taikytas gydymas ALK TKI grupės preparatais.

Šiuo metu šiai pacientų grupei yra taikoma chemoterapija dviem vaistiniais preparatais, iš kurių vienas yra platina (cisplatina arba karboplatina), t. y. PDC (angl. *platinum doublet chemotherapy*).

Tiesioginis palyginimas

Tiesioginio palyginimo klinikinių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti palyginamąjį veiksmingumą, nebuvo pateikta.

Netiesioginis palyginimas

Nesant tiesioginio palyginimo duomenų, palyginamasis gydymo efektyvumas buvo įvertintas naudojant sutapatinto netiesioginio gydymo palyginimo (angl. *matching-adjusted indirect comparison (MAIC)*) metodą. Pareiškėjas numatė, kad palyginamasis gydymas šiuo atveju gali būti monoterapija pemetreksedu ar doksetakseliu.

MAIC analizės duomenys turi būti interpretuojami atsargiai dėl skirtingų pacientų grupių, tyrimų nesutapimų pagal įtraukimo kriterijus, skirtingų pirminių ir antrinių baigčių apibrėžimų, jų nebuvimo bei to nulemtu rezultatų skirtumo.

MAIC analizėje buvo vertinami išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI). IBLP buvo vertinamas pagal ALUR/ASCEND tyrimų rezultatus. Pažymėtina, kad ALUR/ASCEND tyrimo pacientai prieš tyrimą jau buvo gydomi chemoterapija, todėl pasirinkta šių tyrimų pacientų populiacija nevisai tinka palyginimui su klinikinio tyrimo 1001 pacientų populiacija. ALUR/ASCEND tyrimų pacientai turėjo pažangesnę chemoterapiją prieš ALK TKI skyrimą nei pacientai iš klinikinio tyrimo 1001 (EXP3B, EXP4 ir EXP5 pogrupiai). Dėl to, tikėtina, chemoterapijos derinio efektyvumas nebuvo įvertintas MAIC analizėje, nes analizė rėmėsi monoterapijos efektyvumu vertinant IBLP. Taip pat ALUR/ASCEND tyrimuose nebuvo vertinamas bendrasis išgyvenamumas. Iš PROFILE 1001 ir PROFILE 1005 (krizotinibas) retrospektyvinės analizės buvo paimti tik pacientai, kurie galimai buvo gydomi chemoterapija (paraiškos 36 punktas). Šis pacientų pogrupis buvo nedidelis ir taikomas gydymas nėra tiksliai apibrėžtas, kas leidžia abejoti parinkto pacientų pogrupio tinkamumu BI vertinimui.

Nors pateikti MAIC rezultatai vertinami palankiai, tačiau jie negali atstoti tiesioginio palyginimo duomenų. Šiuo metu Lietuvoje remiantis Plaučių vėžio gydymo aprašu, nustatius ALK tirozino kinazės geno translokaciją, skiriami ALK tirozino kinazės inhibitoriai pirmaeiliam gydymui (alektinibas, ceritinibas, krizotinibas) (14 punktas). Paraiškoje paminėta, kad jei liga progresuoja skiriant gydymą antros kartos ALK TKI, gali būti skiriamas chemoterapijos derinys. Dažniausiai šiuo atveju taikoma chemoterapija dviem preparatais, iš kurių vienas yra platina (cisplatina arba karboplatina)“ (Paraiška, penktasis skirsnis, klinikinis veiksmingumas, 44 p.). Nors tikėtina, kad pemetreksedo ir docetakselio efektyvumas yra panašus, monoterapija šiais vaistiniais preparatais negali būti prilyginama pemetreksedo/docetakselio derinio su platinos junginiais efektyvumui, gydymas deriniu platinos pagrindu, tikėtina, yra veiksmingesnis.

Įvertinus pateiktos MAIC analizės rezultatus nepakanka duomenų teigti, kad lorlatinibas yra pranašesnis už chemoterapijos derinius dėl nepakankamos pradinių pacientų charakteristikų atitikties palyginamuose tyrimuose bei svarbių veiksnių, įtakuojančių efektyvumą, neįtraukimo į MAIC analizę (pvz. chemoterapijos deriniai).

Kiti tyrimai

Klinikinis efektyvumas, skiriant monoterapiją lorlatinibu pacientams, sergantiems mNLPV po nesėkmingos pirmos ir/ar antros kartos ALK TKI monoterapijos, buvo įvertintas atvirame, be kontrolinės šakos I/II fazės klinikiniame tyrime 1001.

Remiantis klinikinio tyrimo protokolu specifinė hipotezė kiekvienai pacientų kohortai (nuo EXP1 iki EXP5) nebuvo numatyta ir jų imčių dydžiai nebuvo statistškai pagrįsti. Paraiškoje vertinimui buvo pateikti EXP3B, EXP4 ir EXP5 pogrupių duomenys. EXP3B kohortoje liko pacientai, kurie buvo prieš tai gydomi tik antros kartos ALK TKI. Pacientai iš EXP4 ir EXP5 buvo gydomi daugiau 2 arba 3 ALK TKI, daugiausiai iš kurių buvo krizotinibas ir 1 arba 2 antros kartos ALK TKI. EXP4 ir EXP5 kohortos apėmė pacientus su intensyvesniu ALK TKI gydymu, todėl šių 2 kohortų pacientų duomenis buvo suplanuota naudoti bendrai veiksmingumo analizei. EXP 3B, EXP 4 ir EXP5 nebuvo pritaikyti statistiniam reikšmingumui nustatyti vertinant pirminę ir antrines vertinamąsias baigtis, todėl šių rezultatų išvadų interpretacija yra ribota. Kadangi tai buvo vienos šakos tyrimas, kontrolinės šakos nebuvo numatyta, palyginamojo lorlatinibo efektyvumo yra neįmanoma įvertinti.

Klinikinio tyrimo 1001 rezultatai

Pirminė vertinamoji baigtis buvo OAD bei intrakranijinis OAD, įvertintas nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) pagal RECIST v.1.1.: iki 5 pažaidų CNS. OAD buvo vertinamas bendrai ir atskirose EXP3B, 4 ir 5 imtyse. Efektyvumo analizė parodė, kad bendroje EXP3B–5 populiacijoje OAD (VA ir DA) buvo 40,3 proc. (PI 32,1–48,9); o vertinant NPK pacientų su smegenų metastazėmis OAD – 47,9 proc. (PI 37,5–58,4) (*Paraiška 14, 15 lentelės*). Papildomai buvo įvertintas geriausias atsako į gydymą dažnis (GAD). GAD bendroje EXP3B–5 populiacijoje buvo 2,2 proc. pasiekus pilną atsaką ir 38,1 proc. – dalinį atsaką. Vertinant NPK pacientų su smegenų metastazėmis GAD buvo 27,7 proc. pasiekus pilną atsaką ir 20,2 proc. – dalinį atsaką (*Paraiška 14, 15 lentelės*).

Antrinės vertinamosios baigtys. IBLP yra laikas nuo 1 ciklo 1 dienos iki pirmojo objektyvaus ligos progresavimo arba mirties dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Gydymas lorlatinibu užtikrino 6,9 mėnesių IBLP. Pateiktos analizės vertinimo metu bendroje pacientų populiacijoje 15,8 proc. pacientų, kuriems yra III arba IV stadijos NSLPV su arba be smegenų metastazėmis, buvo gyvi ir tęsė dalyvavimą tyrime. BI yra laikas nuo 1 ciklo 1 dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties datos. Bendroje populiacijoje 15,8 proc. pacientų, kuriems yra III arba IV stadijos NSLPV su arba be smegenų metastazių, buvo gyvi ir tęsė dalyvavimą tyrime. BI buvo 20,4 mėnesiai.

Vaistinio preparato lorlatinibo charakteristikų santraukoje pateikta išsami informacija apie nepageidaujamus reiškinius. Klinikinio tyrimo 1001 duomenys įtraukti į PCS saugumo duomenų santrauką (4.8) ir klinikinio veiksmingumo aprašymą (5.1). Vartojant lorlatinibą dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo: hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, edema, periferinė neuropatija, kūno masės padidėjimas.

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai (NR) (3–4 laipsnio), kurie pasireiškė >2 proc. tyrime dalyvavusiųjų, yra nurodyti 8 lentelėje. Dažniausias tyrime dalyvavusių sunkus NR buvo ligos progresas (11,5 proc.).

Vertinimo metu buvo atsižvelgta į NICE rekomendacijas, kuriose lorlatinibas rekomenduojamas kaip gydymo pasirinkimas: „Lorlatinibas rekomenduojamas kaip gydymo pasirinkimas pacientams, kuriems yra anaplastinės limfomos tirozinkinazės (ALK TK) teigiamas nesmulkiųjų ląstelių išplitęs vėžys ir kuriems nustatyta ligos progresija po pirmos eilės gydymo ALK TK inhibitoriumi: alektinibu ar ceritinibu, arba krizotinibu bei nors vienu ALK TK. Pareiškėjas tieks lorlatinibą pagal komercinį susitarimą“. Taip pat į ESMO (2020) gaires, kuriose lorlatinibas apibrėžiamas kaip „gydymo pasirinkimas, kai pacientams yra ligos progresavimas gydant antros kartos ALK TKI, jei yra <patvirtintas>“. [III, A; ESMO-MCBS v1.1 santykis: 3]. Klinikinis tyrimas 1001 parodė lorlatinibo efektyvumą, tačiau nepateikė tiesioginių įrodymų dėl palyginamojo efektyvumo su šiuo metu taikoma chemoterapija pacientams, kurie serga anaplastinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu

pažengusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kai liga progresavo po nesėkmingos ALT TKI terapijos. Todėl išvados apie palyginamąjį efektyvumą, remiantis pateiktais duomenimis, padaryti neįmanoma, kas sudaro prielaidą dėl neigiamo klinikinio veiksmingumo vertinimo.

Apibendrinant netiesioginio palyginimo rezultatus ir atsižvelgiant į tiesioginio palyginimo nebuvimo atvirame, be kontrolinės šakos II fazės klinikiniam tyrimo, pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti, o klinikinį veiksmingumą neįmanoma apibrėžti, lyginant su įprasta klinicine praktika.

Privalumai (*angl. strength*)

Akivaizdžių privalumų nėra.

Trūkumai (*angl. weakness*)

- Tiesioginis efektyvumo palyginimas nepateiktas.
- Netiesioginiame palyginime palyginamieji pemetreksedo/docetakselio monoterapija, įprastinė klinika praktika Lietuvoje laikoma pemetreksedo/docetakselio su platinos junginiais chemoterapija. Tikėtina, kad pervertintas monoterapijos efektyvumas, palyginus su chemoterapijos deriniais.
- Netiesioginio palyginimo rezultatų nepakanka padaryti išvadą apie lorlatinibo pranašumo prieš pemetreksedo/docetakselio su platinos junginiais chemoterapija.
- Lorlatinibo klinikinis efektyvumas, skiriant monoterapiją lorlatinibu pacientams, sergantiems mNLPV po nesėkmingos pirmos ir/ar antros kartos ALK TKIs monoterapijos, buvo įvertintas atvirame, be kontrolinės šakos I/II fazės tyrimo 1001. Pateiktas klinikinis tyrimas yra I/II fazės, daugkartinės dozės, dozės eskalacijos, saugumo, FK/FD bei priešnavikinio aktyvumo tyrimas.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas.

Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka į klinikinį tyrimą 1001 (II fazės atviras, daugiacentris, priešvėžinio veiksmingumo vertinimo vartojant lorlatinibą, kaip vieną vaistą, tyrimas pacientams, sergantiems pažengusiu NSLPV nustačius ALK tirozino kinazės geno translokaciją) įtrauktų pacientų populiacijos 3B-5 pogrupių charakteristikas.

Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka klinikinio paraiškos vertinimo dalyje pateiktą palyginamąjį gydymą. Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka įprastą Lietuvos Respublikos klinikinę praktiką. Tačiau, kaip pažymima protokolo klinikinėje dalyje, pasirinktas palyginamasis gydymas analizėje nėra vienintelis galimas gydymas nagrinėjamai pacientų populiacijai. Pareiškėjas duomenų, apie dažniausiai taikomą chemoterapijos derinį, nepateikė.

Analizėje taikomas modeliavimas naudojant padalintos kohortos išgyvenamumo (*angl. partitioned survival analysis*) modelio tipą. Modelio struktūra pateikiama 5 paveiksle. Modelį sudaro 3 sveikatos būklės: neprogresuojanti liga, progresuojanti liga ir mirtis. Pacientai modeliavimo pradžioje patenka į neprogresuojančios ligos būklę ir jiems taikoma rizika ligai progresuoti. Mirtis gali ištikti tiek esant neprogresuojančios ligos būklėje, tiek esant progresuojančios ligos būklėje. Mirtis yra absorbuojanti sveikatos būklė, iš jos nebėra pereinama į kitas sveikatos būkles. Pacientų dalis esanti neprogresuojančios ligos būklėje apskaičiuota remiantis išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) duomenimis. Pacientų dalis esanti progresuojančios ligos būklėje

apskaičiuojama remiantis bendro išgyvenamumo (BI) ir IBLP duomenimis. Pacientų dalis mirties būklėje apskaičiuojama remiantis BI duomenimis.

Modelio ciklą sudaro 30 d. Tai pakankamai trumpas periodas šiai ligai vertinti, taip pat atitinka lorlatinibo pakuotės dydį. Kaštams pirmos eilės vaistams netaikomas pusės ciklo koregavimas, daroma prielaida, kad jie bus skiriami kiekvieno naujo modelio ciklo pradžioje. Visiems kitiems kaštams taikoma pusės ciklo korekcija.

Analizės modelio tipas yra laikomas pagrįstu. Modelyje šališkumas nėra jaučiamas. Modeliavimo pasirinkimas yra tinkamas įvertinti poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei ir ligos progresavimo eigą ALK-teigiamu NSLPV sergantiems pacientams, tai atitinka vertinamąsias baigtis klinikiniam tyrimui 1001.

Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.

Analizėje taikoma 20 metų laiko perspektyva. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama atsižvelgiant į nedidelį šios pacientų grupės ilgalaikį išgyvenamumą. Pasirinkta laiko perspektyva iš esmės apima visus su gydymu susijusius kaštus ir gydymo baigtis.

Klinikiniai įrodymai, naudojami ekonominio vertinimo dalyje, atitinka vertinimo protokolo 3.1 ir 3.2 skyriuose naudojamus įrodymus. Pacientų populiaciją šioje analizėje labiausiai atitinka pacientų EXP-3B:5 grupė iš tyrimo 1001, t. y. gydyti bent vienu, kitu nei krizotinibas, ALK TKI. EXP-3B:5 grupėje buvo vertinti 139 pacientai. Atsižvelgiant į tai, kad klinikiniam tyrimui nebuvo kontrolinės grupės pacientų, palyginamojo gydymo sukuriama nauda vertinama naudojant kitus šaltinius, rastus atliekant sistemingą literatūros apžvalgą. Šie šaltiniai yra ALUR, ASCEND-5 ir PROFILE 1001/1005 klinikiniai tyrimai. Siekiant atlikti palyginimą buvo taikomi naivė and MAIC netiesioginio palyginimo metodai.

Kadangi analizėje taikoma ilgesnė laiko perspektyva nei stebėjimo laikotarpis klinikinėse tyrimuose, kurių rezultatai naudojami šioje analizėje, taikomi ekstrapoliacijos metodai. Atsižvelgiant į tai, kad pateikti klinikiniai įrodymai nepagrindžia lorlatinibo pranašumo prieš įprastą klinikinę praktiką (palyginamasis efektyvumas neįrodytas kaip didesnis, o klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika), tolimesnės veiksmingumo prielaidos, grindžiamos šiais įrodymais, yra netinkamos vertinti.

Sveikatos priežiūros paslaugų, vaistinių preparatų įsigijimo kaštai, nepageidaujamų reiškinių kaštai apskaičiuoti iš esmės tinkamai. Egzistuoja tikslesnių duomenų apie sveikatos priežiūros paslaugų poreikį, trūkumas.

Pagrindiniai ekonominės analizės trūkumai:

1. Esminis šios ekonominės analizės trūkumas yra patikimų klinikinių duomenų, kuriais grindžiama visa ekonominė analizė, stoka. Trūksta tiesioginių palyginamųjų duomenų kadangi pagrindinis klinikinis tyrimas, kuris grindžia lorlatinibo efektyvumą, buvo atviras, vienos gydymo šakos. Analizėje taikomas netiesioginis palyginimas ir palyginamojo gydymo nauda vertinama naudojant klinikinių tyrimų ALUR ir ASCEND-5 IBLP duomenis ir klinikinio tyrimo PROFILE 1001/1005 BI duomenis. Pabrėžtina, kad toks palyginimas yra neapibrėžtas dėl populiacijos skirtumų lyginant su klinikinio tyrimo 1001 populiacija – skiriasi prieš tai taikytas gydymas (pvz., kai kuriuose tyrimuose, kuriais yra remiamas palyginamojo gydymo PDC efektyvumas, pacientai iki tyrimo pradžios buvo gydyti PDC

terapija. Taip pat minėtuose klinikiniuose tyrimuose palyginamosios tyrimo šakos buvo pemetreksedo ar docetakselio monoterapija, o ne PDC. Dėl šios priežasties palyginamojo gydymo sukuriama nauda yra neapibrėžta ir Tarnyba iš pateiktų duomenų negali įvertinti lorlatinibo inkrementinės kaštų naudingumo vertės. Tai yra esminė šios farmakoekonominės analizės problema.

2. Gyvenimo kokybės įverčiai buvo gauti taikant netiesioginį palyginimą. Tyrimų, naudotų netiesioginiam palyginimui, populiacijos šiek tiek skyrėsi, todėl gyvenimo kokybės įverčiai laikomi neapibrėžtais.
3. Tarnybos vertinimu, sekančių eilių gydymo prielaidos yra neapibrėžtos dėl duomenų trūkumo ir tai gali turėti gana reikšmingą įtaką analizės rezultatams.

Remiantis tuo, kas išdėstyta pirmiau, bei tuo, kad šios rekomendacijos klinikinės dalies vertinime pažymima, kad pateikti klinikiniai įrodymai nepragrindžia lorlatinibo pranašumo prieš įprastą klinikinę praktiką (palyginamasis efektyvumas neįrodytas kaip didesnis, o klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika), ekonominės analizės rezultatų pateikimas yra netikslingas ir ekonominės analizės rezultatai Tarnybos nebuvo perskaičiuojami.

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
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input 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 checked="" 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 klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input checked="" type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, 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, <taikant PGS> <netaikant PGS> <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, <taikant PGS> <netaikant 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, <taikant PGS> <netaikant PGS>, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" 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 34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.1, 33.3 papunkčiuose (žr. 6 skyrių), neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.