

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**

NUBEQA 300 mg plėvele dengtos tabletės

Darolutamidas

Paraiškos numeris STV26

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB "Bayer"
1.2	Registracijos data	2020 m. kovo 27 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	NUBEQA skirtas nemetastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (nmKAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika. C61
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal visą registruotą indikaciją.

1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • tiesioginiame palyginime - placebo; • netiesioginiame – apalutamidas 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama
-----	---	--

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. lapkričio 20 d.	Darolutamidas rekomenduojamas kompensuoti kaip pasirinktinį vaistinių preparatą gydant pacientus, sergančius kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kai yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika.	Rekomenduojama kompensuoti tik tuo atveju, jei pareiškėjas tiekia darolutamidą pagal komercinį susitarimą.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. balandžio 20 d.	Rekomenduojama kompensuoti su nustatytais klinikiniais kriterijais ir sąlygomis.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2021 m. rugsėjo 10 d. <input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. kovo 1 d.	Nerekomenduojama kompensuoti darolutamido (Nubeqa), jei kaštų naudingumas nebus pagerintas, lyginant su esamais gydymo būdais. Sveikatos paslaugų vadyba (angl. Health Service Executive, HSE) patvirtino darolutamido (Nubeqa) kompensavimą.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Prostatos vėžys yra dažniausia vyrų onkologinė liga Lietuvoje. Šiuo metu nmKAPV sergantiems pacientams skiriama antiandrogenų terapija, tačiau nepaisant šio gydymo, didžiajai daliai pacientų liga progresuoja, pirmiausiai pasireikšdama kaip prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekio didėjimas.

Tiesioginis palyginimas

ARAMIS tyrimo dalyvių charakteristikos atitinka suaugusius pacientus, kuriems yra nustatytas nmKAPV ir kurie priklauso didelės metastazių atsiradimo rizikos grupei ir atitinka pateiktą indikaciją: „*darolutamidas skirtas nemetastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (nmKAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika*“. Išgyvenamumas be metastazių (IBM) yra tinkama pirminė vertinamoji baigtis vertinant klinikinių tyrimų duomenis apie nmKAPV, nes ši baigtis atspindi atidėtą ligos progresavimą. Klinikiniame tyrime ARAMIS IBM mediana buvo 40,4 mėn. darolutamido grupėje ir 18,4 mėn. placebo grupėje. Vertinant gydymo efektyvumą pagal IBM, nustatytas statistiškai patikimas medianų skirtumas (22 mėnesiai) ir rizikos santykis (RS) – 0,41 (95 proc. PI, 0,34-0,50; $P < 0,001$), kuris rodo, kad metastazių atsiradimo rizika vartojant darolutamidą 59 proc. mažesnė nei aktyvaus stebėjimo grupėje.

Bendras išgyvenamumas (BI) buvo antrinė pagrindinė baigtis klinikiniame tyrime ARAMIS ir buvo vertinama tarpinėje ir galutinėje analizėje. Tarpinėje analizėje BI mediana abiejose tyrimo grupėse nebuvo pasiekta. Vertinant pagal mirčių atvejus abiejose grupėse statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta (RS=0,71; 95 proc. PI, 0,50-0,99; $P = 0,045$), nes iš anksto numatytas α -lygmuo turėjo būti 0,0005 tarpinėje BI analizėje. Atliekant galutinę analizę RS (0,69; 95 proc. PI, 0,53-0,88; $P = 0,003$) parodė darolutamido pranašumą, lyginant su placebo. Nors numatytas mirčių skaičius, reikalingas BI naudai nustatyti, buvo pasiektas, BI mediana nebuvo pasiekta abiejose tyrimo grupėse dėl didelio išgyvenusių pacientų cenzūravimo.

ARAMIS tyrimas parodė, kad darolutamido ir placebo grupėse mirčių, susijusių su prostatos vėžiu, dažnis buvo vienodas: 53,7 proc. darolutamido grupėje ir 52,8 proc. placebo grupėje, tačiau tyrimas nenumatė nustatyti gydymo darolutamidu poveikio mirčiai nuo prostatos vėžio (Fizazi K et al, 2020). Apibendrinant, Tarnyba mano, kad BI rezultatų išvada turi būti pateikta atskirai nuo IBM, nes yra veiksniai, kurie sąlygoja rezultatų (išgyvenusių pacientų cenzūravimas bei RS reikšmė) neapibrėžtumą.

Reikšmingų saugumo problemų tyrimo metu nebuvo nustatyta. Darolutamidas dažniau nei placebo sukelia nuovargį. Taip pat buvo pastabėta 3 ir 4 laipsnio širdies nepakankamumo atvejų (sąvoka apima – kitur neklasifikuotą širdies nepakankamumą, ūminį širdies nepakankamumą, lėtinį širdies nepakankamumą, stazinį širdies nepakankamumą ir kardiogeninį šoką). Širdies

nepakankamumo dažnis buvo didesnis tarp pacientų, vartojančių darolutamidą nei tarp pacientų placebo grupėje.

Klinikinio tyrimo ARAMIS rezultatai rodo, kad darolutamidas kliniškai veiksmingas gydant suaugusius vyrus, kuriems yra nustatytas nmKAPV bei yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika. Gyvenimo kokybės įvertinimas ir saugumo analizė klinikiniame tyriame ARAMIS patvirtino naudos/rizikos santykį darolutamido naudai. Esant metastazavusiam prostatos vėžiui pacientai patyria skausmą, jiems didėja PSA lygis, blogėja gyvenimo kokybė bei dažniau taikoma citotoksinė chemoterapija. Klinikinio tyrimo rezultatai rodo, darolutamido terapija atitolina ligos progresavimo požymius ir citotoksinės terapijos pradžią.

Netiesioginis palyginimas

Paraiškoje pateiktas palyginamasis vaistinis preparatas - aktyvus stebėjimas (placebas) – formaliai atitiko reikalavimus pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. V-159 116.1 punktą. Paraiškos pateikimo metu (2020-06-23) Lietuvoje nebuvo kitų antroji kartos antiandrogenų kompensuojamųjų vaistinių preparatų kompensuojamųjų vaistinių arba rezerviniame sąraše. Tačiau 2020 m. rugsėjo 30 d. apalutamidas - antros kartos antiandrogenas – buvo įrašytas į rezervinį kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą ir nuo to laiko laikomas (pagal įsakymo Nr. V-159 119 punktą) kaip taikomas gydymas Lietuvos įprastinėje klinikinėje praktikoje. Todėl sveikatos technologijos vertinimo metu 2022 metais apalutamidas laikomas tinkamas palyginamasis vaistinis preparatas. 2020 m. Europos medicinos onkologijos draugija (angl. *European Society of Medical Oncology, ESMO*) atnaujino prostatos vėžio gydymo gaires ir priskyrė darolutamidą prie pasirinktinio gydymo vaistinių preparatų pacientams sergantiems nmKAPV ir gydomiems antiandrogenais, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika. Pažymėtina, kad apalutamidas ir darolutamidas priskiriami vienodam įrodymų lygmeniui, Darolutamidas ir apalutamidas yra pasirinktiniai vaistiniai preparatai gydant nemetastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį (nmKAPV) suaugusius vyrus, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika. Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu apalutamidas būtų tinkamiausias palyginamasis vaistinis preparatas, Pareiškėjo paprašyta pateikti šių dviejų vaistinių preparatų klinikinio efektyvumo palyginimo duomenis. Atsakant į šį klausimą, pareiškėjas pateikė straipsnį, kuriame buvo pristatytas sutapatintas netiesioginis gydymo palyginimas (angl. *matching-adjusted indirect treatment comparison*). Įvertinus atsitiktinių imčių tyrimų metodiką, bendrąsias populiacijos charakteristikas ir vertinamąsias baigtis ir dominančių grupių palyginamumo galimybes, daroma išvada, kad ARAMIS (darolutamidas) ir SPARTAN (apalutamidas) tyrimo rezultatai tinkamai įvertinti: pirminėje analizėje prieš duomenų sutapatinimą ir po duomenų sutapatinimo rizikos santykis tarp darolutamido ir apalutamido buvo 1,29 (95 proc. PI 0,95-1,74) ir 1,14 (0,83-1,58). Taip

pat nebuvo pastebėta jokie skirtumo gydymo efektyvumo prasme atliekant jautrumo analizę (RS=1,11; 95 proc. PI 0,72-1,10) (Halabi S. et al., 2021).

Remiantis pateiktais duomenimis darolutamido palyginamasis efektyvumas įvertintas kaip iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika; klinikinis darolutamido veiksmingumas įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

Privalumai medicininėms paslaugoms ar pacientams

- Darolutamidas vartojamas per burną, todėl nereikėtų papildomų apsilankymų sveikatos priežiūros įstaigoje.

Trūkumai medicininėms paslaugoms ar pacientams

Gali pasireikšti prostatos vėžio ląstelių atsparumas darolutamidui. Tai yra kryžminis atsparumas tarp darolutamido, apalutamido, enzalutamido bei abiraterono.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjas, teikdamas paraišką, pateikė kaštų naudingumo analizę, kai palyginamasis gydymas yra antiandrogenų terapija. Ekonominė analizė atliekama populiacijai atitinkančiai ARAMIS tyrimo populiacijai, t. y. vyrams, kuriems nustatytas nemetastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys (nmKAPV) kai yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika. Analizė atliekama iš mokėtojo perspektyvos. Analizėje įtraukiami tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai ir vertinama nauda. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Ekonominėje analizėje taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva, atitinkamai atliekamas kaštų ir efektyvumo modeliavimas. Taikoma laiko perspektyva yra 27 metai, ji pasirenkama remiantis klinikinio tyrimo ARAMIS vidutiniu tiriamųjų amžiumi, kuris buvo 73,6 metai. Tarnyba pasirinktą laiko perspektyvą laiko tinkama.

Atliekant farmakoekonominę analizę naudojamas padalintos kohortos išgyvenamumo (išskaidyto išgyvenamumo) modelis (angl. *partitioned survival model*). Modeliuojamos 3 sveikatos būklės: liga be metastazinio progresavimo, metastazinio ligos progresavimo ir mirtis. Pacientų proporcijoms modelyje naudojamose sveikatos būklėse nustatyti (abejose šakose) naudojami ARAMIS klinikinio tyrimo baigčių duomenys.

Pagrindiniai kaštų naudingumo analizės trūkumai yra:

- Bendrojo išgyvenamumo prielaidų neapibrėžtumas. Klinikiniame tyrime ARAMIS BI duomenys buvo nebrandūs, o atliekant gautų duomenų ekstrapoliavimą į analizėje taikomą laiko perspektyvą, tikėtina, yra pervertinama darolutamido nauda. Tarnyba negali kiekybiškai įvertinti, kokią įtaką šis neapibrėžtumas gali turėti kaštų naudingumo rezultatui;

- Prielaidų dėl vėlesnio gydymo pasirinkimų ir santykio tarp jų neapibrėžtumas. Prielaidos dėl vėlesnio gydymo eilių remiasi Jungtinės Karalystės patariamiosios tarybos nuomone. Pareiškėjas teigia, kad ši nuomonė atitinka Lietuvos klinikinę praktiką, tačiau aiškaus šaltinio nepateikia. Keičiantis vėlesnio gydymo prielaidoms reikšmingai keičiasi ekonominės analizės rezultatas, todėl šis neapibrėžtumas gali turėti svarbią įtaką analizės rezultatui.

Teikiant trūkumų raštą pareiškėjo buvo prašoma pateikti kaštų mažinimo analizę, kai palyginamasis gydymas yra apalutamidas, nes gydymas apalutamidu paraiškos vertinimo metu yra geriausias prieinamas gydymas Lietuvos klinikinėje praktikoje. Pareiškėjas, atsakydamas į trūkumų raštą, pateikė kaštų mažinimo analizę (palyginamasis vaistas apalutamidas), taip pat sumažino darolutamidui taikomą kainą. Atliekant kaštų mažinimo analizę buvo daroma prielaida, kad palyginamųjų gydymų darolutamido ir apalutamido sveikatai sukuriama nauda yra vienoda, yra lyginami tik vaistų įsigijimo ir nepageidaujamų reiškinių sukuriami kaštai.

Ekonominės analizės rezultatas

Kai palyginamasis gydymas apalutamidas (kaštų mažinimo analizės rezultatas):

Rezultatai		
<i>Kaštų palyginimas</i>		<i>Kaštų skirtumas</i>
Darolutamidas	Apalutamidas	
€	€	€

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, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika

<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <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 klinikiška 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 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, <input checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, 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 bei skyrimo sąlygų, netaikant PGS, taikant atnaujintą darolutamido kainą¹, 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.

Nubeqa skirtas nemetastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (nmKAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

ⁱ Atnaujinta Nubeqa 300 mg, N112 kaina yra laikoma kaina, kurią pareiškėjas pritaikė atnaujintoje farmakoeconominėje analizėje, pateiktoje atsakyme į trūkumų raštą, gautą 2022-07-21.