

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**

Tagrisso 40, 80 mg plėvele dengtos tabletės

(Osimetinibas)

STV-98

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „AstraZeneca Lietuva“
1.2	Registracijos data	2016 m. vasario 2 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
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	TAGRISSO monoterapija suaugusių pacientų IB- IIIA stadijų nesmulkiąstelinio plaučių vėžio (angl. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), turinčio epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. <i>epidermal growth factor receptor</i> , EGFR) 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui po visiškos naviko rezekcijos; TLK-10 AM C34.

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Pagal registruotą terapinę indikaciją.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas su placebo, kadangi šiuo metu taikoma 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 2022 m. sausio 19 d.	Rekomenduojama kompensuoti, jeigu: - gydymas osimertinibu būtų sustabdytas po 3 metų ar anksčiau, jeigu atsiranda ligos progresija ar toksiškumas; - kompanija pateiks komercinį susitarimą.	Kaštų naudingumas yra neapibrėžtas. Tikėtina, kad vaisto kaštų naudingumas yra išlaikomas, bet tam patvirtinti reikia daugiau duomenų, kurie sumažintų analizės neapibrėžtumą. Rekomenduojama vaistą kompensuoti Vėžio vaistų fondo (angl. Cancer Drugs Fund) lėšomis.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. kovo 4 d.	Tagrisso turi būti skiriamas tik suaugusiems (≥ 18 metų) pacientams, kuriems baigtas chirurginis IB-III A stadijos gydymas arba atlikta IIA -IIIB stadijos rezekcija su chemoterapija arba be jos. Pacientai turėtų pradėti gydymą Tagrisso per 10 savaičių po operacijos, jei nebuvo atlikta chemoterapija po operacijos arba per 26 savaites, jei po operacijos buvo taikyta chemoterapija.	Remiantis CADTH atliktu sveikatos ekonominiu vertinimu, Tagrisso nesukuria geros vertės sveikatos priežiūros sistemai už pateikiamą kainą, todėl reikalaujama 82 % sumažinti kainą tam, kad būtų pagerintas kaštų efektyvumas.

Nacionalinis farmakoeconomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	Vertinimas vyksta.	Vertinimas vyksta.
Kita	-	-	-

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys (broncho ir plaučio piktybinis navikas, ligos kodas pagal TLK-10-AM C34) - tai plaučių piktybinis navikas. Plaučių vėžys yra nekontroliuojamas ląstelių dauginimasis plaučių audiniuose. Tai gali sąlygoti vėžinio audinio metastazę į gretimus organus. Plaučių vėžys yra dažniausia mirties nuo vėžio priežastis.

Lietuvoje Higienos instituto sveikatos statistinių duomenų portalo duomenimis 2020 m. buvo 4113 sergantys bronchų ir plaučių vėžiu (C34; ligotumas) ir 1229 mirė nuo trachėjos, bronchų ir plaučių vėžio (C33-C34). Duomenys apie sergamumą šiuo metu nepateikiami. Tikėtina, kad Lietuvoje kasmet atitinkančių tikslinę gydymo osimertinibu grupę susidarytų iki 45 pacientų. Atsižvelgiant į tai, kad šis gydymas taptų vieninteliu gydymo pasirinkimu pacientams po visiškos naviko rezekcijos, osimertinibas būtų skiriamas 33-72 pacientams per metus.

Atlikus naviko rezekcijos operaciją, po kurios daliai pacientų gali būti skiriamas adjuvantinis gydymas chemoterpija iki 4 kursų, pacientams nėra skiriamas joks tolimesnis gydymas iki ligos progresijos ir yra vykdomas tik aktyvus jų sveikatos būklės stebėjimas. Dėl šios priežasties, adjuvantinis gydymas osimertinibu yra lyginamas su aktyviu stebėjimu (AS) - dabartine klinicine praktika. Pagal plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašą, nustatčius lokaliai išplitusio ar metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adenokarcinomos, didelių ląstelių ar nepatikslintos nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos histologinius tipus, ištiriamos epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAGR) tirozinkinazę aktyvinančios mutacijos. Diagnostinis tyrimas, reikalingas atrinkti pacientus, kuriems galėtų būti skiriamas gydymas osimertinibu, jau yra atliekamas Lietuvos klinikinėje praktikoje ir yra aprašytas plaučių vėžio gydymo tvarkos apraše. Dėl šios priežasties gydymas osimertinibu nekeistų esamos diagnostikos praktikos. Jokių kitų papildomų ir specifinių tyrimų atlikti nereikia.

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui įvertinti pateikta klinikinis tyrimas ADAURA. Tai III fazės, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, skirtas įvertinti osimertinibo veiksmingumą ir saugumą lyginant su placebo pacientams, sergantiems IB-IIIa stadijos NSLPV su patvirtinta bendra jautrinančia EGFR mutacija (Ex19del) ir (arba) L858R, kuriems buvo atlikta visiška naviko rezekcija, naudojant pooperacinę adjuvantinę chemoterapiją arba be jos. Visiems pacientams taikomas gydymas, kol liga atsinaujins arba baigsis 3 metų (156 savaičių) gydymo laikotarpiu. Tyrimo metu buvo skiriama osimertinibo 80 mg vieną kartą per parą. Pradinė dozė gali būti sumažinta iki 40 mg vieną kartą per parą, jei atsiranda kliniškai reikšmingų arba nepriimtinių nepageidaujamų reakcijų. Kita grupė pacientų gavo placebo, tokiu pat intervalu, kaip ir osimertinibo grupėje. Gydymo osimertinibu trukmės mediana buvo 22,5 mėn., o placebo 18,7 mėn. Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos II-IIIa stadijos pacientams): nustatyta, jog po 24 mėn. osimertinibo grupėje išgyveno be ligos 90 % pacientų, o placebo grupėje tokių pacientų

buvo 44 %, RS 0,17 (99,06 %, PI 0,11 – 0,26; $p < 0,001$). Išgyvenamumo be ligos dažnis, praėjus 24 mėn. bendrojoje populiacijoje (IB-IIIa stadijos pacientų) osimertinibo šakoje buvo 89% ir 52% placebo šakoje, RS 0,2 (99,12 % PI 0,14 – 0,3; $p < 0,001$). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas bei su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta naudojant SF-36 klausimyną. Bendro išgyvenamumo duomenys nebrandūs, statistiškai reikšmingai nesiskyrė, iš viso per 24 mėn. bendrojoje tyrimo populiacijoje osimertinibo grupėje mirė x pacientai, placebo grupėje x pacientų. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp osimertinibo ir placebo grupių. 2022 m. rugsėjo mėn. publikuoti duomenys, kur pateikta atnaujinta osimertinibo efektyvumo informacija. Vidutinė stebėjimo trukmės mediana osimertinibo grupėje buvo 44,2 mėn., o placebo grupėje 19,6 mėn. Išgyvenamumas be ligos II-IIIa stadijos pacientams osimertinibo grupėje buvo 65,8 mėn. (95 % PI 54,4 – NE), o placebo grupėje buvo 21,9 mėn. (95 % PI 16,6 – 27,5), RS 0,23 (PI 95 %, PI 0,18 – 0,3). Išgyvenamumo be ligos bendroje populiacijoje (IB-IIIa stadijos pacientai) osimertinibo grupėje buvo 65,8 mėn. (95 % PI 61,7 – NE), o placebo grupėje buvo 28,1 mėn. (95 % PI 22,1 – 35,0), RS 0,27 (PI 95 %, PI 0,21 – 0,34).

Vertinant osimertinibo saugumą, nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 329 pacientams (98 %) osimertinibo grupėje ir 306 pacientams (89 %) placebo grupėje. Bet kokios priežasties nepageidaujamos reakcijos, įskaitant ≥ 3 laipsnio, pasireiškė didesnei daliai pacientų osimertinibo grupėje (20,2 %), palyginti su placebo grupe (13,4 %). Tačiau dauguma nepageidaujamų reakcijų osimertinibo grupėje buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo, todėl gydymas nebuvo nutrauktas. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos (> 10 % tyrimo pacientų) osimertinibo grupėje buvo viduriavimas, paronichija, odos sausumas, niežulys, kosulys ir stomatitas. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta placebo grupėje, buvo viduriavimas ir kosulys.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizėje yra vertinamas osimertinibo skyrimas ankstyvos stadijos EGFR mutaciją turintiems NSCLC pacientams, kuriems buvo atlikta visiška naviko rezekcija. Ši populiacija atitinka bendrąją pacientų populiaciją (angl. *intention-to-treat*), kuri buvo įtraukta į klinikinį tyrimą ADAURA. Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka įprastą Lietuvos Respublikos klinikinę praktiką.

Analizėje taikomas modeliavimas. Taikomas dalinis Markovo modelis, sudarytas Microsoft Office priemonėmis. Modeliuojamos penkios ligos būklės (DF- būklė nesant ligos, DM1 – distaliųjų metastazių pirmaeilio gydymo būklė, DM2 – distaliųjų metastazių antros eilės gydymas, LRR – vietinis, regioninis ligos atsinaujinimas, DF- mirties būklė). Modelyje taikoma ciklo trukmė 4,35 savaitės (30,44 dienos). Pritaikyta vidurio ciklo korekcija. Akivaizdžių analizės struktūros trūkumų nėra. Pasirinkta analizės struktūra yra tinkama osimertinibo kaštų naudingumo analizei atlikti. Atsižvelgiant į tai, kad analizėje laiko perspektyva yra ilgesnė nei klinikinio tyrimo stebėjimo laikotarpis, ekonominėje analizėje taikomi duomenų ekstrapoliavimo metodai. Vertinamas šių parametrinių funkcijų tinkamumas: *exponential*, *Weibull*, *log-logistic*, *lognormal*, *generalised Gamma* ir *Gompertz*. Parametrinių funkcijų tinkamumo vertinimas atliekamas vertinant kreivių panašumą vizualiai, taip pat atsižvelgiant į AIC ir BIC kriterijus.

Pareiškėjo taikomos prielaidos, vertinant efektyvumo skirtumus tarp siūlomo ir palyginamojo gydymo ilgajame laikotarpyje yra nepakankamai pagrįstos. Modeliuojamas bendrojo išgyvenamumo (BI) skirtumas tarp palyginamųjų gydymų kelia abejonių dėl to, kad BI rezultatai analizėje yra išvestiniai, t. y. gauti taikant išvestines prielaidas, o atliekant klinikinį tyrimą ADAURA, gauti BI duomenys buvo nebrandūs. Todėl numatomas BI rezultatas yra neapibrėžtas. Išvestinę BI rezultato

reikšmę reikšminga dalimi lemia analizėje taikomos pasveikimo ir gydomojo poveikio mažėjimo prielaidos, kurių pasirinkimas pateiktoje ekonominėje analizėje laikomas nepakankamai pagrįstu.

Tarnybos vertinimu, gyvenimo kokybės įverčiai ekonominėje analizėje yra neapibrėžti ir tai gali įtakoti analizės rezultatus.

Tarnybos vertinimu, ekonominėje analizėje būdingas reikšmingas tolimesnio gydymo prielaidų neapibrėžtumas, galintis reikšmingai įtakoti analizės rezultatus. Taikomų tolimesnio gydymo prielaidų pasirinkimas nėra aiškus, pvz. nėra aišku, kodėl pirmos eilės metastazinės ligos gydymo pasirinkimas iš esmės skiriasi priklausomai nuo to, koks buvo adjuvantinis gydymas iki ligos progresijos, arba kodėl santykinai nedidelė dalis pacientų, kuriems liga progresuoja, būtų gydoma kitais TKI inhibitoriais. Taip pat kelia abejonių prielaida dėl pakartotinio gydymo osimertinibu ligai progresuojant (pakartotinis gydymas galimas tik nuo 5 metų).

Tarnyba apie esminius analizės trūkumus informavo pareiškėją raštu. Pareiškėjas su trūkumais sutiko ir kiekvienos neapibrėžtos prielaidos, dėl kurios buvo išskelti klausimai, atveju pasiūlė alternatyvius scenarijus. Tarnyba, atlikdama pagrindinio atvejo analizės rezultatų perskaičiavimą, siekė sumažinti analizės neapibrėžtumą ir pritaikė konservatyvesnes ICER atžvilgiu, pareiškėjo pasiūlytas prielaidas (atlikti parametru pakeitimai aprašyti protokolo 15 skyriuje). Šios atliktos analizės rezultatas rodo, kad osimertinibo kaštų naudingumas neatitinka referencinės naudingumo vertės. Atlikta jautrumo analizė (deterministinė vienpusė bei scenarijų) rodo reikšmingą gyvenimo kokybės įverčių neapibrėžtumo įtaką analizės rezultatams (egzistuoja reali tikimybė, kad inkrementinė kaštų naudingumo vertė didėja).

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
ICER už LY	*****
ICER už QALY	*****
Referentinė 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.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

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

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input checked="" 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 type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<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
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input checked="" 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 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 34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 8 ir 17 skyrius), neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

Papildomos pastabos ir pasiūlymai

Atsižvelgiant į ribotas ankstyvos stadijos EGFR mutaciją turinčių NSCLC pacientų, kuriems buvo atlikta visiška naviko rezekcija, adjuvantines gydymo galimybes ir siekį sumažinti ligos atsinaujinimo dažnį ir (ar) atitolinti ligos progresavimą, Tarnyba, vadovaudamasi 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. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu, siūlo kompensuoti vaistinį preparatą Tagrisso su sąlyga, jog kaštų naudingumas bus pagerintas sumažinus vaistinio preparato Tagrisso kainą tiek, kad ICER rezultatas jautrumo analizėje testuojant gyvenimo kokybės įverčių įtaką ir alternatyvaus gyvenimo kokybės šaltinio atveju (scenarijų analizėje) neviršytų referencinės kaštų naudingumo vertės. Tarnyba rekomenduoja derėtis su pareiškėju dėl vaistinio preparato Tagrisso (osimertinibas) kainos sumažinimo.