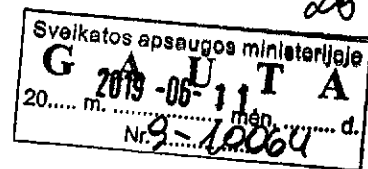




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2019-06-11 Nr. (118)AR-1176A

Kopija:
UAB „AstraZeneca Lietuva“
El. paštas: sigitas.ramanauskas@astrazeneca.com

J 2019-04-04 Nr. 4-44/20

**DĖL VAISTINIO PREPARATO DURVALUMABUM (IMFINZI) TERAPINĖS VERTĖS
NUSTATYMO PROTOKOLO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino į UAB AstraZeneca – Lietuva (toliau – Pareiškėjas) 2019 m. balandžio 4 d. raštą „Dėl vaistinio preparato Durvalumabum (Imfinzi) terapinės vertės nustatymo protokolo“, teikia atsakymą dėl pateiktos pozicijos ir argumentų.

Tarnyba primena, kad pirminės paraiškos vertinimo metu (2019-02-21) nustatyta terapinė vertė – 10 balų. 3 balai skirti už preparato farmakologinį naujoviškumą, vertinant, kad durvalumabas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, skirta suaugusiųjų lokaliai progresavusio, neoperuotino NSLPV gydymui, kai PD-L1 raiška nustatyta $\geq 1\%$ navikinių ląstelių ir onkologinė liga neprogresavo po chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų ir spindulinio gydymo. 7 balai skirti už terapinę naudą, nes vertinimui pateikto klinikinio tyrimo duomenimis, durvalumabas statistiškai reikšmingai pailgino išgyvenamumą be ligos progreso ir bendrąjį išgyvenamumą lyginant su placebo. Atsižvelgiant į tai, kad vaistinis preparatas buvo skiriamas tęstiniam gydymui po pirmojo chemospindulinio gydymo, nesant ligos progreso, laikoma, kad placebo yra tinkamas palyginamasis preparatas.

Pareiškėjas nesutinka su tokiu vertinimu ir teikia:

1. pasiūlymus, pastabas bei papildymus, komentuodamas farmakologinio naujoviškumo balą;
2. pasiūlymus, pastabas bei papildymus, komentuodamas terapinės naudos punktą, įskaitant, bet neapsiribojant:
 - a. VVKT vertinimo balais praktiką ir sprendimų nuoseklumą;
 - b. pastabas dėl užsienio šalių STV agentūrų sprendimų koreliacijos su VVKT sprendimu;
 - c. pastabas dėl *Jadad* kriterijų balų sumos;
 - d. pastabas dėl VVKT vertintojo komentaro.

Dėl farmakologinio naujoviškumo. Pareiškėjo nuomone, farmakologinis naujoviškumas turėjo būti įvertintas 4, o ne 3 balais, kadangi skiriasi atezolizumabo ir durvalumabo gydymo vieta. Tarnyba sutinka, kad durvalumabo ir atezolizumabo vieta, gydant nesmulkią ląstelinį plaučių vėžį (toliau – NSLPV) skiriasi, tačiau farmakologinio naujoviškumo balas yra priskiriamas pagal ligos (taigi, šiuo atveju – NSLPV) gydymui prieinamus preparatus. Tokia išvada išplaukia iš to, kad pagal Paraiškos įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus formos priedo Pareiškėjo teikiama

informacija vaistinio preparato terapinei vertei nustatyti, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, 8 punktą turi būti pateikiama vaistinio preparato naujoviškumo siūlomai ligai gydyti apibūdinimas ir pagrindimas.

Šiuo metu Lietuvoje NSLPV gydyti yra kompensuojamas kitas monokloninis antikūnas atezolizumabas, kurio pagrindinis taikynys toks pats kaip ir durvalumabo (t.y. abu šie vaistai turi tokį pat veikimo mechanizmą, jam priskirtas toks pats ATC ketvirtas lygmuo – atezolizumabas: L01XC32, o durvalumabas: L01XC28). Todėl, vertinant durvalumabo farmakologinį naujoviškumą, yra atsižvelgiama į ligai prieinamą kompensuojamąjį gydymą, o ne į gydymo eilę skirtingoms ligoms stadijoms. Tarnyba taip pat pažymi, kad patekimo į ATC klasifikaciją laikas (kuris preparatas šioje klasifikacijoje registruotas anksčiau) nėra niekaip susijęs su farmakologinio naujoviškumo vertinimu, t.y. į 5-ą ATC lygmenį nėra atsižvelgiama. Vadovaujantis Įsakymo Nr. 159 priedo 2.1 punktu, vertinimui pateikti vaistiniai preparatai turi būti lyginami su jau įrašytais (t.y. kompensuojamųjų vaistų sąrašuose (A ar C) esančiais vaistiniais preparatais, jei tokių yra) vaistiniais preparatais, lyginant ketvirtą ATC lygmenį. Taigi, šiuo atveju ketvirtas durvalumabo ATC lygmuo yra lyginamas su A sąraše jau esančio atezolizumabo ketvirtu ATC lygmeniu.

Pareiškėjas pateikė pavyzdžių, kuomet keli tą patį veikimo mechanizmą ir ketvirtą ATC lygmenį turintys vaistiniai preparatai buvo įvertinti 4 balais už farmakologinį naujoviškumą. Tačiau būtina turėti omenyje, kad, vertinant farmakologinį naujoviškumą, yra vertinama pateiktos informacijos apie vaistinius preparatus visuma bei visetas susijusių aplinkybių, todėl išvada, jog tą patį veikimo mechanizmą bei tą patį ATC lygmenį turintys vaistiniai preparatai visada turi būti vertinami vienodu balu nėra teisinga. Kitaip tariant, vertinimui gali turėti įtakos ir kitos aplinkybės, tokios kaip, pavyzdžiui, vaistinių preparatų vertinimas atliekamas tuo pačiu metu, galutiniai sprendimai dar nėra priimti ir nė vieno iš jų terapinės vertės vertinimo metu vaistinio preparato nėra kompensuojamųjų vaistinių preparatų A ar C sąraše arba reikšmingai skiriasi farmakodinaminį poveikį lemiantys pagrindiniai vaistinio preparato taikiniai.

Dėl VVKT vertinimo balais praktikos ir sprendimų nuoseklumo bei durvalumabo terapinės naudos balo. Pareiškėjas teigia, kad terapinė nauda turėjo būti įvertinta 9 balais, nes klinikiniame tyrime nustatytas bendrojo išgyvenamumo pailgėjimas durvalumabo grupėje lyginant su placebo grupe turėtų būti traktuojamas kaip reikšminga pridėtinė nauda pacientų pogrupiui. Tačiau Tarnyba atkreipia dėmesį, kad, vadovaujantis Ligu, 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, 16.1 papunkčiu Tarnyba teikia informaciją pagal protokolo formą, tačiau terapinę vertę nustato Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisija (toliau – komisija), gavusi informaciją pagal schemą (21.1 papunktis). Dėl to teigti, jog „VVKT pati suformavo ir įtvirtino nusistovėjusią vertinimo (administracinių sprendimų priėmimo) praktiką“ yra netikslu ir neatitinka šiuo metu galiojančio reglamentavimo.

Dėl užsienio šalių sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) agentūrų sprendimų koreliacijos su Tarnybos sprendimu. Terapinės vertės protokoluose pateikiami užsienio šalių STV agentūrų sprendimai yra naudojami vidinio Tarnybos aptarimo metu išsiskyrus vertintojų nuomonėms dėl vertinimui pateikto klinikinio tyrimo rezultatų interpretavimo. Tokiu atveju kitų agentūrų vertinimai gali būti papildomas kriterijus formuluojant galutinę išvadą. Reikėtų turėti omenyje, kad kitų STV agentūrų sprendimai nėra ir negali būti privalomi Tarnybai, nes kiekviena STV agentūra atlieka nepriklausomą vertinimą, įvertindama tai konkrečiai agentūrai pateiktą informaciją bei dokumentus. Be to, skirtingose šalyse STV skiriasi, taikomi skirtingi kriterijai, ne visur yra taikomas suteikiamos naudos dydžio vertinimas, išskiriant pridėtinę ar reikšmingą pridėtinę

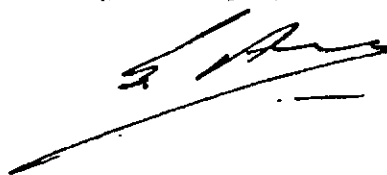
naudą. Pavyzdžiui, Vokietijoje (toliau – IQwig) papildoma nauda gali būti vertinama kaip teigiama arba neigiama. Teigiama nauda skirstoma į keturias kategorijas: 1 – ypač reikšminga, 2 – reikšminga; 3 – ribinė; 4 – nepamatuojama. Neigiama nauda skirstoma į dvi kategorijas: 5 – jokios pridėtinės naudos; 6 – mažesnė nauda nei palyginamojo preparato. Atskirai vertinamas įrodymų lygmuo, kuris gali būti „įrodyta pridėtinė nauda“ (angl. proof of added benefit), „pridėtinės naudos požymiai“ (angl. indication of added benefit) ir „pridėtinės naudos užuomina“ (angl. hint of added benefit). Taigi, IQwig taiko skirtingus vertinimo kriterijus ir būtų neįmanoma pasakyti, kurį iš Lietuvoje taikomų kriterijų atitinka durvalumabo vertinimas kaip „reikšmingos pridėtinės naudos užuominos“. Taip pat Tarnyba atkreipia dėmesį, jog terapinės vertės vertinimo protokoluose pateikiama tik glausta galutinė išvada, kurioje neatsispindi svarbiausi vertinimo aspektai.

Dėl Jadad kriterijų balų sumos. Pareiškėjas teigia, kad Tarnyba neįvertino pateikto klinikinio tyrimo randomizacijos ir dvigubo aklumo užtikrinimo būdo. Pagal Vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių ir ligų vertinimo schemas, patvirtintos Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159, 2 punktą vertinimas atliekamas pagal pareiškėjų pateiktus randomizuotų klinikinių tyrimų, publikuotų referuojamuose leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science“ (toliau – tarptautiniai mokslo leidiniai), duomenis. Pareiškėjas pateikė du straipsnius (1. *Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PubMed PMID: 28885881* ir 2. *Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30280658*), tačiau nė viename iš jų nėra aprašytas nei randomizacijos, nei dvigubo aklumo užtikrinimo būdas, todėl šie kriterijai negalėjo būti įvertinti nei kaip tinkami, nei kaip netinkami. Paraiškos 12 punkto 2 lentelėje pateikta informacija negali būti vertinama, kadangi nėra nurodytas jos šaltinis, publikuotas referuojamuose leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science“.

Dėl VVKT vertintojo komentaro. Pirmojo vertinimo metu, Tarnyba pažymėjo, kad „*ligai progresuojanti, gydymas durvalumabu ar placebo buvo nutraukiamas ir skiriamas antraeilis gydymas, kuris tarp grupių reikšmingai skyrėsi. Placebo grupės pacientams dažniau nei durvalumabo grupės pacientams buvo skiriama imunoterapija (22,4 vs. 8,0%), taikinių terapija (13,1 vs. 9,9%), (citotoksinė chemoterapija (30,0 vs. 26,9%), spindulinė terapija (23,6% vs. 17,2%). Tai galėjo turėti įtakos bendrojo išgyvenamumo rezultatams.*“ Tokiu būdu buvo atkreiptas dėmesys, kad bendrojo išgyvenamumo rezultatai yra nulemti ne durvalumabo, o durvalumabo ir paskesnio gydymo, kuris tarp grupių skyrėsi. Kokią konkrečiai įtaką paskesnis gydymas turėjo bendrojo išgyvenamumo rezultatams, įvertinti neįmanoma, bet Tarnyba sutinka su Pareiškėjo nuomone, kad „*skirtumas tarp dviejų šakų gydymo galėjo būti į mažesnę pusę, bet ne į didesnę*“, tačiau tai patvirtinančių duomenų nėra. Tarnyba įvertino, kad konkreti paskesnio gydymo įtaka ir jos dydis negali būti nustatyta ir užtikrina, kad ši pastaba neturėjo įtakos (nei teigiamos, nei neigiamos) galutiniam terapinės naudos įvertinimui.

Tarnyba, išnagrinėjusi Pareiškėjo pateiktus argumentus, komentarus ir paaiškinimus, nesant pateiktų papildomų šaltinių terapinei naudai nustatyti, bei siekdama išlaikyti atitiktį Įsakymo Nr. 159 reikalavimams (farmakologinį naujoviškumą vertinant konkrečiai ligai, o ne atskiroms tos ligos formoms ar stadijoms bei atsižvelgiant į ketvirtą ATC lygmenį lyginant su vaistais jau įrašytais į kompensuojamųjų vaistų sąrašus), nekeičia pirmojo vertinimo metu nustatytos durvalumabo terapinės vertės (10 balų (3 už farmakologinį naujoviškumą, 7 už terapinę naudą).

Viršinininkas

 Gytis Andrulionis