

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**

Nivolumabas 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) (OPDIVO)  
 Ipilimumabas 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui (YERVOY)

**STV-112**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas</b>	Swixx Biopharma, UAB
<b>1.2</b>	<b>Registracijos data (EVA)</b>	Opdivo 2015 m. birželio 19 d.; Yervoy 2011 m. liepos 13 d.
<b>1.3</b>	<b>Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)</b>	<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)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
<b>1.5</b>	<b>STV paraiškos pobūdis</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
<b>1.6</b>	<b>Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (- os) Kodas pagal TLK-10 AM</b>	OPDIVO derinys su ipilimumabu ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais skirtas suaugusiųjų metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui, kai nėra jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. epidermal growth factor receptor,

		EGFR) mutacijos ir anaplastinės limfomos kinazės (angl. anaplastic lymphoma kinase, ALK) translokacijos. TLK-10 AM C-34.
<b>1.7</b>	<b>Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.
<b>1.8</b>	<b>Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas:</b> Tiesioginis: nivolumabo + ipilimumabo + chemoterapijos derinys buvo lygintas su chemoterapija.  Netiesioginis: nivolumabo + ipilimumabo + chemoterapijos derinys buvo lygintas su su atezolizumabo + paklitakselio + karboplatinės + bevacizumabo deriniu bei pembrolizumabo + pemetreksedo + cisplatinės ar karboplatinės deriniu.	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input checked="" type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas

### 1.10 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 2021-09-98	Nivolumabo derinys tik netiesiogiai lyginamas su kitais gydymo būdais. Netiesioginio palyginimo rezultatai nėra aiškūs Taip pat neaišku, kiek laiko nivolumabo derinio poveikis išlieka.	Nerekomenduojama kompensuoti
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. kovo 23 d.	Rekomenduojama kompensuoti tuo atveju, jeigu kaštų efektyvumas bus priimtinas iki tam tikro lygio.	

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. balandžio 21 d.	Nerekomenduojama kompensuoti pagal pateiktą kainą.
--	--	--

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra pagrindinė mirties priežastis nuo vėžio visame pasaulyje. Tai daugiausia vyresnio amžiaus žmonių liga, apie 65 % mirčių sulaukę 65 metų ir vyresni. NSLPV yra labiausiai paplitusi histologinė naviko forma, sudaro apie 85% atvejų. SLPV yra agresyvesnė ir greičiau metastazuojanti histologinė naviko forma. 2018 metais Europos Sąjungos šalyse apskaičiuotas sergamumas plaučių vėžiu buvo apie 365 000, o mirtingumas – beveik 300 000. Vyrai sudaro apie du trečdalius visų mirčių atvejų. Yra didelių skirtumų tarp ES šalių: didžiausias Vengrijoje, Lenkijoje, Danijoje ir Graikijoje - standartizuotas rodiklis >70 iš 100 000), mažiausias Švedijoje ir Suomijoje (<40 iš 100 000).

Išgyvenamumas sergant plaučių vėžiu Europoje (vertinant bendrai stadijas ir histologija) yra žemas. 2000–2007 m. EURO CARE-5 tyrimas atskleidė, kad 15–44 metų amžiaus vyrų santykinis 5 metų išgyvenamumas yra– 22 %, o 75 metų ir vyresnių tarpe 7 %. Bendras 5 metų išgyvenamumo vidurkis yra apie 13%. CONCORD-3 tyrime iš 61 įtrauktos šalies pagal amžių standartizuotas 5 metų išgyvenamumas daugelyje jų siekė 10–20 %.

Remiantis Higienos instituto duomenimis 2020 metais ligotumas plaučių vėžiu (C34) Lietuvoje siekė 4044 asmenis (1,45 atvejai tūkstančiui gyventojų), sergamumas 1770 asmenys (0,63 atvejai tūkstančiui gyventojų), o mirė 1226 asmenys (0,44 atvejai tūkstančiui gyventojų).

Diagnozuojant plaučių vėžį būtina ištirti pacientą, nustatyti naviko tipą, jo išplitimą ir stadijas pagal Tarptautinės vėžio draugijų sąjungos patvirtintą TNM klasifikaciją ir suformuluoti diagnozę. Nustačius lokaliai išplitusio ar metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adenokarcinomos, didelių ląstelių ar nepatikslintos nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos histologinius tipus, ištiriamos epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) tirozinkinazę aktyvinančios mutacijos, ALK tirozino kinazės geno translokacija. Plaučių vėžio diagnozė patvirtinama histologiniu tyrimu. Gali būti atliekami šie tyrimai plaučių vėžiui diagnozuoti:

- klinikiniai tyrimai;
- kraujo klinikiniai ir biocheminiai tyrimai;
- krūtinės ląstos rentgenograma (tiesinė ir šoninė);
- skreplių citologinis tyrimas, jei yra sekreto ir jei dėl sunkios paciento būklės negalima atlikti invazinių tyrimų;
- bronchoskopija, kurios metu imamas mėginys citologiniam ir histologiniam tyrimui;
- transtorakalinė plaučių audinio biopsija, jei neinformatyvi ir (ar) negalima transbronchinė biopsija;
- plaučių audinio biopsija vaizdo torakoskopijos ar torakotomijos metu, jei pirmiau minėtais tyrimais nepavyksta nustatyti diagnozės.

Išplitusio IV st. NSPV gydymui paprastai taikoma chemoterapija, derinama ar ne su biologine terapija, arba tik biologinė terapija, kartais taikomas naviko ir/ar metastazių zonų paliatyvusis spindulinis gydymas.

Lietuvos klinikinėje praktikoje rekomenduojami įvairūs karboplatinės ar cisplatinės pagrindu dupletų ar tripletų deriniai pirmaeiliam NSLPV gydyti, taip pat pirmos eilės gydymui yra kompensuojama pembrolizumabo monoterapija, pembrolizumabas derinant su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais bei atezolizumabas derinyje su bevacizumabu, paklitakseliu ir karboplatina (žr. [Ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašas \(A sąrašas\)](#)).

#### Tiesioginis palyginimas:

Palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui įvertinti buvo pateikti du tiesioginiai klinikiniai tyrimai CheckMate 9LA ir CheckMate 277. CheckMate 9LA klinikiniam tyrime nivolumabo + ipilimumabo + chemoterapijos platinos pagrindu derinys (toliau - NIVO+IPI+PDC derinys) buvo lygintas su chemoterapijos platinos pagrindu deriniu. CheckMate 277 klinikinis tyrimas palyginamojo efektyvumo ir klinikinio veiksmingumo vertinimui nėra tinkamas, kadangi į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo skirta siūlomų kompensuoti vaistų NIVO+IPI+PDC derinys kartu. Atsižvelgiant į tai, jog šiuo metu Lietuvoje yra prieinami ir kompensuojami metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, kai nenustatyta aktyvinančių EGFR arba ALK mutacijų gydymui atezolizumabo + paklitakselio + karboplatinės + bevacizumabo derinys bei pembrolizumabo + pemetreksedo + cisplatinės ar karboplatinės derinys, duomenys iš tiesioginių klinikinių tyrimų (CheckMate 9LA ir CheckMate 277) vertinami tik kaip papildomi.

#### Netiesioginis palyginimas

Papildomai atliktas palyginimas su Lietuvoje kompensuojamomis gydymo schemomis, kuriose taikomas pembrolizumabas kaip monoterapija, pembrolizumabas derinant su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais bei atezolizumabas derinyje su bevacizumabu, paklitakseliu ir karboplatina. Šie palyginimai atlikti remiantis netiesioginio palyginimo duomenimis taikant Butcher ITC metodą. Netiesioginio palyginimo tikslas buvo palyginti imunoterapijos schemų, taikomų pirmos eilės NSLPV gydymui bendrojo išgyvenamumo (OS) ir laiko iki ligos progresavimo (PFS) rodiklius, susijusius su NIVO+IPI+PDC, kitais gydymo būdais, neįtrauktais į CheckMate 9LA tyrimą. Vertinant bendrąjį išgyvenamumą NIVO+IPI+PDC yra nominaliai efektyvesnis, lyginant su gydymo schemomis taikant atezolizumabą, ir nominaliai mažiau veiksmingas, lyginant su schemomis taikant pembrolizumabą pirmos eilės NSLPV gydymui. Vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo (PFS) NIVO+IPI+PDC yra nominaliai efektyvesnis tik už pembrolizumabo monoterapiją. Tačiau atkreipiamas dėmesys į tai, jog įtrauktų tyrimų yra didelis heterogeniškumas, platūs pasikliautinieji intervalai tarp palyginamųjų derinių grupių, todėl nustatyti skirtumai vertinant bendrąjį išgyvenamumą bei išgyvenamumą be ligos progresavimo statistiškai reikšmingai pranašumo NIVO+IPI+PDC derinio grupėje neįrodo prieš jau kompensuojamus ir Lietuvoje prieinamus gydymo derinius su atezolizumabu + paklitakseliu + karboplatinės + bevacizumabo deriniu bei pembrolizumabo + pemetreksedo + cisplatinės ar karboplatinės deriniu. Apibendrintai, NIVO+IPI+PDC derinio efektyvumą (pagal surogatinę vertinamąją baigtį išgyvenamumą be ligos progresavimo išplitusiam plaučių vėžiui gydyti) galima vertinti tik kaip nesiskiriantį lyginant su atezolizumabo + paklitakselio + karboplatinės + bevacizumabo deriniu bei pembrolizumabo + pemetreksedo + cisplatinės ar karboplatinės deriniu.

### 3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pirminio išsamaus vertinimo metu pateikta kaštų naudingumo analizė, tačiau po pirminio išsamaus vertinimo Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją nurodydama, jog netiesioginio palyginimo rezultatai vertinti tik su Lietuvai aktualiais palyginamaisiais deriniais (t.y. atezolizumabo + paklitakselio + karboplatinos + bevacizumabo deriniu bei pembrolizumabo + pemetreksedo + cisplatinos ar karboplatinos deriniu). Pagal netiesioginio palyginimo rezultatus daroma išvada, jog šių derinių veiksmingumas iš esmės nesiskiria lyginant su NIVO + IPI + PDC. Dėl šios priežasties, Tarnyba paprašė Pareiškėjo pateikti kaštų mažinimo analizę lyginant NIVO + IPI + PDC kaštus su atezolizumabo + paklitakselio + karboplatinos + bevacizumabo bei pembrolizumabo + pemetreksedo + cisplatinos (ar karboplatinos) kaštais. Nors pateiktoje kaštų naudingumo analizėje buvo įvertinti nurodytų palyginamųjų kaštai, tačiau dėl kaštų naudingumo analizės trūkumų (kurie buvo įvardinti Pareiškėjui) nebuvo galima atlikti kaštų mažinimo analizės. Pareiškėjas atsakydamas į klausimus pateikė iš esmės atnaujintą kaštų mažinimo analizę. Vis dėlto, Tarnybai papildomai kilo klausimų ir pateiktai kaštų mažinimo analizei. Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją prašydama patikslinti kaštų mažinimo analizės įvestis: vaistų buteliukų dalijimosi prielaidą, gydymo trukmės įvestis, į analizę įtrauktas asmens sveikatos priežiūros paslaugas, vaistų vartojimo kaštus. Pareiškėjas atsakydamas į klausimus pateikė dar kartą atnaujintą kaštų mažinimo analizę taip pat – pateikė PGS su nuolaida Nivalumabui ir Ipilimumabui. Tarnyba atliko analizės rezultato perskaičiavimą pritaikius konfidencialių PGS sąlygas Pembrolizumabui bei Atezolizumabui. Taip pat analizėje Tarnyba pakeitė šias prielaidas:

1. Pritaikyta vienoda gydymo trukmė palyginamiesiems gydymams. Gydymo trukmė yra analizės rezultatui įtaką darantis kintamasis. Pradinėje kaštų mažinimo analizėje NIVO + IPI + PDC grupei buvo taikomi gydymo trukmės duomenys, tačiau kitiems palyginamiesiems gydymams naudojami išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys. Tarnyba laiko, jog toks gydymo trukmės įvertinimas yra netinkamas ir palyginamųjų gydymų vaisto vartojimo trukmė yra pervertinama. Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją su prašymu sudaryti galimybę analizėje gydymo trukmę įvertinti vienodą visiems palyginamiesiems (laikantis prielaidos, jog išgyvenamumas be ligos progresavimo yra vienodas). Kompanija nesutiko su šia Tarnybos nuomone, tačiau pateikė galimybę analizėje pasirinkti vienodos gydymo trukmės prielaidą pembrolizumabo gydymo schemai. Tarnyba atezolizumabo gydymo schemai taiko rankiniu būdu koreguotą pakuočių skaičių – siekiant įvertinti ar gydymas NIVO + IPI schema yra pigesnis.

2. Nėra aišku, kaip vyksta galimas vaistinio preparato buteliukų dalijimas tarp pacientų Lietuvos praktikoje, taip pat – ar yra įmanoma sunaudoti visą pakuotėje esantį vaistą. Dėl šių priežasčių, Tarnyba, atlikdama analizės rezultato perskaičiavimą, taiko konservatyvią prielaidą PSDF biudžeto atžvilgiu, jog buteliukų dalijimas tarp pacientų yra negalimas.

<b>Kaštai</b>					
	<i>Nivolumabas + Ipilumabas + PDC</i>	<i>Pembrolizumabas + platina + pemetrexedas</i>	<i>Atezolizumabas + bevacizumabas + platina + tax</i>	<i>Skirtumas</i>	
				<i>VS Pembo + plat + pemetrexed</i>	<i>VS Atezo + plat + pemetrexed</i>
<b>Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai</b>	*****	*****	*****	*****	*****

Nepageidajamų reiškinių valdymo kaštai	*****	*****	*****	*****	*****
Vaistų vartojimo kaštai	*****	*****	*****	*****	*****
<b>Rezultatai</b>					
Viso kaštų skirtumas			*****		
Viso kaštų skirtumas			*****		

Atlikus analizės rezultato perskaičiavimą, gydymas Nivolumabo ir Ipilimumabo gydymo schema yra brangesnis ir už gydymą pembrolizumabo gydymo schema ir atezolizumabo gydymo schema.

#### 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
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<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. neįrodytas kaip didesnis  <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikine praktika.  <input type="checkbox"/> 33.1. nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikine praktika.
<b>Kaštų naudingumas</b>	

<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS  <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje;  <input checked="" type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS;  <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 su skyrimo sąlygomis, taikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje, neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Nivolumabo derinyje su ipilimumabu ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais skirtas suaugusiųjų metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui, kai nėra jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*) mutacijos ir anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, *ALK*) translokacijos.

### Skyrimo sąlygos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis **plaučių** vėžio gydymo patirties.