SIŪLOMO ĮRAŠYTĮ KOMPENSAVIMO SĄRAŠU VAISTINIO PREPARATO TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija
1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

TECENTRIQ (atezolizumabas), 1 200 mg koncentratas infuziniam tirpalui

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Tencetriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitusi arba metastazavusi urotelio karcinoma, gydymui po ankščiau skirtos chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatas, arba kai patientams netinka skirti cisplatinos preparatus.
- Tencetriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkinių ŽIŠIETŲ PLAUČIŲ VĖŽYS (NSLPV) gydymui po ankščiau skirtos chemoterapijos.

Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK teigiamų naviko mutacijų, prieš pradedant vartoti Tencetriq tenka pat turėjo būti skirtas tikslinis tokių navikų gydymas.

1.3. Siūlomos kompensuotų indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Broncho ir plaučio piktybinis navikas (C34).

1.4. Siūlomi aprbojimai

Pacientų, kuriems yra vietiškai išplitęs arba metastazavęs nesmulkinių ŽIŠIETŲ PLAUČIŲ VĖŽYS gydymui po ankščiau skirtos chemoterapijos. Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR
mutacijų arba ALK geno translokacijų, prieš pradedant vartoti Tencentriq taip pat turėjo būti skirtas tikslinis tokių navikų gydymas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas
2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapiinė grupė: antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūnai – ATC kodas dar nesuteikta.

Veikimo mechanizmas

Programuotos įstelės žūtis ligandas-1 (PD-L1) gali būti išreiskiamas ant naviko įstelėj ir (arba) navikų infiltruojančių imuninių įstelėjų, ir tokių būdu PD-L1 gali prisidėti prie antinavikinio imuninio atsako slopinimo naviko mikroaplankio. PD-L1 prisijungdamas prie PD-1 ir B7.1 receptorių, aptinkantį į T įstelėj ir antigeną pateikiančių įstelėjų, slopina citotoksinių T įstelėjų poveikį, T įstelėjų proliferaciją ir citokinų gamybą.


Dozavimas

Rekomenduojama Tencentriq dozė yra 1 200 mg, kuri leidžiama į veną kas tris savaites. Rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi Tencentriq iki kol bus stebima klinikinė nauda.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus</th>
<th>Balai</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Veiklioji medžiaga ir kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Ligų ir kompensuojamų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, priklausančia įrašytai vaistinių preparatų grupėi, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC kategorijos lygmuo)</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, su nauju veikimo mechanizmu konkretišiai ligai gydyti, kuriai gydyti varotojai vaistiniais preparatai ir kompensuojami</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitaip ar medicininiams būdams</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiskai ar patogeneziškai gydyti</td>
<td>5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.3. Atezolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu išplitusiame ar metastazavusiam nesmulkiai įstelėjimai plaučių vėžiu, kuriam vaistai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas
3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):
3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto efektyvumas ir saugumas vertintas randomizuoto ir atviro, 3 fazės tyrineto metu. Iš tyrimų buvo įtraukti visi 18 metų pacientai, kuriems diagnozuotas nesmulkiašlužtelis plaučių vėžys (NSLPV) (plokščiašlužtelinės ar neturišios galios, ligą galima buvo įvertinti pagal RECIST kriterijus (Response evaluation criteria in solid tumors), kurių būklė atitiko 0 ar 1 balų pagal ECOG kriterijus. Pacientai turėjo būti anksčiau gydyti nuo III b ar IV stadijos NSLPV vienu ar dviem citotoksiniškų chemoterapijos kursais (vienu ar daugiau chemoterapijos kursų platinos pagrindu). Iš tyrimų nebuvo įtraukti pacientai, kuriems diagnozuota autoimmuninė, anksčiau gydyti docetakselių, CD137 agonistų, anti-CTLA4 ar PD-L1 ir PD-1 veikiančia terapija. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti intraveninės atezolizumabą (1200 mg) ar docetaksėlį (75 mg/m²) kas 3 savaites, taikant blokinę randomizaciją (aštunių blokas). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtingi: bendras išgyvenamumas vertinant ITT ir pacientus, kuriems nustatyta PD-L1 raiška TC1/2/3 ar IC1/2/3 (≥1% PD-L1 ant navikų laščių ar navikų infiltruojančių imuninių laščių).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo tyrimo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresijos, pacientų, kuriams nustatyta objektyviai atsakas, dalis, yra trukmė ir saugumas.

Iš tyrimų buvo įtraukta ir randomizuota 1225 pacientai: 613 atezolizumabo grupėje ir 612 docetaksėlio grupėje. Iš pirmo efektyvumo analizę įtraukta po 425 pacientus iš kiekvienos grupės (pacientai įtraukti 2014 metų kovo 11 – lapkričio 28 d.).

Bendras išgyvenamumas buvo statistiškai ilgesnis atezolizumabo grupėje negu docetaksėlio grupėje, atitinkamai mediana 13,8 mėn. (95% PI 11,8-15,7) ir 9,6 mén. (8,6-11,2); HR 0,73 (95% PI 0,62-0,87). Preliminariaus vertinimo metu TC1/2/3 ar IC1/2/3 populiacijos bendras išgyvenamumas atezolizumabo grupėje buvo statistiškai patikimai ilgesnis negu docetaksėlio grupėje, atitinkamai mediana 15,7 mén. (12,6-18,0) ir 10,3 mén. (8,8-12,0); HR 0,74 (95% PI 0,58-0,93).

PFS grupėse buvo panašūs (HR 0,95, 95% PI 0,82-1,1). PFS mediana atezolizumabo grupėje buvo 2,8 mén., o docetaksėlio grupėje 4,0 mén. pacientų, kuriems pasiektas atsakas, dalis, taip pat buvo panaši abiejose grupėse. Tačiau atsako trukmė buvo ilgesnė atezolizumabo grupėje, atitinkamai 16,3 mén. ir 6,2 mén.

Bendras išgyvenamumas pagerėjo neatsižvelgiant į PD-L1 raiškos lygi.

3.3. Vaistinio preparato saugumas
Gydymas atezolizumabu sukelė mažiau nepageidaujamų poveikio negu gydymas docetakseliu. Diagramoje patiksta nepageidaujamų poveikių apžvalga:

Pav. Visi ir su gydymų susiję nepageidaujamai poveikiai stebėti saugumo populiacijoje.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vaistinio preparato terapinė nauda</th>
<th>Balai</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra irodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojanam gydymui</td>
<td>3asherma</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suštekia papildomą terapiją pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terpine nauda</td>
<td>6asherma</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suštekia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiniu</td>
<td>7asherma</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suštekia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu</td>
<td>8asherma</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balų (4+7)

Atezolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu išplitusiam ar metastazavusiam nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui, kuriam vaistai jau kompensuoja, gydyti. Atezolizumabas, statistikai patikimai pailgina pacientų, sergančių IIIB-IV stadijos nesmulkiašteliniu plaučių vėžiui ir gavusių bent vieną citotoksines chemoterapijos kursą platinos pagrindu, bendrąjį išgyvenamumą lyginant su docetakeliu. Atezolizumabas suteikia pridėtinę terapinę naudą daliai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu.

Kitų HTA agentūrų vertinimai:

<p>| TLV | TLV has developed a health-economic knowledge base for the county council for the drug Tecentriq (atezolizumab) used in the treatment of adult patients with proliferated non-small cell lung cancer following prior chemotherapy. Tecentriq acts by binding to a specific protein in the body called programmed cell death ligand 1 (PD-L1). TLV assesses the severity of the disease as very high as the condition involves a very shortened life expectancy with greatly impaired quality of life. TLV estimates that Keytruda and Opdivo, known as PD1 inhibitors, are relevant comparisons for the current patient group, except for the group of patients with nonsquamous epithelial lung cancer where patients have PD-L1 expression below one percent. Instead, docetaxel is the relevant comparative alternative. TLV estimates that Tecentriq, Keytruda and Opdivo are comparable in terms of efficacy overall survival and progression-free survival. According to the company's estimate, the cost per gained quality-adjusted Tecentriq year of living is SEK 975,000 compared with docetaxel for non-discrete patients with non-PD-L1. TLV generally estimates that the calculation is reasonable. However, a lower survival benefit for severely ill patients not included in the clinical study would increase the cost per gained quality-adjusted life year. |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th>IQWIG</th>
<th>Fragestellung</th>
<th>Indikation</th>
<th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th>
<th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
</table>
| 1     | erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist | Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab | Patientinnen und Patienten mit:  
- hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3); Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen  
- niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC 0/1/2); Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen | |
| 2     | erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist | Best supportive Care | Zusatznutzen nicht belegt | |

c: Patientinnen und Patienten mit aktiveren EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.
d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie  
e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützhende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität  
ALK: anaplatische Lymphomkinase; EGOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;  
EGFR: epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle;  
NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle

*Pacientams, kurių didelė PD-L1 raiška, lyginant su docetakseliu, pemetrexedu ar nivolumabu, suteikia reikšmingą pridėtinę naudą.*  
*Pacientams, kurių PD-L1 raiška maža, lyginant su docetakseliu, pemetrexedu ar nivolumabu, suteikia kiekvienaikai nenurodomą pridėtinę reikšmę.*  

https://www.iqwig.de/en/search.1029.html

**CADTH**  
Vertinimas pradėtas. Išvadų kol kas nėra.  
https://www.cadth.ca/recentriq-non-small-cell-lung-cancer-details

---

**Viršininkas**

Gintautas Barcus