



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai

Nr.

Kopija: UAB Roche Lietuva
El. p. info.vilnius@roche.com

Į Nr.

REKOMENDACIJA

*Atezolizumabas (Tecentriq), 1200 mg, koncentratas
infuziniam tirpalui*

UAB Roche Lietuva

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Sveikatos technologijų vertinimo skyrius išnagrinėjo viršuje paminėto vaistinio preparato kompensavimo paraiškos duomenis ir pateikia rekomendaciją Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai.

Indikacija

Derinyje su karboplatina ir etopozidu skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (PS-SLPV), pirmaeiliam gydymui (TLK-10-AM C34).

Dozavimas

PS-SLPV sergančių pacientų pirmos eilės gydymas

Tecentriq skiriamas derinyje su karboplatina ir etopozidu. Įvadinio laikotarpio metu rekomenduojama atezolizumabo dozė yra 1200 mg, kuri leidžiama infuzijos į veną būdu, vėliau skiriant karboplatiną, o paskui etopozido infuzijos į veną būdu 1-ąją ciklo dieną. Etopozido taip pat skiriama infuzijos į veną būdu 2-ąją ir 3-iąją ciklo dienomis. Tokia schema skiriama kas tris savaites keturis ciklus. Po įvadinio laikotarpio seka palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu neskiriama chemoterapijos, o 1200 mg atezolizumabo dozė leidžiama infuzijos į veną būdu kas tris savaites.

Gydymo trukmė

Skiriant PS-SLPV rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi atezolizumabu iki ligos progresavimo nustatymo arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. Gydymą po ligos progresavimo nustatymo galima svarstyti gydytojo sprendimu.

Vaistinio preparato prieinamumas

Duomenys, kada pradėtas tiekti Lietuvos rinkai, nepateikti.

Registracijos data: 2017 m. rugsėjo 21 d.

Informacija apie būklę

Plaučių vėžys – tai piktybinis plaučių navikas, pagal TLK-10-AM žymimas kodu C34 (broncho ir plaučio piktybinis navikas). Plaučių vėžys yra klasifikuojamas į smulkialąstelinį plaučių vėžį (SLPV) ir nesmulkialąstelinį plaučių vėžį (NSLPV).

SLPV sudaro iki 15 proc. visų piktybinių plaučių navikų. SLPV skirstomas į lokalaus išplitimo (I-III stadijos (T bet koks, N bet koks, M0), išskyrus T3-4) ir pažengusios stadijos (IV stadijos ar T3-4) vėžį (PS-SLPV).

Lietuvoje per metus diagnozuojama apie 225 naujus SLPV atvejus. Žinoma, kad SLPV pasižymi agresyvia eiga, greitai progresuoja, todėl didelė dalis SLPV diagnozuojama esant pažengusiai stadijai – diagnozės metu iki 70 proc. atvejų jau būna išsivysčiusi metastatinė liga, o tai sudaro apie 157 pacientus per metus. Sergamumo plaučių vėžiu pikas yra apie 60 – 74 gyvenimo metus [21].

Netaikant gydymo SLPV sergančių pacientų išgyvenamumo laiko mediana yra tik apie 2 – 4 mėn. Ligos išplitimas yra labai svarbus prognozinius faktorius. PS-SLPV yra neišgydomas, o **terapijos tikslas yra pailginti išgyvenamumą ir sumažinti ligos simptomus**. Pagrindinis PS-SLPV gydymas yra chemoterapija. Pirmos eilės gydymui standartas yra chemoterapija platinos preparatai (cisplatina ar karboplatina) su etopozidu. Skiriant chemoterapiją atsakas pasiekiamas beveik 70 proc. pacientų, **išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana yra apie 5,5 mėn., o bendrojo išgyvenamumo mediana yra apie 10-12 mėn.** [1,2,7].

Spindulinis gydymas gali būti skiriamas tik geros funkcinės būklės pacientams. Profilaktinis kranialinis švitinimas (angl. *prophylactic cranial irradiation, PCI*) gali sumažinti mirštamumo riziką ir CNS metastazių išsivystymą pacientams su PS-SLPV, bet yra siejamas su kognityvinės funkcijos ir gyvenimo kokybės mažėjimu. PCI rekomenduojama pacientams, patyrusiems atsaką į pirmos eilės terapiją ir esant gerai funkcinėi būklei. [1,5,12]

Lietuvoje pagal galiojantį plaučių vėžio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašą [13] SLPV gydymui gali būti skiriama **cisplatina su etopozidu (vietoje cisplatinos gali būti skiriama karboplatina, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinos dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio)**; ciklofosfamidas, doksorubicinas ir vinkristinas; etopozidas; vinkristinas ir etopozidas; ciklofosfamidas ir doksorubicinas.

Palyginamojo efektyvumo santrauka

IMpower133

IMpower133 – tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris I/III fazės klinikinis tyrimas, kuris buvo vykdytas 21 šalyje.

Tyrimo tikslas buvo palyginti atezolizumabo, karboplatinos ir etopozido derinio bei placebo, karboplatinos ir etopozido derinio veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems PS-SLPV, skiriant juos pirmaeiliam gydymui.

Tyrime taikytas gydymas

Tyrimo metu taikytas gydymas buvo suskirstytas į indukcijos ir palaikomojo gydymo fazes.

Indukcijos fazėje buvo gydymo skiriami keturi 21 dienos ciklai. Atezolizumabo grupėje, kiekvieno ciklo metu buvo skiriama karboplatina (AUC 5 mg/ml/min į veną pirmąjį kiekvieno ciklo

dieną), etopozidas (100 mg/m² į veną 1-3 kiekvieno ciklo dieną) ir atezolizumabas (1200 mg į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną). Placebo grupėje kiekvieno ciklo metu buvo skiriama karboplatina (AUC 5 mg/ml/min į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną), etopozidas (100 mg/m² į veną 1-3 kiekvieno ciklo dieną) ir placebo (į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

Po to buvo skiriamas palaikomasis gydymas atezolizumabu 1200 mg arba placebo į veną kas 3 savaites. Palaikomasis gydymas buvo tęsiamas iki nepriimtino toksiškumo ar ligos progresavimo (vertinant pagal RECIST v1.1 kriterijus).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. ≥ 18 metų vyrai ir moterys.
2. Funkcinė būklė pagal ECOG 0 ar 1.
3. Histologiškai ar citologiškai patvirtintas PS-SLPV pagal VALSG stadijavimo sistemą.
4. Anksčiau neskirtas sisteminis gydymas dėl PS-SLPV.
5. Pacientams galėjo būti taikyta gydomoji chemoradioterapija dėl lokaliai stadijos SLPV, bet praėjo ne mažiau 6 mėn. nuo paskutinio chemoterapijos, radioterapijos ar chemoradioterapijos ciklo iki PS-SLPV diagnozės.
6. Pacientai su gydytomis besimptomėmis CNS metastazėmis, jei atitiko visus šiuos kriterijus:
 - tik supratentorialinės ir smegenėlių metastazės;
 - nereikia terapijos kortikosteroidais dėl CNS ligos;
 - nėra duomenų apie ligos progresavimą per laikotarpį tarp į nukreiptos CNS terapijos ir randomizacijos;
 - pacientai su naujomis besimptomėmis CNS metastazėmis, nustatytomis atrankos metu, turi būti gydomi radioterapija ir/ar chirurgiškai dėl CNS metastazių. Po gydymo jie gali būti įtraukti be papildomo smegenų skenavimo, jei atitinka visus kitus kriterijus.
7. Išmatuojama liga pagal RECIST v1.1.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Aktyvios ar negydytos CNS metastazės, nustatytos kompiuterinės tomografijos (KT) ar magnetinio rezonanso (MR) vertinimu atrankos metu ar ankstesnių radiologinių vertinimų metu.
2. Nugaros smegenų suspaudimas galutinai negydytas chirurgiškai ir/ar radioterapija, arba anksčiau diagnozuotas ir gydytas nugaros smegenų suspaudimas be įrodymų, kad liga buvo stabili ≥1 sav. iki randomizacijos.
3. Leptomeninginė liga.
4. Nekontroliuojamas skystis pleuros ar perikardo ertmėse, ar ascitas, kai reikia pasikartojančių drenavimo procedūrų (kartą per mėn. ar dažniau).
5. Nekontroliuojama ar simptominė hiperkalcemija. Vartojantys denosumabą prieš randomizaciją turi jį nutraukti ir pakeisti į bisfosfonatą.
6. Kiti nei SLPV navikai per 5 metus iki randomizacijos, išskyrus tuos, kurių maža metastazavimo bei mirties rizika (<90 proc.).
7. Buvusi autoimuninė liga; terapija imunosupresantais per 1 sav. iki randomizacijos.
8. Gydytas kitu tiriamuoju vaistu per 28 d. iki randomizacijos.
9. Gydytas CD137 agonistais ar imunoterapija, anti-PD-1, anti-PD-L1.

Pagrindinės vertinamosios baigtys

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: bendrasis išgyvenamumas (BI) ir išgyvenamumas be ligos progreso (IBPL) tyrėjų vertinimu.

BI apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties.

IBPL apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki ligos progreso pagal RECIST kriterijus arba mirties dėl bet kokios priežasties, priklausomai nuo to kas įvyksta anksčiau.

Antrinės vertinamosios baigtys – objektyvaus atsako dažnis (visiško ir dalinio objektyvaus atsako dažnis), objektyvaus atsako trukmė.

Statistinės analizės ypatumai

Tyrimu buvo siekiama įrodyti, kad atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido derinys yra pranašesnis už placebo, karboplatinės ir etopozido derinį, skiriant kaip pirmaeilį gydymą pacientams, sergantiems PS-SLPV. Gydymo palyginimas atliktas remiantis stratifikuotu *log-rank* testu.

Pagal statistinės analizės planą, atmetus nulinę BI hipotezę (taikant dvipusį 0,045 reikšmingumo lygį), IBLP analizei būtų taikomas 0,05 reikšmingumo lygis. Priešingu atveju IBLP būtų analizuojamas, taikant dvipusį 0,005 reikšmingumo lygį. BI buvo analizuojamas naudojant tokią pačią metodiką, kaip ir IBLP. Jei nulinė IBLP hipotezė būtų atmesta, taikant 0,005 reikšmingumo lygį, tuomet BI būtų analizuojamas, taikant dvipusį 0,05 reikšmingumo lygį. Priešingu atveju BI būtų analizuojamas, taikant dvipusį 0,045 reikšmingumo lygį.

Tiriamųjų charakteristika

Į tyrimą iš viso randomizuota 403 pacientai (201 į atezolizumabo grupę ir 202 į placebo grupę). Tiriamosios ir kontrolinės grupių pradinės charakteristikos buvo subalansuotos (pav.1).

Characteristic	Atezolizumab Group (N=201)	Placebo Group (N=202)
Median age (range) — yr	64 (28–90)	64 (26–87)
Age group — no. (%)		
<65 yr	111 (55.2)	106 (52.5)
≥65 yr	90 (44.8)	96 (47.5)
Male sex — no. (%) [†]	129 (64.2)	132 (65.3)
ECOG performance-status score — no. (%) [‡]		
0	73 (36.3)	67 (33.2)
1	128 (63.7)	135 (66.8)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	9 (4.5)	3 (1.5)
Current smoker	74 (36.8)	75 (37.1)
Former smoker	118 (58.7)	124 (61.4)
Brain metastasis at enrollment — no. (%) [†]	17 (8.5)	18 (8.9)
Blood-based tumor mutational burden — no./total no. (%) [§]		
<10 mutations/Mb	71/173 (41.0)	68/178 (38.2)
≥10 mutations/Mb	102/173 (59.0)	110/178 (61.8)
<16 mutations/Mb	133/173 (76.9)	138/178 (77.5)
≥16 mutations/Mb	40/173 (23.1)	40/178 (22.5)
Median sum of longest diameter of target lesions at baseline (range)	113.0 (12.0–325.0)	105.5 (15.0–353.0)
Previous anticancer treatments — no. (%)		
Chemotherapy or nonanthracycline [¶]	8 (4.0)	12 (5.9)
Radiotherapy	25 (12.4)	28 (13.9)
Cancer-related surgery	33 (16.4)	25 (12.4)

^a The date of data cutoff was April 24, 2018.

[†] The data were determined from electronic case-report forms.

[‡] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores reflecting greater disability.

[§] Of the 403 patients in the two groups, 374 had plasma available for blood-based analysis of tumor mutational burden; 351 of the samples (173 in the atezolizumab group and 178 in the placebo group) yielded high-quality data for analysis of tumor mutational burden.

[¶] Previous chemotherapy or nonanthracycline treatments included cisplatin, etoposide, and concurrent radiation (in six patients in the atezolizumab group and seven patients in the placebo group) and carboplatin, etoposide, and concurrent radiation (in two patients in the atezolizumab group and six patients in the placebo group).

Pav. 1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos Impower133 tyrime [16]

Rezultatai

Pagrindinės vertinamosios baigtys. Duomenų rinkimo sustabdymo metu (angl. *data cutoff*) atezolizumabo grupėje buvo mirę 104 (51,7 proc.), o placebo grupėje – 134 (66,3 proc.) pacientai. BI mediana buvo ilgesnė atezolizumabo negu placebo grupėje, **12,3** mėn. (95 proc. PI 10,8-15,9) vs. **10,3** mėn. (95 proc. PI 9,3-11,3), atitinkamai; stratifikuotas mirties rizikos santykis 0,70 (95 proc. PI 0,54-0,91, $p=0,007$). Vienerių metų išgyvenamumas buvo 51,7 proc. ir 38,2 proc., atitinkamai.

Ligos progresas ar mirtis nustatyta 171 (85,1 proc.) pacientui atezolizumabo grupėje ir 189 (93,6 proc.) pacientams placebo grupėje. IBLP mediana buvo ilgesnė atezolizumabo nei placebo grupėje, **5,2** mėn. (95 proc. PI 4,4-5,6) vs. **4,3** mėn. (95 proc. PI 4,2-4,5). Stratifikuotas ligos progreso/mirties rizikos santykis 0,77 (95 proc. PI 0,62-0,96, $p=0,02$). Šis rezultatas nėra statistiškai reikšmingas, nes numatytas IBLP reikšmingumo lygmuo ($\alpha = 0,005$) yra mažesnis nei apskaičiuota p reikšmė ($p = 0,02$).

Informacija apie antrines baigtis pateikta Paraiškoje, jos nėra publikuotoje medžiagoje. Objektvyvus atsakas buvo nustatomas tyrėjų vertinimu. Visišką atsaką pasiekė 5 (2,5 proc. (95 proc. PI 0,8-5,7) pacientai atezolizumabo grupėje ir 2 (1 proc. (95 proc. PI 0,1-3,5 proc.) pacientai placebo grupėje.

Antrinės ir žvalgomosios vertinamosios baigtys. Dalinį atsaką pasiekė 116 (57,7 proc. (95 proc. PI 50,6 - 64,6)) pacientų atezolizumabo grupėje ir 128 (63,4 proc. (95 proc. PI 56,3 - 70,0) pacientų placebo grupėje. Atsako trukmės mediana buvo 4,2 mėn. (1,4 - 19,5) atezolizumabo grupėje ir 3,9 mėn. (2,0 - 16,1) placebo grupėje.

Akivaizdžių gyvenimo kokybės skirtumų (vertinant pagal laiką iki simptomų pablogėjimo ir funkcionavimo įverčių pokyčius) tarp atezolizumabo ir placebo grupių neišryškėjo, tačiau tai buvo tik žvalgomosios baigtys, statistinė analizė nebuvo atlikta.

Palyginamojo saugumo santrauka

Saugumo populiaciją sudarė 198 pacientai gavę bent vieną dozę atezolizumabo ir 196 pacientai gavę bent vieną dozę placebo. Gydomo atezolizumabu trukmės mediana buvo 4,7 mėn. (ribos 0 - 21), dozių skaičiaus mediana buvo 7 (ribos 1 - 30). Chemoterapijos dozių skaičiaus mediana buvo tokia pati abiejose tyrimo grupėse (4 karboplatinės dozės ir 12 etopozido dozių). Dozių intensyvumo mediana ir bendros kumuliatyvinės chemoterapijos dozės buvo panašios abiejose grupėse.

Atezolizumabo grupėje dažniau pasireiškė hipotiroidizmas (10 proc. vs. 0,5 proc.), apetito sumažėjimas (27 proc. vs. 18 proc.), anemija (43 proc. vs. 35 proc.) ir pykinimas (38 proc. vs. 33 proc.) lyginant su placebo grupe. Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas buvo dažnesnis placebo grupėje (23,0 proc.) lyginant su atezolizumabo grupe (17,7 proc.).

Nepageidajami reiškiniai (NR), kai reikėjo nutraukti bet kurį gydymą, pacientai dažniau patyrė atezolizumabo grupėje (11,1 proc.) lyginant su placebo grupe (3,1 proc.). Pagrindinė priežastis 21 pacientui atezolizumabo nutraukimui buvo infuzijos vietos reakcija ir virškinamojo trakto sutrikimai.

Atrinktas nepageidaujamas reakcijas (angl. *Adverse events of special interest, AESIs*) dažniau patyrė pacientai atezolizumabo grupėje (40 proc.) lyginant su placebo grupe (25 proc.). Dauguma AESIs buvo imuninio pobūdžio, maždaug ketvirtadaliui iš jų kiekvienoje šakoje reikėjo gydymo sisteminiais kortikosteroidais. Dauguma AESIs buvo 1 ar 2 laipsnio, 8,1 proc. pacientų atezolizumabo ir 2,6 proc. pacientų placebo grupėje patyrė 3 ar 4 laipsnio AESIs; 5 laipsnio AESIs nebuvo. Daugiau pacientų atezolizumabo grupėje (12,6 proc.) lyginant su placebo grupe (0,5 proc.) buvo nustatyta imuninės kilmės hipotirozė. Visi įvykiai buvo 1 ar 2 laipsnio, nei vienu atveju nebuvo nutrauktas gydymas tyrime. Atezolizumabo grupėje dviem pacientams autoimuninis tiroiditas įvertintas kaip pavojingas, trims pacientams reikėjo mažinti dozę ar laikinai nutraukti gydymą (placebo grupėje nebuvo).

Išsami informacija apie su tyrimo gydymu susijusias nepageidaujamas reakcijas pateikta žemiau esančioje 1 lentelėje.

Lentelė 1. Su tyrimo IMpower133 naudotu gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos

	Atezolizumabo grupė (n=198)			Placebo grupė (n=196)		
	1 ar 2 laipsnis	3 ar 4 laipsnis	5 laipsnis	1 ar 2 laipsnis	3 ar 4 laipsnis	5 laipsnis
	Pacientų sk. (proc.)					
Bet koks nepageidaujamas įvykis	73 (36,9)	112 (56,6)	3 (1,5)	68 (34,7)	110 (56,1)	3 (1,5)
Nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios ≥ 10 proc. bet kurioje kategorijoje ar 3 ar 4 laipsnio įvykiai ≥ 2 proc. bet kurioje grupėje						
Neutropenija	26 (13,1)	45 (22,7)	1 (0,5)	20 (10,2)	48 (24,5)	0
Anemija	49 (24,7)	28 (14,1)	0	41 (20,9)	24 (12,2)	0
Alopecija	69 (34,8)	0	0	66 (33,7)	0	0
Pykinimas	62 (31,3)	1 (0,5)	0	58 (29,6)	1 (0,5)	0
Nuovargis	39 (19,7)	3 (1,5)	0	37 (18,9)	1 (0,5)	0
Sumažėjęs neutrofilų sk.	7 (3,5)	28 (14,1)	0	12 (6,1)	33 (16,8)	0
Apetito sumažėjimas	39 (19,7)	2 (1,0)	0	26 (13,3)	0	0
Trombocitopenija	12 (6,1)	20 (10,1)	0	14 (7,1)	15 (7,7)	0
Trombocitų sk. sumažėjimas	17 (8,6)	7 (3,5)	0	21 (10,7)	7 (3,6)	0
Vėmimas	25 (12,6)	2 (1,0)	0	19 (9,7)	3 (1,5)	0
Vidurių užkietėjimas	19 (9,6)	1 (0,5)	0	25 (12,8)	0	0
Leukopenija	15 (7,6)	10 (5,1)	0	10 (5,1)	8 (4,1)	0
Sumažėjęs leukocitų sk.	10 (5,1)	6 (3,0)	0	16 (8,2)	9 (4,6)	0
Viduriavimas	15 (7,6)	4 (2,0)	0	18 (9,2)	1 (0,5)	0
Febrili neutropenija	0	6 (3,0)	0	0	12 (6,1)	0
Su infuzija susijusios reakcijos	6 (3,0)	4 (2,0)	0	9 (4,6)	1 (0,5)	0

Mirtis susijusi su tyrimo metu taikytu gydymu nustatyta 3 (1,5 proc.) pacientams atezolizumabo grupėje (1 dėl neutropenijos, 1 dėl pneumonijos ir 1 nepatiksinta priežastis) ir 3 (1,5 proc.) pacientams placebo grupėje (1 dėl pneumonijos, 1 dėl sepsinio šoko, 1 dėl kardiopulmoninio nepakankamumo).

Atezolizumabui būdingos imuninės nepageidaujamos reakcijos: imuninis pneumonitas, imuninis hepatitas, imuninis kolitas, imuninės endokrinopatijos, imuninis meningoencefalitas, imuninės neuropatijos, imuninis pankreatitas, imuninis miokarditas, imuninis nefritas ir imuninis miozitas. Dėl šių nepageidaujamų reakcijų atezolizumabą gali tekti nutraukti (laikinais ar visam laikui). Skiriant atezolizumabo taip pat buvo nustatyta su infuzija susijusių reakcijų atvejų. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad kitiems šios grupės vaistams yra būdingas hiperprogresavimo fenomenas, todėl Tarnyba papildomai kreipėsi į Pareiškėją, kad jis pateiktų šią informaciją. Pareiškėjas nurodė, kad iki šiol analizės apie hiperprogresavimo fenomeną tarp pacientų, sergančių SLPV, nebuvo atlikta. Pareiškėjas taip pat teigė, kad hiperprogresavimo fenomenas dėl atezolizumabo mažai tikėtinas, nes jis skiriamas kartu su chemoterapija, be to, nėra duomenų, kad hiperprogresavimo fenomenas būtų stebėtas IMpower133 klinikiniame tyrime.

Klinikinio veiksmingumo santrauka

Farmakoterapinė grupė – antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC32.

Veikimo mechanizmas

Programuotos ląstelės žūties ligandas-1 (PD-L1) gali būti ekspresuojamas ant naviko ląstelių ir (arba)naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, ir tokiu būdu PD-L1 gali prisidėti prie antinavikinio imuninio atsako slopinimo naviko mikroaplinkoje. PD-L1 prisijungdamas prie PD-1 ir B7.1 receptorių, aptinkamų ant T ląstelių ir antigeną pateikiančių ląstelių, slopina citotoksiinį T ląstelių poveikį, T ląstelių proliferaciją ir citokinių gamybą. Atezolizumabas yra humanizuotas imunoglobulinų G1 (IgG1) klasės monokloninis antikūnas su aktyvuotu Fc fragmentu, kuris tiesiogiai prisijungia prie PD-L1 ir kartu blokuoja tiek PD-1, tiek B7.1 receptorius, tokiu būdu išjungdamas PD-L1/PD-1 reguliuojamą imuninio atsako slopinimą ir aktyvuodamas antinavikinį imuninį atsaką, tačiau neskatinamas nuo antikūnų priklausomo ląstelinociotoksiškumo. Atezolizumabas neveikia PD-L2/PD-1 sąveikos, tokiu būdu leidamas plisti nuoPD-L2/PD-1 priklausomiems slopinamiesiems signalams.

Tyrimų kokybės ir rezultatų pritaikymo Lietuvos praktikai apibendrinimas

Pacientams, sergantiems PS-SLPV pirmaeiliam gydymui Lietuvoje gali būti skiriami įvairūs chemoterapijos režimai, tarp kurių galimas ir karboplatinos bei etopozido derinys (bet tik esant kontraindikacijų cisplatinos ir etopozido derinio skyrimui), todėl klinikiniam tyrimo taikytas palyginamasis gydymas placebo, karboplatinos ir etopozido deriniu nėra optimalus palyginamasis gydymas Lietuvos praktikai (detalesniam žr. „Esminės pastabos ir neaiškumai pareiškėjo pateiktiems duomenims“ skiltyje „Palyginamasis gydymas“).

Klinikiniam tyrimo IMpower133 pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: IBPL ir BI. IBPL tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (taikant iš anksto numatyta α reikšmę 0,005), o BI buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis atezolizumabo negu placebo grupėje (12,3 mėn. (95 proc. PI 10,8-15,9) vs. 10,3 mėn. (95 proc. PI 9,3-11,3), atitinkamai; stratifikuotas mirties rizikos santykis 0,70 (95 proc. PI 0,54-0,91, $p=0,007$)).

Esminiai neapibrėžtumai, susiję su pagrindinių vertinamųjų baigčių rezultatais:

1. IBPL tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, taikant iš anksto numatyta α reikšmę 0,005. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu tik pritaikius α perdirbimo metodiką. Kadangi tai tik iš dalies išsprendžia daugkartinio statistinio testavimo problemą, atliekant vertinimą laikytasi konservatyvesnės pozicijos ir interpretuojant statistinio reikšmingumo rezultatus remtasi numatyta originalia α reikšme ($\alpha = 0,005$).
2. Atkreiptinas dėmesys į persidengiančius BI medianų pasikliautinus intervalus. Nors stratifikuotas mirties rizikos santykis buvo statistiškai reikšmingas, persidengiantys pasikliautini intervalai rodo, kad tikrosios (populiacijos) BI medianos gali ir nesiskirti.
3. Atkreiptinas dėmesys į platų pasikliautinį intervalą atezolizumabo grupėje. Tai gali būti siejama su pastebėtu dideliu BI medianų skirtumu pacientams, kuriems nebuvo nustatyti antikūnai prieš atezolizumabą (14,1 mėn.) ir pacientams, kuriems buvo nustatyti šie antikūnai (10,9 mėn.). Tiesa, duomenų patikimumą riboja mažas pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai prieš atezolizumabą, pogrupis ($n = 35$).
4. Klinikinis reikšmingumas abejotinas, BI padidėjimas buvo 2 mėn., BI medianų 95 proc. PI – persidengiantys. Be to, literatūroje nurodoma, kad skiriant chemoterapiją PS-SLPV pirmos eilės gydymui, BI mediana yra apie 10-12 mėn. [1,2,7], o IMpower133 klinikiniam tyrimo BI mediana buvo 12,3 mėn. Dėl to Pareiškėjo buvo papildomai paprašyta pagrįsti nustatyto BI skirtumo tarp grupių klinikinį reikšmingumą, turint omenyje, kad literatūroje aprašoma, kad skiriant chemoterapiją BI mediana yra 10 - 12 mėn. Pareiškėjas nurodė, kad nereikėtų lyginti skirtinguose tyrimuose gautų skaitinių reikšmių, nes nei tiriamųjų populiacijos, nei tyrimo dizainai negali būti palyginti. Be to, remiantis kitais literatūros šaltiniais, pvz., ESMO

2013, BI mediana, skiriant chemoterapijai PS-SLPV pirmos eilės gydymui, yra <10 mėn. Taip pat Pareiškėjas atkreipė dėmesį, kad Rudin et al 2015 [2] publikacijoje nurodomas 10 – 12 mėn. BI medianos rezultatas gautas laiką skaičiuojant nuo diagnozės nustatymo, o IMpower133 laikas buvo skaičiuojamas nuo randomizacijos.

Akivaizdžių gyvenimo kokybės skirtumų (vertinant pagal laiką iki simptomų pablogėjimo ir funkcionavimo įverčių pokyčius) tarp atezolizumabo ir placebo grupių neišryškėjo, tačiau tai buvo tik žvalgomosios baigtys.

Pareiškėjas pateikė ir tinklinę meta-analizę, kurioje buvo atliktas palyginimas su Lietuvai aktuali chemoterapijos deriniu – cisplatina ir etopozidu. Vertinant pagal BI, atezolizumabo, etopozido ir karboplatinės derinys buvo ne mažiau veiksmingas nei etopozidas ir cisplatina (RS 0,71 (95 proc. PI 0,48; 1,04). Pareiškėjo buvo papildomai paprašyta paaiškinti, kodėl atliekant netiesioginį palyginimą su cisplatina ir etopozidu, statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių neišryškėjo. Pareiškėjas tokio paaiškinimo nepateikė, tačiau pabrėžė, kad palyginimas ir įrodytas pranašumas prieš karboplatinės ir etopozido derinį yra pakankamas klinikinio veiksmingumo įrodymas.

Šiuo metu SP-SLPV taikoma chemoterapija skiriama 4 - 6 kursus, o papildomai pridėtas atezolizumabas būtų skiriamas iki ligos progresavimo nustatymo (arba ilgiau gydytojo sprendimu, jei manoma, kad tai suteiks klinikinės naudos) arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. Atezolizumabas leidžiamas infuzijos į veną būdu kas tris savaites. Taigi, pacientas reguliariai turėtų lankytis ligoninėje.

Atezolizumabui būdingos imuninės nepageidaujamos reakcijos: imuninis pneumonitas, imuninis hepatitas, imuninis kolitas, imuninės endokrinopatijos, imuninis meningoencefalitas, imuninės neuropatijos, imuninis pankreatitas, imuninis miokarditas, imuninis nefritas ir imuninis miozitas. Dėl šių nepageidaujamų reakcijų atezolizumabą gali tekti nutraukti (laikinais ar visam laikui). Atezolizumabą reikėtų vengti skirti pacientams, kuriems jau yra diagnozuota autoimuninė liga. Skiriant atezolizumabo taip pat buvo nustatyta su infuzija susijusių reakcijų atvejų.

Esminės pastabos ir neaiškumai pareiškėjo pateiktiems duomenims

Palyginamasis gydymas. Klinikiniame tyrime IMpower133 taikytas palyginamasis gydymas (karboplatina ir etopozidas) Lietuvoje yra skiriamas tik kaip rezervinis PS-SPLV pirmaeilis gydymas. Pagal šiuo metu galiojantį plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašą pirmaeiliam PS-SLPV gydymui Lietuvoje galima skirti įvairius chemoterapijos derinius:

- cisplatina (esant tam tikroms sąlygoms – karboplatina) ir etopozidas
- ciklofosfamidai, doksorubicinas ir vinkristinas;
- etopozidas;
- vinkristinas ir etopozidas;
- ciklofosfamidai ir doksorubicinas.

Pirmenybė teikiama tai gydymo schemai, pagal kurią gydymo kurso išlaidos, kompensuojamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšomis, yra mažiausios.

Visgi karboplatinės ir etopozido derinys gali būti skiriamas tik kaip alternatyva cisplatinės ir etopozido deriniui, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinės dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio.

Nors į IMpower133 tyrimą įtrauktų pacientų populiacija atitinka Lietuvoje PS-SLPV sergančiųjų populiacija, karboplatinės ir etopozido derinys nėra naudojamas bendrajai PS-SLPV populiacijai Lietuvoje.

Pacientai, kuriems Lietuvoje skiriamas gydymas karboplatina ir etopozidu, turi daugiau gretutinių ligų ir, tikėtina, yra blogesnės būklės. Dėl to susiduriama su keletu neapibrėžtumų. Pirmia, jei daroma prielaida, kad atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido derinys Lietuvoje keistų karboplatinės ir etopozido derinį, tuomet akivaizdu, kad IMpower133 tiriamųjų populiacija neatitinka

norimos gydyti populiacijos (nėra duomenų apie šiems pacientams pasireiškusį nefrotoksiškumą, neurotoksiškumą, ototoksiškumą ar ligas, dėl kurių negalima lašinti daug skysčio). Jeigu daroma prielaida, kad atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido derinys keistų vieną ar kelis pagrindinius chemoterapijos, skirtos pirmaeiliam PS-SLPV gydymui, tuomet reikalingas veiksmingumo ir saugumo palyginimas su bent vienu iš šių derinių.

Pareiškėjas pateikė tinklinę meta-analizę, kurioje atezolizumabo, etopozido, karboplatinės veiksmingumas buvo lygintas su (1) etopozido ir cisplatinės, (2) etopozido ir karboplatinės, (3) irinotekano ir karboplatinės veiksmingumu, vertinant pagal išgyvenamumą be ligos progreso (IBLP), bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir objektyvų atsako dažnį (OAD). Rezultatai buvo išreikšti rizikos santykiu ir 95 proc. pasikliautinais intervalais. Vertinant pagal BI, atezolizumabo, etopozido ir karboplatinės derinys buvo veiksmingesnis negu etopozidas ir karboplatina **ir ne mažiau veiksmingas kaip etopozidas ir cisplatina** ar irinotekanas ir karboplatina. Irinotekanas Lietuvoje nėra skiriamas PS-SLPV gydyti.

Pareiškėjo buvo papildomai paprašyta paaiškinti, kodėl atliekant netiesioginį palyginimą su cisplatina ir etopozidu statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių neišryškėjo. Pareiškėjas tokio paaiškinimo nepateikė, tačiau pabrėžė, kad palyginimas ir įrodytas pranašumas prieš karboplatinės ir etopozido derinį, jo nuomone, yra pakankamas klinikinio veiksmingumo įrodymas.

Atsižvelgiant į šiuos neapibrėžtumus, susijusius su palyginamuoju gydymu, IMpower133 rezultatų pritaikomumas Lietuvos populiacijai yra ribotas.

Klinikinio tyrimo populiacijos atitikimas Lietuvos populiacijai.

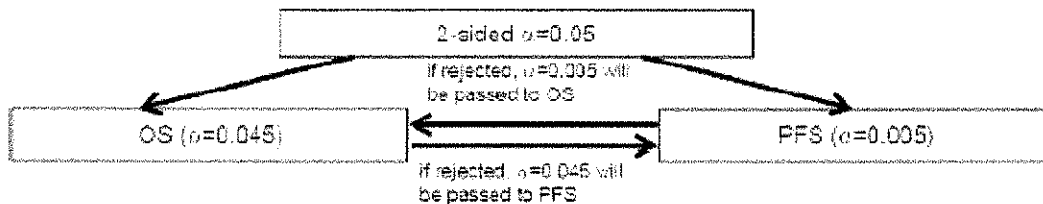
Į klinikinį tyrimą įtraukta <10 proc. pacientų, kuriems nustatytos metastazės galvos smegenyse. Remiantis epidemiologiniais duomenimis apie 20 proc. pacientų, sergančių PS-SLPV, nustatoma CNS metastazių. Pagal klinikinio tyrimo įtraukimo kriterijus buvo galima įtraukti tik tokius pacientus, kuriems nustatytos besimptomės metastazės, todėl suprantama, kodėl tyrime buvo mažiau pacientų su nustatytomis metastazėmis galvos smegenyse nei bendrojoje PS-SLPV sergančiųjų populiacijoje. Visgi, lieka neaišku, ar pacientams, kuriems nustatytos simptomines metastazes gydymo nauda būti tokia pati, o galbūt gydymo atezolizumabo verčiau reikėtų neskirti.

Antikūnų prieš atezolizumabą susidarymo rizika.

Pastebėtas didelis BI medianų skirtumas pacientams, kuriems nebuvo nustatyti antikūnai prieš atezolizumabą (14,1 mėn.) ir pacientams, kuriems buvo nustatyti šie antikūnai (10,9 mėn.). Tiesa, duomenų patikimumą riboja mažas pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai prieš atezolizumabą, pogrupis ($n = 35$).

Pagrindinės vertinamosios baigtys ir statistinės analizės ypatumai.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: bendrasis išgyvenamumas (BI) ($\alpha = 0,045$) ir išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ($\alpha = 0,005$). Kadangi pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi, bendrai dvipusei I tipo klaidos tikimybei (0,05) kontroliuoti buvo pasirinkta pasverta nuoseklių grupių Holm procedūra (angl. *group sequential weighted Holm procedure*), kuria remiantis IBLP buvo priskirtas 0,005, o BI 0,045 reikšmingumo lygmuo (dvipusis).



Pav. 2. Holm procedūra

Pagal statistinį planą, jei kurios nors baigties nulinė hipotezė yra atmetama, tuomet tos baigties α reikšmė yra perleidžiama kitai baigčiai ir tuomet hipotezė testuojama, kai $\alpha = 0,05$.

Reikšmingumo lygmens α perleidimas kitai baigčiai neišsprendžia daugartinio testavimo problemos, todėl statistinis reikšmingumas buvo vertinamas vadovaujantis originaliai nustatytais α reikšmėmis kiekvienai baigčiai atskirai (t. y. 0,045 BI ir 0,005 IBLP).

Kadangi tyrime buvo naudotos dvi pagrindinės vertinamosios baigtys, Pareiškėjo buvo papildomai paprašyta pagrįsti tokį pasirinkimą ir paaiškinti su tuo susijusią statistinių klaidų riziką. Pareiškėjo pateiktame atsakyme aprašyta, ką šios baigtys atspindi, tačiau kodėl pasirinktos dvi pagrindinės baigtys ir kaip tai atsispindi statistiniame planavime, paaiškinimo nepateikta. Reikšmingumo lygmens α perdurbimo metodika pasirinkta, siekiant efektyviausiai išnaudoti α reikšmę ir padidinti tyrimo galią [24].

Pacientų organizacijų pateikti duomenys

Pridedamas priedas Nr. 2. Standartizuota forma pacientų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Pagalbos onkologiniams pacientams organizacijos (POLA).

Gydytojų organizacijų pateikti duomenys

Pridedami priedai:

Priedas Nr. 3. Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Lietuvos pulmonologų draugijos (LPD);

Priedas Nr. 4. Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos (LPAD);

Priedas Nr. 5. Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugijos (LOCD).

Farmakoekonominės vertės nustatymo apibendrinimas

Farmakoekonominės vertės nustatymui buvo pateikta kaštų naudingumo analizė. Analizė atlikta remiantis klinikinio tyrimo Impower133 rezultatais (lyginant atezolizumabo, karboplatinos ir etopozido derinį su karboplatinos ir etopozido deriniu) ir netiesioginiu palyginimu (atezolizumabo, karboplatinos ir etopozido derinį su cisplatinos ir etopozido deriniu).

Analizė atlikta iš mokėtojo perspektyvos, pasirinkta analizės laiko perspektyva yra 10 metų.

Modelio struktūra

Buvo taikomas trijų sveikatos būklių (iki progresavimo, po progresavimo, mirtis) padalinto išgyvenamumo/ploto po kreive modelis (angl. *partitioned survival/area under the curve model, AUC*) modeliu.

Modelį sudaro trys būklės: „be ligos progresavimo“, „progresavusi liga“ ir „mirtis“. Pacientų perėjimo tarp būklių tikimybė apskaičiuota ekstrapoliuojant iš PFS ir BI kreivių, kurios atitinka klinikinio tyrimo duomenis. Progresavimas yra negrįžtamas, todėl pacientai po ligos progresavimo negali grįžti į būklę „be ligos progresavimo“. Į būklę „mirtis“ pacientai gali pereiti iš bet kurios kitos būklės tiesiogiai.

Klinikiniai įrodymai

Ekonominio vertinimo dalyje lyginant atezolizumabą derinyje su karboplatina ir etopozidu su karboplatina ir etopozidu naudojamas klinikinis tyrimas IMpower133.

Netiesioginiam atezolizumabo derinyje su karboplatina ir etopozidu palyginimui su cisplatiną derinyje su etopozidu buvo naudotasi atliktos sisteminės literatūros apžvalgos (SLA) rezultatais. Atkreipiamas dėmesys, kad netiesioginio palyginimo metu skirtumas tarp atezolizumabo, karboplatinos ir etopozido derinio ir cisplatinos su etopozidu derinio BI skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Buvo vertinami ir tolimesnio laikotarpio (už klinikinio tyrimo ribų) duomenys:

1. Gydomo laikas;
2. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP);
3. Bendro išgyvenamumo (BI) laikas.

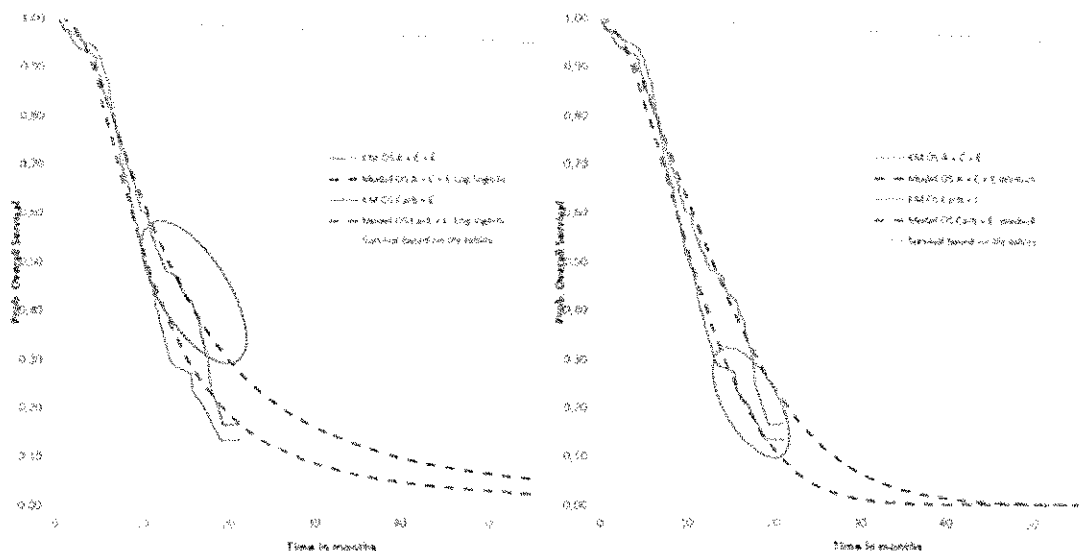
Funkcijos, pagal kurias ekstrapoliuojami numatomo laikotarpio duomenys, buvo parinktos vertinant jų atitikimą turimiems klinikinio tyrimo duomenims atsižvelgiant į Akaike bei Bajeso informacijos kriterijus (AIC ir BIC).

Tarnybos vertinimu, gydymo laikas bei IBLP laikas buvo ekstrapoliuoti tinkamai. Tačiau pagal apskaičiuotus ir pateiktus AIC ir BIC, bendrojo išgyvenamumo duomenų ekstrapoliacijai kaip tinkamiausia funkcija buvo nustatyta *Weibull* funkcija, o pareiškėjas savo pateiktiems skaičiavimams naudojo *log-logistic* funkciją atezolizumabo grupei ir *Weibull* funkciją palyginamojo vaisto grupei. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad pagal AIC ir BIC duomenis, *Gompertz* bei *Generalised Gamma* funkcijos taip pat geriau atitinka klinikinio tyrimo IMpower133 BI duomenis nei *log-logistic* funkcija (nors skirtumai tarp AIC ir BIC reikšmių skirtingoms funkcijoms nėra žymūs).

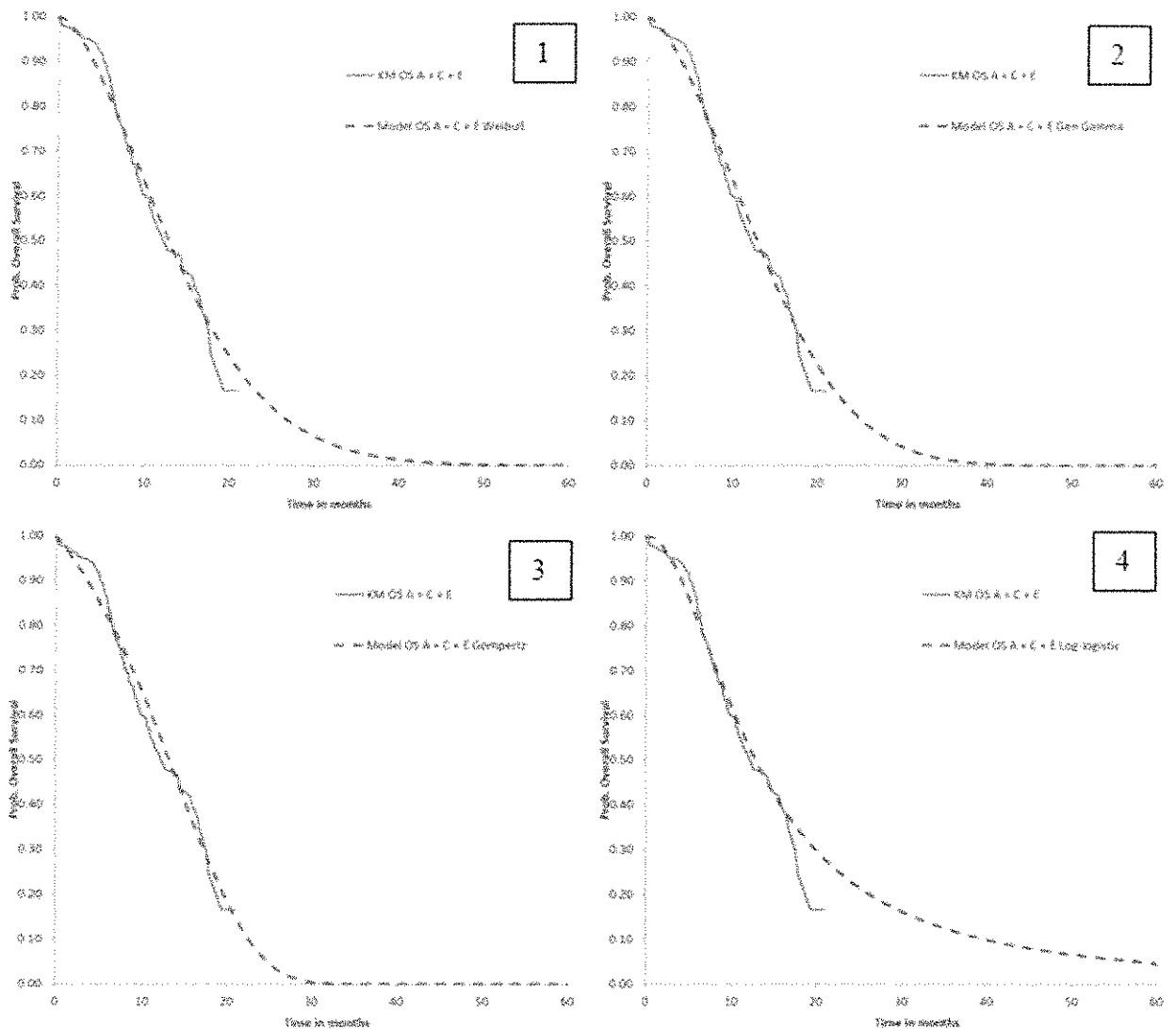
Tarnyba raštu informavo Pareiškėją prašydama argumentuoti tokį funkcijų pasirinkimą BI duomenų ekstrapoliacijai.

Pareiškėjo pateikti argumentai su Tarnybos atsakymais:

- „Abi funkcijos (tiek *log-logistic*, tiek *Weibull*) yra tinkamos pagal Akaike informacijos kriterijų (AIC) bei Bajeso informacijos kriterijų (BIC) vertes, kurios leidžia prognozuoti atitikimą turimiems duomenims“ – Tarnyba sutinka, kad dėl reliatyviai nedidelių AIC ir BIC skirtumų abi svarstomos funkcijos pagal šiuos kriterijus gali būti vertinamos kaip tinkamos.
- „Kitas svarbus kriterijus tinkamos funkcijos parinkimui yra vizualinis kreivių atitikimas (*visual-fit*). Pateikiame vizualinį *log-logistic* funkcijos kreivės atitikimą turimiems klinikiniam duomenims pagal KM (Pav. 3), kuris aiškiai demonstruoja *log-logistic* funkcijos geresnį tinkamumą“ - Tarnyba atkreipia dėmesį, kad *visual-fit* metodika yra subjektyvi ir dėl to jautri vertinančio asmens šališkumui. Pareiškėjo pateiktuose paveiksluose apibrauktos tik ekstrapoliacijos funkcijų dalys, kurios geriausiai atitinka klinikinio tyrimo duomenis. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad taikant *visual-fit* metodiką, visos anksčiau minėtos funkcijos, kurių AIC bei BIC reikšmės buvo mažesnės nei *log-logistic* (t. y. *Weibull*, *Generalized Gamma* bei *Gompertz*), taip pat vizualiai geriau atitinka pateiktus klinikinio tyrimo duomenis nei *log-logistic* funkcija (Pav. 4)



Pav. 3. Pareiškėjo pateiktas paveikslas *visual-fit* metodikos pagrindimui



Pav. 4. BI duomenų ekstrapoliacijai tinkamų funkcijų lyginimas su klinikinio tyrimo IMpower133 Kaplan-Meier kreive. Pateiktos funkcijos: *Weibull* (1), *Generalised Gamma* (2), *Gompertz* (3), *log-logistic* (4).

- „Skiriant imunoterapiją onkologinių susirgimų gydymui stebimas vėluojantis pasireikšti gydymo efektas, todėl *Weibull* f-jos naudojimas aktyvios šakos atžvilgiu sukurtų pernelyg pesimistinę ir realios situacijos neatpindinčią prognozę (naudojant *Weibull* f-ją atezolizumabo tyrimo šakoje nei vienas pacientas neišgyvena 4 metų, tai neatitinka klinikinio tyrimo duomenų, todėl yra nelogiška), kai tuo tarpu *log-logistic* f-ja leidžia įvertinti vaisto efektą per analizuojamą laikotarpį“ – Tarnybos vertinimu, modelyje naudojamų ekstrapoliacijų tikslas nėra tiksliai atkartoti kiekvieno klinikiniam tyrimo dalyvavusio paciento duomenis (nes individualių pacientų retai pasitaikančios charakteristikos, įskaitant ir BI, gali būti vertinamos kaip išskirtys), bet pritaikyti apibendrintus klinikinių tyrimų duomenis, siekiant nuspėti labiausiai tikėtinus rezultatus. Taip pat Tarnyba nesutinka su teiginiu, kad *Weibull* funkcijos naudojimas BI duomenų ekstrapoliacijai sukurtų pernelyg pesimistinę prognozę. Atkreipiame dėmesį, kad tiek pagal *Weibull*, tiek ir pagal *log-logistic* funkcijas ekstrapoliuotus duomenis gyvų pacientų iškart po analizėje vertinamos klinikinio tyrimo stebėjimo pabaigos yra daugiau nei vertinant klinikinio tyrimo IMpower133 duomenis
- „*log-logistic* f-ja kaip tinkama, argumentuojant tais pačiais kriterijais, buvo pasirinkta pateikiant atezolizumabo SCLC farmakoekonominius modelius ir kitose EU šalyse – Švedijoje, Olandijoje, ir kt.“ - Tarnyba atkreipia dėmesį, kad tai, kad užsienio valstybių STV agentūroms buvo teiktas modelis su **tais pačiais pradiniais nustatymais** dar nereiškia, kad

šių agentūrų sprendimai buvo priimti tik **pagal pradinių nustatymų analizės rezultatus**. Atkreipiame dėmesį, kad modelio funkcionalumai leidžia pakartoti analizę remiantis skirtingomis prielaidomis.

Atsižvelgdami į pareiškėjo paaiškinimus bei į tai, kad vertinant funkcijos pritaikomumą tik pagal AIC ir BIC reikšmes net 4 geriausiai tinkančios funkcijos ženkliai viena nuo kitos nesiskyrė, atkreipiame dėmesį, kad nuo parinktos ekstrapoliacijos funkcijos BI duomenims (iš keturių aprašytų aukščiau), ICER rezultatai ženkliai svyruoja (nuo ██████ EUR už 1 QALY iki ██████ EUR už 1 QALY, plačiau prie rezultatų).

Tarnybos nuomone, *log-logistic* funkcijos naudojimas BI duomenų ekstrapoliacijai atezolizumabo, karboplatinos ir etopozido grupėje nėra pakankamai pagrįstas. Abiejų gydymų šakoms BI duomenų ekstrapoliacijai labiausiai tinkama yra *Weibull* funkcija.

Poveikio sveikatai vertinimas

Gyvenimo kokybė buvo vertinama klinikinio tyrimo IMpower133 metu, gyvenimo kokybės koeficientai gauti EQ-5D metodu. Koeficientų įverčių pasirinkimas buvo pagrįstas sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis (SLA). Efektyvumui (QALY) buvo taikomas 5% diskontavimo koeficientas.

Gyvenimo kokybė buvo vertinama atsižvelgiant į tai, ar pacientui skiriamas gydymas, į laiką iki mirties bei į ligos laikotarpį (laikas iki progresijos arba progresijos laikotarpis). Šioje analizėje pasirinktas laiko iki mirties HRQoL duomenų analizės metodas. Naudotos 4 būklės, pagal likusį laiką iki mirties. Būklės stratifikuotos pagal tuo metu taikytą/netaikytą gydymą. Modelyje naudojami gyvenimo kokybės koeficientų įverčiai remiasi Jungtinės karalystės duomenimis.

Atkreipiamas dėmesys, kad gyvenimo kokybė atsižvelgiant į nepageidaujamus reiškinius nebuvo vertinta, todėl gyvenimo kokybės vertinimas ribotas.

Kaštai

Į modelį įtraukti vaistų įsigijimo, vaistų skyrimo, nepageidaujamų reakcijų (įtrauktos 3-4 laipsnio NR), tolesnės terapijos bei stebėjimo kaštai, taip pat įtraukti gyvenimo pabaigos kaštai. Kaštams buvo taikomas 5% diskontavimo koeficientas.

Atkreipiamas dėmesys, kad pateiktame modelyje NR gydymui skirti kaštai, atsižvelgiant į klinikiniam tyrimo IMpower133 nustatytus NR pasireiškimų dažnius, buvo susumuoti ir padalinti iš bendros suminės visų pacientų tikėtinos gyvenimo trukmės savaitėmis, taip apskaičiuojant vidutinius NR gydymo kaštus, sunaudojamus per savaitę visiems pacientams.

Analizėje toliau NR kaštams skaičiuoti naudojamas šis išvestinis visų tikėtinų NR valdymo kaštų vidurkis per savaitę. Naudojant tokią metodiką, keičiant individualių NR dažnius ar jų gydymo kaštus, galima įvertinti jų poveikį ICER, todėl ICER rezultato interpretacijos šis trūkumas nekeičia. Tačiau atkreipiamas dėmesys, kad neįmanoma patikrinti atskirų NR poveikių ICER atliekant jautrumo analizę (t. y. patikrinti ar kuris nors individualus NR gali smarkiai paveikti ICER rezultatus).

Trūkumas nelaikomas esminiu, nes remiantis klinikinio tyrimo IMpower133 duomenimis ir Lietuvai adaptuotomis NR gydymo kainomis, tikėtini visų NR gydymo kaštai atezolizumabo grupėje per visą gydymo laikotarpį yra apie 1-2% visų gydymo išlaidų, todėl tikimybė, kad konkretus NR gali smarkiai paveikti ICER rezultatus, yra mažai tikėtina.

Rezultatai

Pareiškėjo atlikta įprastinio atvejo analizė:

Įprastinio atvejo analizei **pareiškėjas naudojo kompensuojamųjų vaistų kainyne nurodytą atezolizumabo bazinę kainą** (4006,62 EUR). Pareiškėjo teigimu, atezolizumabas derinyje su karboplatina ir etopozidu sukuria papildomus 0,47/0,35 gyvenimo metus ir 0,36/0,27 QALYs, lyginant su terapija atitinkamai karboplatina arba cisplatina ir etopozidu.

ICER už papildomą QALY yra 104 696 EUR lyginant su terapija karboplatina ir etopozidu bei 139 281 EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu (deterministiniai rezultatai).

Pareiškėjo atlikta analizė taikant prienamumo gerinimo schemą (PGS) (KONFIDENCIALI INFORMACIJA):

Atlikta papildoma analizė, kai atezolizumabo kainai taikoma PGS numatyta nuolaida (pakuotės apskaičiuota kaina ██████ EUR).

ICER už papildomą QALY yra ██████ EUR lyginant su terapija karboplatina ir etopozidu bei ██████ EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu.

Analizės rezultatai rodo, kad taikant PGS ICER už papildomą QALY mažėja ██████ EUR lyginant su terapija karboplatina ir etopozidu bei ██████ EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu.

Tarnybos atlikti skaičiavimai:

Po atlikto vertinimo Tarnyba nesutiko su BI ekstrapoliacijai naudotos *log-logistic* funkcijos naudojimo argumentacija, todėl buvo atlikta įprastinio atvejo analizė su *Weibull* funkcija BI laiko ekstrapoliacijai ir atezolizumabo, ir įprastinės chemoterapijos šakose. Nustatyta, kad atezolizumabas derinyje su karboplatina ir etopozidu sukuria papildomus 0,23/0,23 gyvenimo metus ir 0,18/0,18 QALYs lyginant su terapija atitinkamai karboplatina ir etopozidu arba cisplatina ir etopozidu.

Inkrementinių kaštų efektyvumo koeficientas ICER už papildomą QALY:

- 206 117 EUR lyginant su terapija karboplatina ir etopozidu bei 210 440 EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu (netaikant PGS).
- ██████ EUR lyginant su terapija karboplatina ir etopozidu bei ██████ EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu (taikant PGS) (KONFIDENCIALI INFORMACIJA).

Atikus skaičiavimus su kitomis 6.5. aprašytomis BI laikui tinkamomis ekstrapoliacijos funkcijomis, ICER dar labiau padidėja (skaičiavimai patiekti tik pagal atezolizumabo kainą taikant PGS) (KONFIDENCIALI INFORMACIJA):

- Naudojant *Generalized Gamma* funkciją BI laiko ekstrapoliacijai atezolizumabo šakoje, ICER, remiantis deterministiniais rezultatais, yra ██████ EUR ir ██████ EUR lyginant atezolizumabą atitinkamai su karboplatina ir etopozidu arba cisplatina ir etopozidu.
- Naudojant *Gompertz* funkciją BI laiko ekstrapoliacijai atezolizumabo šakoje, ICER, remiantis deterministiniais rezultatais, yra ██████ EUR ir ██████ EUR lyginant atezolizumabą atitinkamai su karboplatina ir etopozidu arba cisplatina ir etopozidu.

Atkreipiamas dėmesys, kad, nors pagal Tarnybos atliktų skaičiavimų rezultatus ICER ženkliai padidėja, Pareiškėjo atliktos ir pateiktos analizės metu gautos ICER reikšmės neatitinka sunkiai ligos naštai nustatytos referencinės kaštų naudingumo vertės net ir taikant PGS (sunkiai ligos naštai nustatyta referencinė kaštų naudingumo vertė nustatyta pagal 2018 metų BVP tenkantį vienam gyventojui yra 80 520 EUR).

Todėl Tarnybos vertinimo metu nustatyti farmakoekonominės analizės trūkumai nekeičia vertinimo išvados ir rekomendacijų.

Jautrumo analizė

Jautrumo analizė atlikta tinkamai, duomenys pateiktiems kintamiesiems patikimi. Atliktos jautrumo analizės rezultatai rodo, kad **didžiausią įtaka ekonominiam veiksmingumui turi gydymo atezolizumabu kaštai.**

Pateiktame modelyje jautrumo analizės kintamųjų kiekis yra sąlyginai nedidelis, pažymėtina, kad į jautrumo analizę neįtraukti sveikatos priežiūros papildomi kaštai ir NR kaštai. Trūkumas nelaikomas esminiu, nes remiantis klinikinio tyrimo IMpower133 duomenimis ir Lietuvai adaptuotomis NR gydymo kainomis, tikėtini visų NR gydymo kaštai atezolizumabo grupėje per visą gydymo laikotarpį yra apie 1-2% visų gydymo išlaidų, todėl tikimybė, kad konkretus NR gali smarkiai paveikti ICER rezultatus yra mažai tikėtina.

Farmakoeconomines analines apibendrinimas

Pareiškėjo atliktos ir pateiktos analizės metu gautos ICER už 1 QALY reikšmės:

- 104 696 EUR lyginant su karboplatina ir etopozidu ir 139 281 EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu (kai netaikomas PGS);
- ██████ EUR lyginant su karboplatina ir etopozidu bei ██████ EUR lyginant su cisplatina ir etopozidu (kai PGS taikomas.) (**KONFIDENCIALI INFORMACIJA**).

Atkreipiame dėmesį, kad šie analizės rezultatai neatitinka sunkiai ligos naštai nustatytos referencinės kaštų naudingumo vertės net ir taikant PGS (sunkiai ligos naštai nustatyta referencinė kaštų naudingumo vertė nustatyta pagal 2018 metų BVP tenkantį vienam gyventojui yra 80 790 EUR). Be to, Tarnybos atlikto vertinimo metu pagal nustatytus trūkumus nustatytos ICER vertės dar labiau padidėja. Todėl Tarnybos vertinimo metu nustatyti farmakoeconomines analizės trūkumai nekeičia vertinimo išvados ir rekomendacijų ir dar labiau jas pagrindžia .

Išvada

Nagrinėta terapinė indikacija: derinyje su karboplatina ir etopozidu skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (PS-SLPV), pirmaeiliam gydymui (TLK-10-AM C34).

Pareiškėjas pateikė trečios fazės randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą IMpower133. Jame buvo lygintas atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido veiksmingumas ir saugumas su placebo, karboplatinės ir etopozido deriniu, skiriant suaugusiems pacientams, kuriems yra pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, pirmaeiliam gydymui.

Pacientams, kuriems skirtas atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido derinys užfiksuotas bendro išgyvenamumo pailgėjimas. Pareiškėjas papildomai pateikė tinklinę meta-analizę, kurioje buvo atliktas palyginimas su Lietuvai aktuali chemoterapijos deriniu – cisplatina ir etopozidu. Vertinant pagal BI, atezolizumabo, etopozido ir karboplatinės derinys buvo ne mažiau veiksmingas nei etopozidas ir cisplatina.

TV vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra **didesnis**.

Klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti **kaip nepagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos klinikinėje praktikoje, dėl vertinimo protokolo punktuose 5.5, 5.7, 5.8 pateiktos informacijos**.

FE vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas neatitinka referencinės kaštų naudingumo vertę netaikant ir taikant PGS.

REKOMENDACIJA:

Nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, *taikant arba netaikant PGS*, nes:

1. siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo įprastoje klinikinėje praktikoje;
2. siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas neatitinka referencinės kaštų naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje.

PRIDEDAMA.

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 2 lapai;

- Priedas Nr. 2. Standartizuota forma pacientų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Pagalbos onkologiniams pacientams organizacijos (POLA), 3 lapai;
- Priedas Nr. 3. Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Lietuvos pulmonologų draugijos (LPD), 3 lapai;
- Priedas Nr. 4. Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos (LPAD), 3 lapai;
- Priedas Nr. 5. Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti, užpildyta Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugijos (LOCD), 2 lapai;
- Priedas Nr. 6. Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 24 lapai;
- Priedas Nr. 7. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 23 lapai.

Viršininkas

Gytis Andrulionis