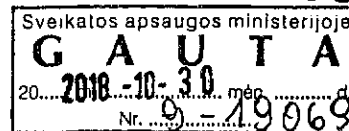




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



UAB „Roche Lietuva“

info.vilnius@roche.com

Kopija:

Į 2018-07-12

Nr.(1.2.10.3-25)10-5343

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

2018-10-30 Nr. (1.2.10.3-25)10-5343

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS 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

Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai progresavusi arba metastazavusi urotelio karcinoma (UK):

- gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatas,
- arba kai netinka skirti cisplatinos preparatų, o navike PD-L1 raiška yra didesnė nei $\geq 5\%$.

Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos.

Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK teigiamų naviko mutacijų, prieš gydymą Tecentriq turėjo būti skirta tokių navikų taikinių terapija.

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

Inksto geldelės, šlapimtakio, šlapimo pūslės ir šlaplės piktybiniai navikai (C65, C66, C67, C68.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitusi arba metastazavusi urotelio karcinoma, gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – dar nepriskirtas (L01XC).

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 citotoksišią T ląstelių poveikį, T ląstelių proliferaciją ir citokinų 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 receptorių, tokiu būdu išjungdamas PD-L1/PD-1 reguliuojamą imuninio atsako slopinimą ir aktyvuodamas antinavikinį imuninį atsaką, tačiau neskatindamas nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo. Atezolizumabas neveikia PD-L2/PD-1 sąveikos, tokiu būdu leisdamas plisti nuo PD-L2/PD-1 priklausomiems slopinamiesiems signalams.

Dozavimas

Rekomenduojama Tecentriq dozė yra 1200 mg, kuri leidžiama į veną kas tris savaites.

Rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi Tecentriq iki kol bus stebima klinikinė nauda.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti).

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Atezolizumabas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu skirtas lokaliai išplitusiai ar metastazavusiai urotelio karcinomai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti. Šiuo metu urotelio karcinomai gydyti kompensuojami vaistai: gemcitabinas, cisplatina.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- Powles T et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 748–57.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
IMVIGOR211	1						1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

IMVIGOR211 – tai daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, III fazės tyrimas, kurio metu buvo vertinama atezolizumabo veiksmingumas ir saugumas lyginant su tyrėjo pasirinkt chemoterapija: vinfluninu (n=242), docetakseliu (n=53) ar paklitakseliu (n=148). Tyrime dalyvavo lokaliai išplitusia ar metastazavusia urotelio carcinoma (UCa) sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija platinos preparatais (adjuvantinė ar neoadjuvantinė terapija) ir stebėtas ligos progresavimas per pastaruosius 12 mėnesių.

Į tyrimą neįtraukti pacientai, sergantys autoimuninėmis ligomis arba anamnezėje gavę autoimuninį gydymą prieš CD137, CTLA4 ar PD-L1–PD-1 ląsteles, turintys aktyvias metastazes smegenyse, sutrikusią inkstų ar kepenų funkciją.

Iš viso į tyrimą įtraukti 931 vyresnis nei 18 m. amžiaus pacientas, kurio ECOG statusas buvo 0-1 balų. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba atezolizumabas, arba chemoterapija.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal skiriamą chemoterapiją (vinfluninu arba taksanu), programuotų naviko žūties ligandų (PD-L1) raišką imuninėse ląstelėse <1 % (IC0) ar 1 % iki <5 % (IC1) naviką infiltruojančias imunines ląsteles vs. ≥5 % (IC2/3) naviką infiltruojančias ląsteles, prognostinių rizikos veiksnių skaičių (0 arba 1-3) bei metastazių kepenyse buvimą (nustatyta arba nenustatyta).

Tyrimo metu buvo skiriama fiksuota 1200 mg atezolizumabo dozė intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites. Atezolizumabo dozės mažinti nebuvo leidžiama. Pacientams gydymas buvo skiriamas tol, kol buvo stebima klinikinė nauda (tai buvo vertinama tyrėjo sprendimu) arba iki nepriimtino toksinio poveikio. Chemoterapinių vaistų buvo skiriama intraveninės infuzijos būdu kas 3 sav. Vinflunino buvo skiriama 320 mg/m², paclitakselio 175 mg/m², docetakselio 75 mg/m² - iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (OS).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo: išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS), gydymo atsako trukmė, preparato saugumas, gyvenimo kokybė (naudotasi EORTC QLQ-C30 standartizuotu klausimynu). Žvalgomoji vertinamoji baigtis buvo objektyvus atsako dažnis, kur gydymo atsakas vertintas kaip pilnas arba dalinis.

Išgyvenamumo stebėjimo laikotarpio mediana buvo 17 mėnesių. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 9 savaites per pirmąsias 54 savaites, o vėliau kas 12 savaitių. Naviko mėginiai buvo perspektyviai ištirti dėl PD-L1 raiškos naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse, o tyrimo rezultatai buvo panaudoti apibūdiant PD-L1 raiškos pogrupius.

Rezultatai. OS vertintas didžiausią programuotų ląstelės žūties ligandų-1 PD-L1 raišką naviką infiltruojančių imuninių ląstelių (IL) $\geq 5\%$ turinčioje IL2/3 populiacijoje: bendrasis išgyvenamumas tiek atezolizumabo, tiek chemoterapijos grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė: atezolizumabo grupėje išgyvenamumo mediana buvo 11,1 mėn (95 % PI 8,6-15,5), chemoterapijos grupėje 10,6 mėn. (95 % PI 8,4-12,2); $p=0,41$.

Rezultatai vertinti ITT populiacijoje: PFS mediana chemoterapijos grupėje buvo 4,0 mėn. (95 % PI 3,4-4,2), atezolizumabo – 2,1 mėn. (95 % PI 2-2,2); stratifikuotas rizikos santykis (RS) 1,1 (95% PI 0,95-1,26), tiek visiško, tiek dalinio objektyvaus atsako dažnis abiejose grupėse buvo vienodas – 13,4 % (95% PI 10,5-16,9). Gydomo atsako trukmės mediana atezolizumabo ir chemoterapijos grupėse buvo 21,7 mėn. (95% PI 13,0-21,7) ir 7,4 mėn. (95% PI 6,1-10,3). Gyvenimo kokybė vertinant pagal standartizuotą EORTC QLQ-C30 klausimyną statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė, nors skaitmeniškai gydymo pabaigoje atezolizumabo grupėje pacientų fizinė būklė buvo geresnė, rečiau pasireiškė nuovargis.

Atskirai lyginant skirtingas chemoterapijos ITT pacientų grupes (taksanai vs. vinfluninas) su atezolizumabu, OS rezultatai mažai skyrėsi: taksanų grupėje OS pasiekė 214 pacientų, atezolizumabo grupėje – 215 pacientų, rizikos santykis 0,75 (95 % PI 0,60-0,94). Vinflunino grupėje OS pasiekė 250 pacientų, atezolizumabo grupėje – 252 pacientai, rizikos santykis 0,92 (95 % PI 0,75-1,13).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

IMVIGOR211 tyrime bent viena su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija ITT populiacijoje pasireiškė 319 (69,5%) atezolizumabo grupės pacientų ir 395 (89,2%) chemoterapija gydytų pacientų. Su gydymu susiję 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo užfiksuotos 91 (19,8%) pacientui, gydytam atezolizumabu ir 189 (56,3%) pacientams, gydytiems chemoterapija. Dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų mirė 4 (1%) pacientai atezolizumabo ir 9 (2%) pacientai chemoterapijos grupėje. 16 (3 %) iš 459 pacientų dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo nutraukti gydymą atezolizumabu, 63 (14%) iš 443 pacientų chemoterapijos grupėje. Sunki neutropenija dažniau pasireiškė chemoterapijos grupės pacientams 6% vs. <1%. Tyrimo metu dažniausiai pasitaikiusių nepageidaujamų reakcijų buvo daugiau chemoterapijos grupėje lyginant su atezolizumabo grupe: nuovargis 26% vs. 15%, niežulys 12% vs. 3%, silpnumas 18% vs. 11%.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti	8 <input type="checkbox"/>

gydomi nauju vaistiniu preparatu	
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Atezolizumabas – tai humanizuotas imunoglobulino IgG1 monokloninis antikūnas su aktyvuotu Fc fragmentu, kuris tiesiogiai prisijungia prie PD-L1 bei blokuoja PD-1 ir B7.1 receptorius, taip aktyvindamas antinavikinį imuninį atsaką, bet neskatindamas nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu urotelio karcinoma, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad atezolizumabo efektyvumas, vertinant bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresijos, objektyvų atsako dažnį, gyvenimo kokybę, statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo taikytos chemoterapijos efektyvumo. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį, jog pasirinkti palyginamieji preparatai (taksanai, vinfluninas) Lietuvoje nėra kompensuojami urotelio karcinoma gydyti, todėl atliktas palyginimas šiuo metu nėra aktualus.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Nevertinta https://www.cadth.ca/search?keywords=atezolizumab
SMC (Škotija)	The Committee considered the benefits of atezolizumab in the context of the SMC decision modifiers that can be applied when encountering high cost-effectiveness ratios and agreed that as atezolizumab is an orphan equivalent medicine, SMC can accept greater uncertainty in the economic case. After considering all the available evidence, the output from the PACE process, and after application of the appropriate SMC modifier, the Committee was unable to accept atezolizumab for use in NHS Scotland. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3134/atezolizumab-tecentriq-for-uc-final-feb-2018-for-website.pdf
HAS (Prancūzija)	Nevertinta https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=atezolizumab&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858
NICE (Jungtinė Karalystė)	Atezolizumab is recommended as an option for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have had platinum-containing chemotherapy, only if: <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier if the disease progresses and

	<ul style="list-style-type: none"> the company provides atezolizumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta525/chapter/1-Recommendations</p>
TLV (Švedija)	<p>TLV assesses the severity of the condition as very high as the disease progressively worsens and results in a short expected survival and severely impaired quality of life. TLV estimates that the comparative option is combination therapy with gemcitabine and carboplatin in first line treatment and vinflunin in treatment in the second line. The uncertainty on the basis of the company is estimated to be high. This is mainly due to the difficulty of evaluating how effective Tecentriq is in relation to comparative options in the first and second lines when direct comparative studies are missing and have been excluded from the health-economic model. Further reasons for the high level of uncertainty are the duration of treatment and the effect Tecentriq has on the clinical trials. These factors can affect the cost per won quality-adjusted life year.</p> <p>The county council's council for new therapies, the NT council, has ordered a limited evaluation for Tecentriq. This means that TLV does not detail the company's health economic model to the same extent as in other cases, but primarily reports and comments on the assumptions made by the company.</p> <p>https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2017-12-18-halsoekonomisk-bedomning-av-tecentriq-vid-avancerad-urotelial-cancer.html</p>
iQwig (Vokietija)	<p>Based on the results presented, the likelihood and extent of the added benefit of the active substance atezolizumab compared to the ACT are assessed as follows:</p> <p>Overall, there are positive and negative effects of different certainty of results as well as varying degrees, in part for individual subgroups.</p> <p>On the side of the positive effects, there are indications and clues in the endpoint categories of non-serious / non-severe or serious / severe side effects and health-related quality of life ranging from mild to significant. On the other hand, indications of negative effects on therapy-specific serious / severe side effects are considerable, significant or unquantifiable. There is no evidence of overall benefit for a lesser benefit or added benefit of atezolizumab.</p> <p>In the present assessment, the added benefit is mainly based on a reduction in side effects. For the relevant subpopulation, the company presented no complete data for the outcomes on adverse events. The data on immune-mediated AEs are also limited or not usable.</p> <p>Overall, patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma receiving pretreatment with platinum-based chemotherapy have a hint of significant added benefit of atezolizumab versus the ACT vinflunine.</p> <p>https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/anzneimittelbewertung/2017/a17-52-atezolizumab-urothelkarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.8026.html</p>

