



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2018-04-27
2017-12-15

Nr. (118) AR -
Nr. (1.2.10.3-
25)10-10124

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 išplitusi arba metastazavusi urotelio karcinoma, gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatas, arba kai pacientams netinka skirti cisplatinos preparatų.
- Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos.

Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK teigiamų naviko mutacijų, prieš pradėdant vartoti Tecentriq taip pat turėjo būti skirtas tikslinis tokių navikų gydymas

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

Broncho ir plaučio piktybinis navikas (C34).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pacientų, kuriems yra vietiškai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos. Pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR

mutacijų arba ALK geno translokacijų, prieš pradedant vartoti Tecentriq 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

Farmakoterapinė grupė: antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūnai – ATC kodas dar nesuteiktas.

Veikimo mechanizmas

Programuotos ląstelės žūties ligandas-1 (PD-L1) gali būti išreiškiamas 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 receptorius, 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 leidamas plisti nuo PD-L2/PD-1 priklausomiems slopinamiesiems signalams.

Dozavimas

Rekomenduojama Tecentriq dozė yra 1 200 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 ■
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 patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Atezolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu išplitusiam ar metastazavusiam nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui, 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):

Rittmeyer A et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.

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**		
Rittmeyer A et al., 2017	1			0			1	2

* Atsakymais apvertinamas balų skaičius.
 ** Atsakymais apvertinamas balų skaičius.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto efektyvumas ir saugumas vertintas randomizuoto, atviro, 3 fazės tyrimo metu. Į tyrimą buvo įtraukti vyresni nei 18 metų pacientai, kuriems diagnozuotas nesmulkiąstelinis plaučių vėžys (NSLPV) (plokščialąstelinis ar ne plokščialąstelinis), ligą galima buvo įvertinti pagal RECIST kriterijus (Response evaluation criteria in solid tumors), kurių būklė atitiko 0 ar 1 balus pagal ECOG kriterijus. Pacientai turėjo būti anksčiau gydyti nuo IIIB ar IV stadijos NSLPV vienu ar dviem citotoksinės chemotarpijos kursais (vienu ar daugiau chemoterapijos kursų platinos pagrindu). Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems diagnozuota autoimuninė liga, anksčiau gydyti docetakseliu, CD137 agonistu, anti-CTLA4 ar PD-L1 ir PD-1 veikiančia terapija.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti intraveninę atezolizumabą (1200 mg) ar docetakselį (75 mg/m²) kas 3 savaites, taikant blokinę randomizaciją (aštuonių blokas).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: bendras išgyvenamumas vertinant ITT ir pacientus, kuriems nustatyta PD-L1 raiška TC1/2/3 ar IC1/2/3 ($\geq 1\%$ PDŽL1 ant naviko ląstelių ar naviką infiltruojančių imuninių ląstelių).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresijos, pacientų, kuriems nustatytas objektyvus atsakas, dalis, atsako trukmė ir saugumas.

Į tyrimą buvo įtraukta ir randomizuota 1225 pacientai: 613 atezolizumabo grupėje ir 612 docetakselio grupėje. Į pirminę efektyvumo analizę įtraukta po 425 pacientus iš kiekvienos grupės (pacientai įtraukti 2014 metų kovo 11 – lapkričio 28 d.).

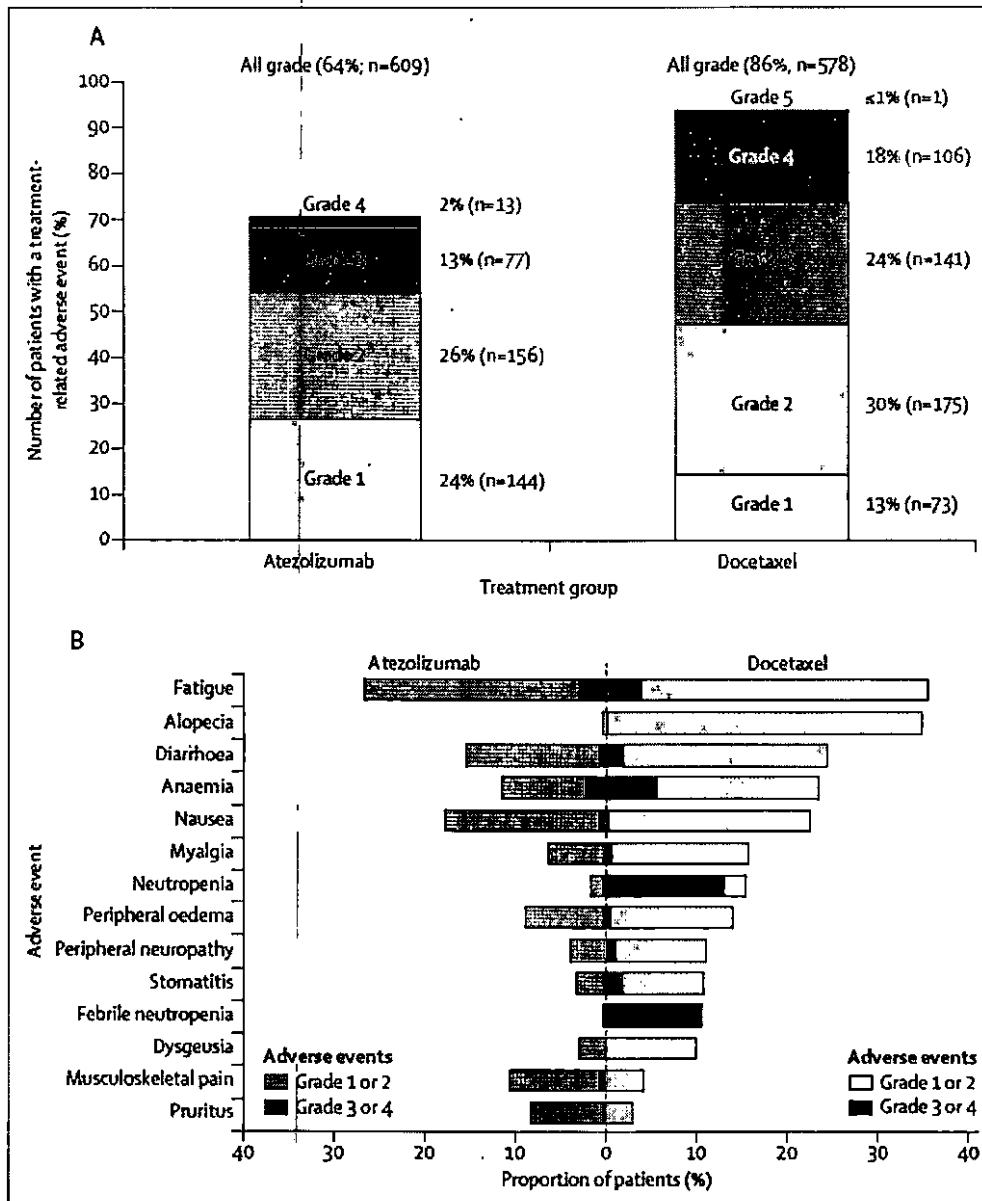
Bendras išgyvenamumas buvo statistiškai ilgesnis atezolizumabo grupėje negu docetakselio grupėje, atitinkamai mediana 13,8 mėn. (95% PI 11,8-15,7) ir 9,6 mėn. (8,6-11,2); HR 0,73 (95% PI 0,62-0,87). Preliminaraus vertinimo metu TC1/2/3 ar IC1/2/3 populiacijos bendrasis išgyvenamumas atezolizumabo grupėje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

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

Bendrasis išgyvenamumas pagerėjo neatsižvelgiant į PD-L1 raiškos lygį.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Gydymas atezolizumabu sukėlė mažiau nepageidaujamo poveikio negu gydymas docetakseliu. Diagramoje pateikta nepageidaujamų poveikių apžvalga:



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

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinę pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pagrūpiui	7 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □

Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	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 pogrūpis – 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 – 11 balų (4+11)

Atezolizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu išplitusiam ar metastazavusiam nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui, kuriam vaistai jau kompensuojami, gydyti. Atezolizumabas, statistikai patikimai pailgina pacientų, sergančių IIIB- IV stadijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu ir gavusių bent vieną citotoksinės chemoterapijos kursą platinos pagrindu, bendrąjį išgyvenamumą lyginant su docetakseliu.

Atezolizumabas suteikia pridėtinę terapinę naudą daliai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu.

Kitų HTA agentūrų vertinimai:

NICE	Dar neįvertinta. Tikimasi paskelbti vertinimo išvadą 2018 gegužės 16 d. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10108
SMC	Dar neįvertinta. Tikimasi paskelbti vertinimo išvadą 2018 birželio 8 d. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-for-nslcl-fullsubmission-133618/
HAS	Vertinimo nepateikta. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=atezolizumab&opSearch=&lang=fr
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 non-squamous 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.

	The uncertainty is high and is mainly due to the lack of data for long-term survival. https://www.tlv.se/lakemedel/klinklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2018-01-26-halsoekonomisk-bedomning-av-tecentriq-vid-icke-smacellig-lungcancer.html			
IQWiG	Fragestellung ^a	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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 ^c	Docetaxel, Pemetrexed ^d oder Nivolumab	Patientinnen und Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen • niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC0/1/2): 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 ^c	Best supportive Care ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLI, UIC2), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben</p> <p>d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle</p>				
<p>Pacientams, kurių didelė PD-L1 raiška, lyginant su docetakseliu, pemetreksedu ar nivolumabu, suteikia reikšmingą pridėtinę naudą.</p> <p>Pacientams, kurių PD-L1 raiška maža, lyginant su docetakseliu, pemetreksedu ar nivolumabu, suteikia kiekybiškai nenurodomą pridėtinę reikšmę.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p>				
CADTH	Vertinimas pradėtas. Išvadų kol kas nėra.			
H	https://www.cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details			

Viršininkas



Gintautas Barcys

