

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. _____ d.
įsakymo Nr. _____ redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Tecentriq, 840 mg, koncentratas infuziniam tirpalui

Atezolizumabas

STV - 34

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB Roche Lietuva
1.2	Registracijos data	2020 m. gruodžio 17 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os)	Tecentriq derinyje su nab-paklitakseliu skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra nerezekuotinas vietškai išplitęs ar metastazavęs trigubai neigiamas krūties vėžys (TNKV), kai navikuose PD-L1 raiška yra $\geq 1\%$, ir kuriems anksčiau dėl metastazavusios ligos nebuvo skirta chemoterapija, gydyti.
	Kodas pagal TLK-10 AM	C50
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	

1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas <ul style="list-style-type: none"> • tiesioginiame palyginime - nab-paklitakselis; • netiesioginiame – paklitakselis/docetakselis 	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas
-----	--	---

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. liepos 1 d.	Atezolizumabas derinyje su nab-paklitaksleiu rekomenduojamas suaugusių pacientų, kuriems yra nerezekuotinas vietiškai išplitęs ar metastazavęs trigubai neigiamas krūties vėžys (TNKV), kai navikuose PD-L1 raiška yra $\geq 1\%$, ir kuriems anksčiau dėl metastazavusios ligos nebuvo skirta chemoterapija, gydyti. Atezolizumabas rekomenduojamas tik tuo atveju, jei kompanija pateiks jį pagal komercinę sutartį.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2020 m. vasario 20 d.	Vertinimas buvo nutrauktas dėl Hoffmann-La Roche Limited prašymo nutraukti Atezolizumabo vertinimą trigubai neigiamo krūties vėžio indikacijai.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2020 m. rugsėjo 1 d. <input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. kovo 1 d.	NCPE rekomendavo nekompensuoti atezolizumabo (Tecentriq), jeigu kaštų naudingumas nebus pagerintas, palyginus su esamu gydymu*.	* Atezolizumabas derinyje nab-paklitakseliu yra kompensuojamas , suderinus kainą.

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Trigubai neigiamas krūties vėžys (TNKV) yra imunohistocheminiu būdu patvirtinama diagnozė, kuomet navikinėse ląstelėse nenustatoma estrogeno (ER), progesterono (PR) ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus (HER2) raiška. Remiantis paraiškoje pateiktais Higienos instituto duomenimis, 2020 m. Lietuvoje gyveno 18065 pacientai su patvirtinta krūties piktybinio naviko diagnoze (C50). Dėl šios ligos 2020 m. mirė 564 (20,18 mirčių / 100 tūkst. gyventojų), 2021 m. – 534 pacientai. Europos medicinos onkologijos draugija (angl. *European Society of Medical Oncology, ESMO*) gairėse pateikiamos epidemiologinės studijos duomenimis, TNKV sudaro apytiksliai 15-20% visų krūties vėžio atvejų.

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2011 m. liepos 22 d. įsakymu Nr., V-713 „Krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašas“ (toliau – Aprašas) krūties vėžio diagnozė patvirtinama objektyviai ištyrus pacientą, įvertinus klinikinių ir biocheminių kraujo tyrimų rezultatus, atlikus vaizdinius tyrimus (abiejų krūčių mamogramas ir, jei reikia, ultragarsinį tyrimą), atlikus biopsiją bei įvertinus histologinio ir imunohistocheminio tyrimų rezultatus. Jei įtariamos tolimosios metastazės, papildomai atliekama krūtinės ląstos rentgenograma (įtariant metastazes plaučiuose), pilvo ir dubens organų ultragarsinis tyrimas (įtariant metastazes pilvo organuose), kompiuterinės tomografijos ir/ar magnetinio rezonanso tyrimai (nustačius padidėjusį ankstyvo krūties vėžio šarminės fosfatazės aktyvumą dėl metastazių), kaulų scintigrafija (įtariant metastazes kauluose). Imunohistochemiškai patvirtinus TNKV, ESMO gairėse rekomenduojama papildomai iširti PD-L1 raišką ir BRCA1/2 mutacijas, nes tai gali keisti gydymo taktiką.

Pagal Aprašą ankstyvos stadijos TNKV gali būti neoadjuvantinis ar adjuvantinis:

- **neoadjuvantinis ar adjuvantinis gydymas karboplatina** (karboplatina AUC 6 1-ą pirmą arba AUC 2 1-ą, 8-ą, 15-ą dieną; paklitakselis 80 mg/m² 1-ą, 8-ą, 15-ą dieną). Taikomi 4 – 6 ciklai kas 3 savaites. Po 4 karboplatinės ciklų papildomai gali būti skiriami 4 AC ar EC (doksorubicinas 60 mg/m² arba epirubicinas 75 – 90 mg/m² 1-ą dieną; ciklofosfamidą 600 mg/m²) ciklai kas 3 savaites. Skiriamas neoadjuvantiniam ar adjuvantiniam gydymui, kai nustatytos BRCA mutacijos ar TNKV.

- **adjuvantinis gydymui kapecitabinu** (kapecitabinas 1000–1250 mg/ m² 2 kartus per dieną nuo 1-os iki 14-os dienos) Taikomi 6 – 8 kursai kas 3 savaites.

Metastazavęs TNKV gydomas chemoterapija atsižvelgiant į anksčiau taikytas chemoterapines schemas, gydymo toleravimą, remisijos trukmę. Dažniausiai skiriamas paklitakselis.

ESMO gairėse taip pat išskiriama TNKV gydymo strategija: jeigu nustatoma teigiama PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse, siūloma taikyti gydymą atezolizumabo ir nab-paklitakselio arba pembrolizumabo ir skiriamos chemoterapinės schemas deriniais. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys (I įrodymų klasė, A lygis) turi daugiau klinikinių įrodymų, lyginant su atezolizumabu ir nab-paklitakseliu (II įrodymų klasė, A lygis).

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis tyrimas IMpassion130 turėjo įvertinti atezolizumabą derinyje su nab-paklitakseliu efektyvumą ir saugumą, gydant moteris, kurioms nustatytas mTNKV. Šiame tyrime buvo dvi pagrindinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir bendras išgyvenamumas (BI) bendroje (ITT) populiacijoje. Šio tyrimo hierarchinis dizainas numatė BI įvertinimą teigiamos PD-L1 raiškos pogrupyje tik tuo atveju, jeigu papildomas gydymas atezolizumabu reikšmingai prailgintų BI bendroje (ITT) pacienčių populiacijoje.

Pagal Pareiškėjo pateiktus duomenis, ITT populiaciją gydant atezolizumabo ir nab-paklitakselio deriniu IBLP prailgėja iki 7,2 mėnesių, gydant tik nab-paklitakseliu – 5,5 mėnesiais (RS=0,8; 95 proc. PI 0,69-0,92; P=0,002). Tyrimo pirminėje tarpinėje analizėje BI vartojant atezolizumabą ir nab-paklitakselį statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei gydant tik nab-paklitakseliu – atitinkamai 21,3 ir 17,6 mėnesių (RS=0,84; 95 proc. PI 0,69 -1,02; P=0,08). Analogiškos tendencijos išliko antrinėje tarpinėje BI analizėje (RS=0,86; 95 proc. PI 0,72-1,02; P=0,78).

Kadangi bendroje mTNKV populiacijoje BI neparodė reikšmingo skirtumo tarp palyginamųjų grupių, duomenys esant teigiamai PD-L1 raiškai gali būti įvertinti tik kaip žvalgomieji. Antrinėje teigiamos PD-L1 raiškos pogrupių analizėje IBLP gydant atezolizumabo ir nab-paklitakselio deriniu buvo 7,5 mėnesiai, gydant tik nab-paklitakseliu – 5,3 mėnesiai (RS=0,63; 95 proc. PI 0,50-0,83; P<0,0001).

Vertinant PD-L1 pogrupio BI rodiklius (RS 0,62; 95% PI 0,45-0,89), jie negali būti traktuojami kaip statistiškai reikšmingi, nes nebuvo pasiektas statistiškai reikšmingas hierarchiškai aukštesnėje statistinės analizės pakopoje bendras išgyvenamumas ITT populiacijoje (RS 0,84; 95% PI 0,69-1,02; p=0,08).

Netiesioginis palyginimas

Paraiškoje pateiktame sutapatintame netiesioginiame gydymo palyginime (angl. *Matching-adjusted indirect treatment comparison*, MAIC) nustatyta, kad IMpassion130 yra vienintelis klinikinis tyrimas, analizuojantis mTNKV pacientus, kuriems nustatyta teigiama PD-L1 raiška. MAIC analizėje atezolizumabo ir nab-paklitakselio derinys yra pranašesnis nei paklitakselis arba docetakselis. Pagal Pareiškėjo pateiktą informaciją (priedai B ir D), nėra pakankamai įrodymų dėl galimo PD-L1 raiškos poveikio MAIC analizės rezultatams. Dėl šios priežasties MAIC analizėje buvo daroma prielaida, kad teigiama PD-L1 raiška nėra įtaką darantis veiksnys netiesioginiame vaisto palyginime.

Įvertinus paraiškoje pateiktus MAIC analizės rezultatus, negalima daryti išvados dėl atezolizumabo ir nab-paklitakselio derinio pranašumo prieš paklitakselį sergančiųjų mTNKV populiacijoje, esant teigiamai PD-L1 raiškai.

Atlikus detalų vertinimą, nustatyta, kad nab-paklitakselis nėra tinkamas palyginamasis vaistinis preparatas, nes jis laikomas neatitinkančiu įprastinę klinikinę praktiką, nes nėra kompensuojamas Lietuvoje mTNKV gydymui. Pagal Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašą, patvirtinto LR sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas) 116 ir 119 punktus, tinkamas palyginamasis vaistinis preparatas šiuo atveju galėtų būti kompensuojamas paklitakselis arba docetakselis. Buvo atsižvelgta į kitus aspektus:

1. Nab-paklitakselio ir paklitakselio veiklioji medžiaga sutrikdo mikrovamzdelių (mikrotubulių) veiklą, tubulino dimerų grupavimąsi į mikrovamzdelius ir mikrovamzdelių stabilizaciją, taip apsaugodamas juos nuo depolimerizacijos. Dėl šių pokyčių sutrinka normali mikrovamzdelių tinklo dinaminė reorganizacija, kuri būtina gyvybinėms funkcijoms ląstelės augimo ir dalijimosi metu. Dėl savo struktūrinių skirtumų nab-paklitakselio poveikis specifiškesnis: jo sudėtyje yra žmogaus kraujo serumo albumino ir ~130 nm dydžio nekristalinės amorfinės būsenos paklitakselio nanodalelių. Suleidus preparatą į veną, nanodalelės greitai disocijuoja į tirpius ~10 nm dydžio su albuminu sujungto paklitakselio kompleksus. Pagal nab-paklitakselio charakteristikų santrauką žinoma, „<...> kad albuminas dalyvauja kraujo plazmos komponentų transcitozės proceso metu, be to, in vitro tyrimų metu nustatyta, kad

albumino buvimas nab-paklitakselio preparate stimuliuoja paklitakselio pernašą per endotelio ląsteles. Spėjama, kad šią sustiprintą transendotelinę kaveolinę pernašą sąlygoja gp-60 albumino receptoriai ir kad paklitakselis daugiau kaupiasi naviko srityje dėl albumina sujungiančio baltymo rūgštinio cisteino prisotinto sekrecijos baltymo.“

2. Registruotos nab-paklitakselio ir paklitakselio indikacijos skiriasi preparato charakteristikų santraukose. Nab-paklitakselio indikacija – „Monoterapija preparatu <...> skirta išplitusiam krūties vėžiui gydyti suaugusiems pacientams, kuriems standartinis pirmaeilis išplitusios ligos gydymas buvo nesėkmingas ir kuriems standartinis gydymas antraciklinų grupės preparatais neindikuotinas.“, paklitakselio – „Metastazavusios krūties karcinomos monoterapija, kai įprastinis gydymas antraciklinu buvo neveiksmingas arba netinkamas.“
3. Duomenų, rodančių, kad gydymą nab-paklitakseliu galima pagrįstai laikyti atitinkančiu įprastą Lietuvos klinikinę praktiką gydant mTNKV nepakanka, nes pareiškėjas nepateikė jokių nab-paklitakselio vartojimo Lietuvoje įrodymų ir nenurodė šaltinių, pagal kuriuos būtų galima tai pagrįsti. Remiantis VVKT tinklalapyje skelbiama informacija apie parduotų vaistinėms ir ASPI vaistinių preparatų pakuočių kiekius, (<https://www.vvkt.lt/index.php?2284922058>), per paskutinius tris metus (nuo 2020 m. sausio mėn. 1 iki 2022 m. rugpjūčio mėn. 31 d.) buvo parduotos tik 6 nab-paklitakselio pakuotės vaistinėms, mažmenai ir ASPI. Atsižvelgiant į tai, kad nab-paklitakselis turi kitų registruotų indikacijų, neįmanoma nustatyti kokioms indikacijoms buvo vartotas nab-paklitakselis.
4. Švedijos TLV (2019 m. gruodžio 5 d.; https://www.tlv.se/download/18.4a9f381f16e413223711ad93/1573135205528/bes191105_underlag_tecentriq) ir Anglijos NICE agentūros (2020 m. birželio 1 d.; <https://www.nice.org.uk/guidance/TA639/chapter/1-Recommendations>) vertinimai buvo paremti prielaida, kad nab-paklitakselis turi panašų efektyvumą kaip paklitakselis. Tačiau ši prielaida buvo paneigta 2021 metais paskelbus IMpassion131 tyrimo duomenis. Pažymėtina, kad Europos vaistų agentūra (2021 m. kovo mėn.) paskelbė, jog „IMpassion131 tyrimo patvirtino, kad rezultatai nerodo, kad Tecentriq derinyje su paprastu paklitakseliu sulėtina ligos progresavimą arba mažina mirties riziką pacientams su nerezekuotinu vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu TNKV.“ Todėl Tecentriq (atezolizumabą) reikia ir toliau vartoti tik derinyje su nab-paklitakseliu (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reminds-physicians-use-tecentriq-nab-paclitaxel-treating-breast-cancer>).

Klinikinio vertinimo metu buvo nustatyta, kad tinkamas palyginamasis vaistinis preparatas yra paklitakselis ir pateikti klinikiniai duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti, o klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Farmakoekonominėje analizėje įtraukti IMpassion130 (NCT02425891) klinikinio tyrimo populiacijos duomenys, kurie atitinka siūlomą kompensuoti indikaciją: suaugę pacientai, kuriems yra nerezekuotinas vietiškai išplitęs ar metastazavęs trigubai neigiamas krūties vėžys (mTNKV), kai navikuose PD-L1 raiška yra $\geq 1\%$ ir kuriems anksčiau dėl metastazavusios ligos nebuvo skirta chemoterapija.

Modelyje analizuojamas TNKV pacientų pogrupis pagal išraišką auglyje (kai navikuose PD-L1 raiška yra $\geq 1\%$). Pareiškėjo duomenimis, pacientų PD-L1 raiškos nustatymas šiuo metu rutiniškai

klinikinėje praktikoje nėra atliekamas. Tarnyba sutinka su Pareiškėju, kad testavimo išlaidos neapima įprastinės kaštų naudingumo atvejo analizės ir kaštų įtaka PSDF biudžeto lėšoms dėl testavimo būtų laikoma derybų objektu priėmus teigiamą rekomendaciją dėl kompensavimo.

Pareiškėjas įprastinio atvejo analizėje taiko 15 metų laiko perspektyvą, su alternatyva pasirinkti viso gyvenimo laiko perspektyvą (35 m.). Laikoma, kad laiko perspektyva yra pakankama vaistinio preparato sukuriama naudai pademonstruoti ir duomenų ekstrapoliavimas ilgesniu nei 15 m. nėra tikslingas dėl tikėtino mažo pacientų išgyvenamumo.

Farmakoeconominiėje analizėje taikomas padalintos kohortos išgyvenamumo (angl. *partitioned survival model*) trijų sveikatos būklių modeliavimas. Modeliuojamos 3 tarpusavyje nesusijusios sveikatos būklės:

(1) *Būklė be ligos progresavimo* - pradinė sveikatos būklė ir apibrėžiama kaip laikas nuo gydymo pradžios iki ligos progresavimo ar mirties (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau);

(2) *Progresuojančios ligos būklė* - apima laiką po pirmojo ligos progresavimo iki mirties;

(3) *Mirties būklė*. Modelio struktūra laikoma tinkama ir pagrįsta.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta pagal EQ-5D-5L (angl. *the European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level*) ir QLQ-C30 (angl. *the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life-Core 30*) klausimynus, pritaikant QLQBR23 krūties vėžio modelį. Esminių skirtumų pagal gyvenimo kokybės įverčius tarp abiejų pacientų grupių nebuvo pastebėta vertinant be progresavimo ir progresavimo būkles. Modelyje taikyti gyvenimo kokybės koeficientai pagal sveikatos būkles laikomi tinkamais ir pagrįstais.

Pareiškėjas pateikė atezolizumabo ir nab-paklitakselio derinio palyginimą su Lietuvai aktualiais paklitakseliu ir docetakseliu, remiantis netiesioginio palyginimo (MAIC) duomenimis. Kadangi netiesioginis palyginimas pasižymėjo dideliais neapibrėžtumais (vienas pagrindinių – netinkama populiacija, vertinti bendrosios populiacijos (angl. *intention to treat, ITT*) duomenys, neįtrauktas pacientų pogrupis, kai PD-L1 raiška yra $\geq 1\%$), laikoma, kad pateikti duomenys yra netinkami įprastinės atvejo kaštų analizės rezultatams formuluoti.

Įprastinei atvejo analizei Pareiškėjas pateikė kaštų naudingumo analizę atezolizumabo ir nab-paklitakselio derinį lyginant su nab-paklitakseliu ir placebo (tiesioginis palyginimas remiantis IMpassion130 klinikinio tyrimo duomenimis), pateiktas modelis atitinka klinikinę vertinamos būklės eigą, tačiau klinikiniame tyrime (IMpassion130) taikomas gydymas nab-paklitakseliu neatitinka šiuo metu Lietuvoje taikomos gydymo praktikos (gydoma paklitakseliu, nab-paklitakselis nėra kompensuojamas). Išlieka galimybė jog atezolizumabas derinyje su nab-paklitakseliu lyginamas su nab-paklitakselio monoterapija pademonstruoja didesnę sveikatai sukuriamą naudą nei lyginant su paklitakseliu ar docetakseliu.

Įrodymų neapibrėžtumą didina IMpassion131 klinikinio tyrimo rezultatai, kuriais remiantis atezolizumabo ir paklitakselio derinys lyginant su Lietuvai aktuali palyginamuoju paklitakseliu (pagal kompensavimui teiktą indikaciją) nerodo klinikinio pranašumo (statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta) bei analizuojamo pacientų pogrupio, kai PD-L1 raiška yra $\geq 1\%$ klinikinių rezultatų neapibrėžtumai dėl žvalgomojo pobūdžio analizės duomenų (bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatai dėl iš anksto numatyto hierarchinio statistinio testavimo negali būti laikomi kaip formaliai įrodę BI naudą, IMpassion130 klinikinio tyrimo rezultatai)

Klinikinių tyrimų rezultatai ir trūkumai detalčiau aprašyti vertinimo klinikinėje dalyje. Ekonominėje dalyje taikyti tie patys šaltiniai (*IMpassion 130 klinikinis tyrimas, netiesioginis MAIC palyginimas*). Atsižvelgiant į tai, pareiškėjui atsakius į klausimus kilusius atliekant išsamų klinikinį vertinimą, nustatyta, kad Paraiškoje pateiktas palyginamasis gydymas yra netinkamas ir klinikinės dalies vertinimo išvada atitinka Aprašo 33.1 papunktį ir vadovaujantis Aprašo 17¹ punktu (*LR sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymas Nr. 159; p. 17¹*) ir **ekonominis vertinimas neatliekamas**. Atitinkamai Pareiškėjo pateikti atsakymai dėl modelyje taikomų prielaidų duomenų ekstrapoliacijai po tyrimo stebėjimo pabaigos pagrindimo ir jų įtaka kaštų analizės rezultatams, plačiau neanalizuojami.

Pareiškėjo pateikta analizė atlikta iš mokėtojo perspektyvos. Įtraukti iš privalomojo sveikatos draudimo fondo apmokami su sveikata susiję kaštai. Vertinant panaudojamus išteklius buvo

naudotasi klinikinio tyrimo IMpassion130 klinikinio tyrimo rezultatais. Nurodyti šaltiniai yra pakankami. Skaičiuojant kaštus buvo vadovaujama VVKT nurodyta kaštų skaičiavimo metodika, tais atvejais, kai apskaičiuojant kaštus taikytas perkamosios galios pariteto (PPP) metodas, Tarnyba kreipėsi pakartotinai į Pareiškėją prašant patikslinti kaštų apskaičiavimą.

Tarnyba sutinka su Paraiškoje išdėstyta pastaba, kad „šios paraiškos atveju, daugiau negu 80% visų, su ATZ+nab-paklitakseliu susijusių vidutinių gydymo kaštų, sudaro vaisto atezolizumabo kaštai, o visos vidutinės kitos kaštų pozicijos yra panašios ir dažniausiai šiek tiek brangesnės ATZ+nab-paklitakselio gydymo atveju“ ir galimai galutiniams rezultatams reikšmingos įtakos neturėtų, tačiau atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjo pateiktas modelis yra laikomas netinkamu kaštų apskaičiavimui ir remiantis Aprašo 17¹ punktu galutinių kaštų apskaičiavimo, atnaujinus įkainius ir prielaidas neatlieka.

Ekonominės analizės rezultatas

Pagrindinis analizės rezultatas buvo inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas (ICER) už papildomus kokybiškus gyvenimo metus (QALYs).

Pareiškėjo apskaičiavimais, pritaikius Pareiškėjo vaistiniam preparatui taikomą nuolaidą (PGS), gydant Tecentriq (atezolizumabas + nab-paklitakselis) lyginant su nab-paklitakseliu (+ placebo) ir vertinant 15 m. laiko perspektyvoje, papildomai yra sukuriama XX kokybiški gyvenimo metai (QALYs), kurie kainuoja XX Eur. (bendrosios išlaidos). Apskaičiuotas inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas (ICER) už papildomus kokybiškus gyvenimo metus (QALYs) - XX Eur.

Rezultatai		
<i>Sukuriama nauda (QALYs)</i>		<i>Naudos skirtumas</i>
Atezolizumabas + nab-paklitakselis	nab-paklitakselis + placebo	
XX	XX	XX
<i>Kaštų palyginimas (Eur.)</i>		<i>Kaštų skirtumas</i>
XX	XX	
<i>Inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas už papildomus kokybiškus gyvenimo metus (Eur.)</i>		<i>ICER</i>
		XX

Atsižvelgiant, kad kaštų analizė ir pagrindinis analizės rezultatas – ICER – išlieka neapibrėžtas lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje, vertinama, kad **duomenys apie siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumą yra netinkami vertinti (dėl nustatytų neapibrėžtumų pateikti duomenys nėra pakankami nustatyti kaštų naudingumo vertę lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje).**

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, <taikant PGS> <netaikant PGS> <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input checked="" type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu 34.4. rekomenduojama **nekompensuoti** vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, taikant

PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.1 ir 33.3 papunkčiuose (žr. 6 skyrių), neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.