

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
 prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2019 m. liepos
 įsakymo Nr.(1.4)1A–1128
 5 priedas

STANDARTIZUOTA FORMA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ POZICIJAI PATEIKTI	
Organizacijos pavadinimas	Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija
Organizacijos teisinė forma	
Formą užpildžiusio asmens kontaktai	Marius Žemaitis, marius.zemaitis@kaunoklinikos.lt
Vaistinio preparato pavadinimas (sugalvotas pavadinimas ir farmacinė forma)	Tecentriq® (Atezolizumabas)
Indikacija (kokiai ligai ar būklei gydyti skirtas vaistas)	<p>Tecentriq monoterapija skiriama nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai pacientams yra didelė ligos recidyvo rizika (naviko dydis ≥ 5 cm; arba bet kokio dydžio navikas, kuriam nustatomas N1 ar N2 pobūdis; arba navikas, kuris išplitęs į krūtinės ląstos struktūras (tiesiogiai apima prisieninę pleurą, krūtinės ląstos sieną, diafragmą, diafragmos nervą, tarpuplaučio pleurą, prisieninį perikardą, tarpuplautį, širdį, didžiąsias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, gerklos keterą); arba navikas, kuris išplinta į pagrindinius bronchus < 2 cm distaliau nuo gerklos keteros, tačiau jos neapimant; arba navikas, kuris susijęs su viso plaučio atelektaze ar obstrukciniu pneumonitu; arba navikas su atskirais židiniiais toje pačioje plaučio skiltyje ar kitoje ipsilateralinėje skiltyje, kaip pirminio naviko židiniaiis.*), kai ≥ 50 proc. naviko ląstelių yra nustatyta PD-L1 raiška ir kai nėra nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV.¹</p> <p>* tai yra atrankos kriterijai, kurie apibrėžia pacientus su didele ligos recidyvo rizika, kurių duomenys įtraukti pagrindžiant terapinę indikaciją ir kurie atspindi IMpower010 tyrimo pacientų populiaciją su II-IIIa stadijų liga (pagal stadijų nustatymo sistemos 7-ąją leidimą).</p>
Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas	nenustatyta EGFR mutacijų ar ALK translokacijų, navikinių ląstelių PD-L1 raiška ≥ 50 %

Klausimyno pateikimo data	2022.10.27
Ar rengiant šį atsakymą jums teikė pagalbą asmenys, kurie nepriklauso jūsų organizacijai? Prašome nurodyti visus asmenis, kurie padėjo parengti informaciją ir užpildyti šią formą.	
Neteikė.	
Kokios šiuo metu yra prieinamos gydymo galimybės indikacijai, kuriai ketinamas skirti vaistinis preparatas (įskaitant ir nemedikamentines priemones)? Prašome pažymėti, koks yra dominuojantis gydymo pasirinkimas ir kokiam gydymui yra teikiama pirmenybė? Paašškinkite kodėl.	
Šiuo metu ankstyvo NSLPV standartinis gydymas suaugusiems pacientams yra radikali naviko rezekcija bei po to priklausomai nuo stadijos taikoma adjuvantinė chemoterapija platinos preparatų pagrindu bei aktyvi paciento priežiūra. ²	
Ar šiuo metu galioja kokios nors gydymo gairės ar yra rengiamos naujos, kuriose jau yra ar bus minimas analizuojamas vaistinis preparatas, ir kurios gali daryti įtaką analizuojamo vaisto skyrimo sąlygai? Jei galite, pateikite nuorodas į vertinamuoją vaistiniu preparatu gydomos ligos gydymo gaires	
SAM ministro įsakymas – plaučių vėžio gydymo aprašas (https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.7782FB8C47EB/asr) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gydymo gairių „Non-small Cell Lung Cancer Version 4.2022“ patvirtintas atezolizumabo tinkamumas adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos ir adjuvantinės chemoterapijos. „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ parengtos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos, Lietuvos spindulinės terapijos sąjungos, Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugijos, Lietuvos krūtinės ir širdies chirurgų draugijos, Lietuvos radiologų asociacijos, Lietuvos patologų draugijos, Lietuvos skausmo draugijos, Lietuvos paliatyviosios medicinos draugijos, Lietuvos šeimos gydytojų kolegijos. Kaunas 2022 (https://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=2306).	
Jei šis vaistinis preparatas bus kompensuojamas, kokius kitus (ar kitą) vaistinius (-į) preparatus (-ą) jis pakeis, jei bus skiriamas pagal siūlomą indikaciją ir pasiūlytą apribojimą?	
Adjuvantinis gydymas atezolizumabo monoterapija, kaip papildomas gydymas po radiklios naviko rezekcijos ir chemoterapijos platinos preparatų pagrindu, būtų taikomas NSLPV sergantiems suaugusiems pacientams su didele ligos recidyvo rizika, kai navikinių ląstelių PD-L1 raiška ≥ 50 proc. ir kuriems nenustatyta EGFR mutacijų arba ALK translokacijų.	
Ar VVKT vertinamas vaistinis preparatas nurodytai indikacijai gali būti vertinamas kaip pranašesnis nei jau dabar skiriamas gydymas? Jei taip, kodėl?	
I-III A stadijos NSLPV atveju standartiškai skiriamas chirurginis gydymas ir po jo sekanti adjuvantinė chemoterapija, tačiau nepaisant gydymo pastangų maždaug 60 proc. I-III stadijos NSLPV pacientų įvyksta ligos atkrytis, o adjuvantinė chemoterapija cisplatinos preparatų pagrindu prailgina pacientų penkerių metų gyvenimo trukmę tik 4-5 procentais ³ . Remiantis GO29527 (IMpower010) duomenimis. II – III A stadijos NSLPV sirgusiems pacientams, kurių navikinių ląstelių PD-L1 raiška ≥ 50 proc. ir kurie neturi EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, ligos atkryčio ar mirties rizika atezolizumabo grupėje reikšmingai sumažėjo 57 proc., palyginus su geriausio palaikomojo gydymo (GPG) grupėje gydytaisiais (RS= 0,43; 95 proc. PI: 0,27-0,68) ⁴ . Šioje aukštos PD-L1 raiškos grupėje taip pat buvo stebimos ir kliniškai reikšmingos bendro išgyvenamumo (BI) tendencijos, palankios atezolizumabui (RS= 0,43; 95% PI: 0,24-0,78). ⁵ Naujų, iki tol nežinomų nepageidaujamų reakcijų į medikamentą nebuvo stebėta. ⁴ Remiantis šiais	

<p>rezultatais, adjuvantinio gydymo atezolizumabu skyrimas didelės recidyvo rizikos NSLPV sergantiems pacientams po radikaliios naviko rezekcijos ir chemoterapijos platinos preparatais, kuriems nustatyta navikinių ląstelių PD-L1 raiška ≥ 50 proc. ir kurie neturi EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, statistiškai reikšmingai pagerino klinikinio tyrimo IMpower010 pagrindines vertinamąsias baigtis, todėl šio gydymo įdiegimas klinikinėje praktikoje neabejotinai pagerintų plaučių vėžiu sergančiųjų pacientų gydymo rezultatus ir galėtų reikšmingai padidinti ankstyvo NSLPV išgydymo tikimybę.</p>
<p>Prašome apibūdinti, kaip siūlomas vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje (pavyzdžiui, apibūdinkite vieną ar kelias (kiek galite) klinικές situacijas, kuriose skirti analizuojamą vaistą būtų labai tikslinga ar labiau naudinga nei dabar skiriamą gydymą).</p>
<p>Šiuo metu skiriamas standartinis gydymas operacija ir adjuvantine chemoterapija cisplatinos pagrindu nemažai daliai plaučių vėžiu sergančiųjų nėra pakankamas, neužtikrina optimalios plaučių vėžio kontrolės ir išgydymo, nes nemažai daliai pacientų liga atsinaujina, o vien tik adjuvantinės chemoterapijos penkerių metų išgyvenamumo efektyvumas siekia tik 4-5 proc. lydinant su placebo. Papildomas gydymas adjuvantine imunoterapija atezolizumabu ženkliai sumažina tokių pacientų atkryčių ir mirties rizikos tikimybę bei sustiprina galimybę ligą išgydyti. Tačiau siekiant didžiausios naudos pacientams adjuvantinis gydymas atezolizumabo monoterapija po radikaliios naviko rezekcijos ir gydymo chemoterapija platinos preparatais būtų skiriamas tik atrinktiems NSLPV sergantiems pacientams – blogiausios prognozės pacientams (kai yra didelė plaučių vėžio recidyvo rizika) ir numatomas didžiausias atezolizumabo efektyvumas (navikinėse ląstelėse nustatyta aukšta PD-L1 raiška bei nėra ALK translokacijų arba EGFR geno mutacijų). Adjuvantiniam gydymui atezolizumabas būtų skiriamas ribotą kursų skaičių ir laiko tarpą: iki 16 ciklų kas 3 savaites per 12 mėn. dienos stacionare.</p>
<p>Ar yra papildomos informacijos kuri gali būti svarbi šio vaisto vartojimui Lietuvoje (pavyzdžiui, gal šio vaisto saugumui ar/ir efektyvumui stebėti reikia specifinių tyrimų, kurie nėra plačiai atliekami Lietuvoje ar kita) ir į ką derėtų atkreipti dėmesį?</p>
<p>Remiantis atezolizumabo skyrimo adjuvantiniam NSLPV gydymui indikacija, pacientai šiam gydymui turėtų būti atrenkami aptikus aukštą PD-L1 raišką sergančiųjų navikinėse ląstelėse, taip pat reikalinga nustatyti ALK translokacijų ir EGFR mutacijų nebuvimą. Šie validuoti PD-L1 testavimo ir molekuliniai pažaidų nustatymo tyrimai Lietuvos sveikatos priežiūros įstaigose atliekami rutiniškai, diagnozuojant NSLPV, todėl aukščiau minėtos indikacijos pacientų atrankai papildomų testavimo tyrimų įdieginėti nereikėtų.</p>
<p>Paašškinkite, kaip vertinamas vaistas padėtų pagerinti pacientų, kurie iki šiol negavo pakankamo, efektyvaus gydymo, būklę.</p>
<p>Skiriant adjuvantinę imunoterapiją atezolizumabu po radikaliios naviko rezekcijos ir adjuvantinės chemoterapijos platinos preparatais reikšmingai daugiau plaučių vėžiu sergančiųjų galėtų būti išgydomi nuo plaučių vėžio (nes 57 proc. gali sumažinti ligos atkryčių ir mirties riziką), pacientai gyventų ilgiau be ligos ir jos sukeltų padarinių, gyventų kokybiškai, nebūtų prarastas darbingumas. Gydymas atezolizumabu nepablogintų gyvenimo kokybės, nes yra gerai toleruojamas pacientų. Adjuvantinio gydymo imunoterapija atezolizumabu taikymas galėtų lemti didesnę išgydytų pacientų procentą, ir taip mažintų mirštamumą nuo NSLPV.</p>
<p>Ligos paplitimas: jei žinote, prašome pateikti skaičių pacientų, kuriems Lietuvoje galėtų būti skiriamas gydymas nagrinėjamu vaistu.</p>
<p>Per metus gali būti gydoma apie 30-40 didelės recidyvo rizikos NSLPV suaugusių pacientų po radikaliios naviko rezekcijos ir gydymo chemoterapija platinos preparatais, kurių naviko ląstelėse nustatyta aukšta PD-L1 raiška, nėra ALK translokacijų ir EGFR geno mutacijų.</p>

Kokios klinikinių tyrimų baigtys yra svarbios vertinant šio vaisto efektyvumą? Kodėl?
Vertinant atezolizumabo veiksmingumą, svarbios IBL, BI klinikinio tyrimo baigtys, kurių rodiklius pagerino atezolizumabo skyrimas klinikinio tyrimo IMpower010 metu. Teigiama IBL rodiklio reikšmė yra tinkama vertinamoji baigtis ankstyvųjų stadijų onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, nes jos rezultatas gaunamas greičiau palyginus su BI rodiklio reikšme, todėl nestabdomas naujų terapijų įvedimas šių pacientų gydymui. ⁶⁻⁸
Pažymėkite, ar yra galimas interesų konfliktas, susijęs su vaistu, kuris yra analizuojamas, ar su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos šis vaistinis preparatas galėtų pakeisti.
Nėra.
Kita papildoma informacija, kuri gali yra svarbi vaistinio preparato paraiškai vertinti.
-
Ar sutinkate, kad ši forma būtų įtraukta į galutinį vaistinio preparato vertinimo protokolą?
Taip
Ar sutinkate, kad esant neaiškumų, su jumis papildomai susisiektų VVKT specialistai?
Taip
Priedai: Organizacijos finansinės ir veiklos ataskaitos
Kiti priedai

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_lt.pdf

2. SAM ministro įsakymas – plaučių vėžio gydymo aprašas (<https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.7782FB8C47EB/asr>)

3. Vansteenkiste J, et al. Ann Oncol. 2019; 30:1244-1253.

4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: Lancet. 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.

5. <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/oncology/iaslc-world-conference-on-lung-cancer/impower010-first-interim-os-analysis-of-adjuvant-atezolizumab-in-nscl/>

6. EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2019

7. FDA. Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure 2020

8. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, O'Brien M, Schild SE, Parmar M, Tierney JF, Le Pechoux C, Michiels S; Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):619-26. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X. Epub 2013 May 14. PMID: 23680111; PMCID: PMC3732017.

9. „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“, Kaunas 2022.
https://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=2306.