

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 840/1200 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Atezolizumabas

Paraiškos numeris STV-117

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Roche Registration GmbH
1.2	Registracijos data	2017 m. rugsėjo 20 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) Kodas pagal TLK-10 AM	Tecentriq monoterapija skirta NSLPV sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai pacientams yra didelė ligos recidyvo rizika, kai ≥ 50 proc. naviko ląstelių (NL) yra nustatyta PD-L1 raiška ir kai nėra nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV (atrankos kriterijai nurodyti žr. 5.1 skyriuje). TLK kodas – C34.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Prašoma vertinti pagal registruotą vaistinio preparato indikaciją, nurodytą vaistinio preparato charakteristikų santraukoje.

1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> tiesioginiame palyginime – geriausias palaikomasis gydymas; 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input 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 2022 m. rugsėjo 28 d.	Atezolizumabą rekomenduojama naudoti kaip papildomą gydymą po visiškos naviko rezekcijos suaugusiems žmonėms, sergantiems II–III A stadijos nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems: a. navikai turi PD-L1 \geq 50 proc. NL ir b. kurių liga neprogresavo po platinos pagrindo adjuvantinės chemoterapijos.	Pripažįstama, kad atezolizumabas yra daug žadantis gydymo pasirinkimas, tačiau šiuo metu trūksta duomenų kaštų naudingumo analizei paremti rutininį atezolizumabo skyrimą. Tačiau atezolizumabas yra rekomenduojamas vartojimui finansuojant Priešvėžinių vaistų fondo (angl. <i>Cancer Drugs Fund</i>) lėšomis po visiškos naviko rezekcijos suaugusiems žmonėms, sergantiems II–III A stadijos nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems: a. navikai turi PD-L1 \geq 50 proc. NL ir b. kurių liga neprogresavo po platinos pagrindo adjuvantinės chemoterapijos.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. rugsėjo 1 d.	Atezolizumabas kaip monoterapija adjuvantiniam gydymui po rezekcijos ir platina pagrįstos chemoterapijos pacientams, sergantiems II-III A stadijos NSLPV, kurių navikų PD- \geq	Rekomenduojama kompensuoti su tam tikromis sąlygomis, įskaitant kainos sumažinimą siekiant pagerinti kaštų naudingumą.

		50 proc. NL ir nėra nustatyta EGFR arba ALK geno naviko aberacijų	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, nulemianti didžiausią mirtingumą. Plaučių vėžys yra dažniausia vyrų mirties nuo onkologinių ligų priežastis Lietuvoje. Klinikinėje praktikoje atsižvelgiant į plaučių vėžio biologiją, prognozę ir gydymo taktiką plaučių piktybiniai navikai klasifikuojami į nesmulkiųjų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Molekulinių pažaidų nustatymas vis plačiau taikomas molekulinei plaučių vėžio diagnostikai, nes jis nulemia vaistinių preparatų parinkimą.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) atvejai sudaro 85-88 proc. visų susirgimų, kurie histologiškai skirstomi į plokščiųjų ląstelių NSLPV, ir ne plokščiųjų ląstelių NSLPV. NSLPV gydymo pirmojo pasirinkimo būdas – išgydomosios intencijos chirurgija (lobektomija), kuri gali būti papildyta adjuvantine chemoterapija. Genetiniai tyrimai EGFR geno mutacijų, ALK geno translokacijų ir ROS1 geno translokacijų nustatymui rekomenduojami visiems ligoniams. Tačiau III–IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, neturintiems diagnozuotų EGFR ir ALK pažaidų, taip pat svarbu atlikti savalaikės ląstelių žūties baltymo ligando (angl. programmed death-ligand 1, PD-L1) testavimą, nes jis yra svarbus kriterijus, tikintis teigiamo atsako į anti-PD-1 ar anti-PD-L1 imunoterapiją. PD-L1 raiškai nustatyti naudojami komerciniai PD-L1 antikūno klonai, tačiau dėl pakankamai aukšto analitinio rekomenduojama naudoti 22C3 ir SP263 klonus. Navikinių ląstelių membranose PD-L1 raiška vertinama procentais: <1 proc. – neigiama reakcija; 1–49 proc. – teigiama reakcija; > 50 proc. – aukšto laipsnio ekspresija.

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 leisdamas plisti nuo PD-L2/PD-1 priklausomiems slopinamiesiems signalams.

Paraiškoje teikiama indikacija - atezolizumabo monoterapija skirta ankstyvos stadijos NSLPV sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui po radikalių naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai pacientams yra didelė ligos recidyvo rizika, kai ≥ 50 proc. naviko ląstelių (NL) yra nustatyta PD-L1 raiška ir kai nėra nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV. Didelė ligos recidyvo rizika buvo apibrėžta Tecentriq Preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Vadovaujantis Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. vasario 20 d. įsakymu Nr. V-127 „Dėl plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš

privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašo patvirtinimo“ pacientams atitinkamiems teikiama kompensuoti indikacijai nėra skiriamas gydymas, t.y. šiuo metu Lietuvoje tokiems pacientams taikomas aktyvus stebėjimas. 2022 m. Jungtinės Amerikos Valstijų nacionalinės vėžio draugijos (angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) gairės nurodo, kad atezolizumabas gali būti skiriamas IIB-IIIa ar didelės rizikos IIA NSLPV, kai PD-L1 \geq 1 proc., pacientams, kuriems prieš tai buvo skirta adjuvantinė chemoterapija. 2022 m. Lietuvoje parengtos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ (Kaunas, 2022) visiškai atitinka šiuo metu aktualias gydymo gaires ir nurodo, kad „Atezolizumabas 840 mg kas 2 sav. arba 1200 mg kas 3 sav. arba 1680 mg kas 4 sav. iki 1 metų arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo suaugusių II–IIIa stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adjuvantiniam gydymui po radikalios naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė“.

Tiesioginis palyginimas

IMpower110 – atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris III fazės klinikinis tyrimas, kuriems buvo atlikta chirurginė NSLPV rezekcija ir skirta chemoterapija su cisplatinos preparatais. Siūlomą kompensuoti indikaciją atitinka 23 proc. klinikiniam tyrimo dalyvavusių pacientų (n= 229). Tyrimo dalyvavę pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: atezolizumabo arba geriausio palaikomojo gydymo (GPG). Atrenkant pacientus, kuriems PD-L1 raiška \geq 50 proc.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos (IBL). IBL rodmenų analizė rodo, kad pacientams, su didele PD-L1 raiška buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBL pagerėjimas atezolizumabą vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe (rizikos santykis (RS) - 0,43; 95 proc. PI: 0,26-0,71). BI mediana GPG grupėje – 37,3, o atezolizumabo grupėje ji nebuvo įvertinta.

Paraiškoje buvo pateikta ir bendro išgyvenamumo (BI) analizė. 2022 m. balandžio 18 d. tyrimo duomenimis, BI analizė parodė išsilaikančią geresnio BI tendenciją – RS išliko reikšmingas – 0,42 (95 proc. PI: 0,23; 0,78) atezolizumabo grupėje. Siekiant iširti ligos atkryčio dažnį buvo atlikta *post-hoc* analizė. Per tyrimo laikotarpį tiriamojoje populiacijoje (PD-L1 \geq 50 proc. II–IIIa stadijos NSLPV) atezolizumabo grupėje atkrytis pasireiškė 22 proc. (n=25) pacientų, o GPG grupėje – 44 proc. (n=50) pacientų.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų naudingumo analizė. Ekonominėje analizėje nagrinėjama pacientų populiacija yra II-IIIa stadijos NSLPV sergantieji suaugę pacientai po radikalios naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai yra didelė ligos recidyvo rizika, kai \geq 50 % naviko ląstelių (NL) yra nustatyta PD-L1 raiška ir kai nėra nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamo NSLPV. Nagrinėjama pacientų populiacija atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas.

Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka klinikinio paraiškos vertinimo dalyje pateiktą palyginamąjį gydymą – tai atitinka įprastą Lietuvos Respublikos klinikinę praktiką. Įprasta klinikinė praktika Lietuvoje laikoma stebėjimo taktika.

Analizėje taikomas modeliavimas naudojant Markovo modelio tipą. Modelyje naudojamos 5 sveikatos būklės:

- būklė be ligos pasireiškimo (angl. *disease free survival*)
- lokoregioninis atsinaujinimas (angl. *locoregional recurrence*)

- metastazinis atsinaujinimas, pirmos eilės gydymas (angl. *1L Metastatic recurrence*)
- metastazinis atsinaujinimas, antros eilės gydymas (angl. *2L Metastatic recurrence*)
- mirties būklė.

Pasirinkta ciklo trukmė modelyje yra 1 mėnuo, taikoma vidurio ciklo korekcija. Šališkumas analizės struktūroje neįaučiamas. Modelio struktūra yra tinkama nagrinėjamos indikacijos gydymo kaštų naudingumo analizės atlikimui.

Pagrindinis klinikinių duomenų šaltinis – klinikinis tyrimas IMpower010. Vėlesnių ligos stadijų eigą informuoja IMpower150/110 tyrimai (metastazavusi liga), sisteminės literatūros apžvalgos, gydymo gairės, ir terapinės srities specialistų konsultacijos (angl. *therapeutic area experts* - TAEs). IMpower010 tyrimo pacientų stebėsenos mediana duomenų pūvio metu – 32 mėnesiai. Modelyje taikoma ilgesnė laiko perspektyva, besitęsianti po klinikinio tyrimo stebėsenos pabaigos, todėl taikomi ekstrapoliacijos metodai.

Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.

Analizėje taikoma 39 metų laiko perspektyva, iš esmės tai viso gyvenimo laiko perspektyva atsižvelgiant į klinikinio tyrimo IMpower010 vidutinį įtrauktų pacientų amžių. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama, nes modeliuojant apima iš esmės visą gaunamą naudą ir patiriamus kaštus.

Sveikatai sukuriama nauda ekonominėje analizėje vertinama apskaičiuojant gydymo alternatyvų sukurtus kokybiškus gyvenimo metus. Apskaičiuojant buvo taikomi skirtingoms sveikatos būklėms būdingi gyvenimo kokybės įverčiai. IMpower010 klinikiniam tyrime gyvenimo kokybės vertinimas nebuvo atliekamas, todėl buvo taikomi kiti gyvenimo kokybės įverčių šaltiniai.

Į ekonominę analizę įtraukiami vaistinių preparatų įsigijimo, vaistų vartojimo (leidimo), sveikatos priežiūros paslaugų, gyvenimo pabaigos kaštai. Taikoma prielaida, kad atezolizumabo grupės pacientai gauna gydymą esant būklėje be ligos požymių ir tęsia iki 16 ciklų. Pacientai gali nutraukti gydymą anksčiau dėl ligos atsinaujinimo, mirties ar kitų priežasčių. Pareiškėjo pateiktoje analizėje atezolizumabo gydymo trukmė nustatoma remiantis klinikinio tyrimo IMpower010 duomenimis. Analizėje taikomas atezolizumabo vartojimo režimas yra 1200 mg kas 3 savaites, nes toks gydymo režimas buvo skiriamas tiriamiesiems klinikiniam tyrime IMpower010. Tarnybos vertinimu, kaštų apskaičiavimas yra iš esmės tinkamas, o trūkumai, tikėtina, nedaro esminės įtakos analizės rezultatams.

Pagrindiniai analizės trūkumai yra susiję su klinikinių prielaidų neapibrėžtumu ilgalaikėje perspektyvoje. Tarnyba, perskaičiuodama analizės rezultatus, klinikinių prielaidų neapibrėžtumą sprendžia pritaikydama nebūtinai kliniškai pagrįstas, tačiau konservatyvesnes prielaidas. Pakeistos prielaidos aprašytos ekonominio vertinimo protokole.

Apskaičiuotas ligos naštos dydis yra 0,59, ligos našta yra laikoma vidutinė, o referencinės kaštų naudingumo vertės dydis yra 3 BVP – 60 012 Eur.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
ICER už LY	
ICER už QALY	
Referentinė kaštų naudingumo vertė	60 012

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

5. IŠVADA

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

6. 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

34.1. rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir atitikties referencinei naudingumo vertei.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Tecentriq monoterapija skirta NSLPV sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui po radikalių naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai pacientams yra didelė ligos recidyvo rizika, kai ≥ 50 proc. naviko ląstelių (NL) yra nustatyta PD-L1 raiška ir kai nėra nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV (atrankos kriterijai nurodyti žr. 5.1 skyriuje).

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos:

Skiriama ne daugiau kaip 16 gydymo ciklų, vartojant 1200 mg atezolizumabo dozę kas tris savaites. Gydymas tęsiamas iki nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, ligos progresavimo arba planuoto gydymo užbaigimo.