

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 1200 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Atezolizumabas

STV-45

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „Roche Lietuva”
1.2	Registracijos data	2017 m. rugsėjo 25 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<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	Teikiama (-os) kompensuoti registruota (-os) vaistinio preparato indikacija (-os), TLK kodas	Atezolizumabas derinyje su bevacizumabu suaugusiųjų pacientų gydymui, kai yra išplitusi arba neoperabili hepatoceliulinė karcinoma (HCK) ir kai anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas. C22.0.
1.6	Teikiamos skyrimo sąlygos	Atezolizumabas derinyje su bevacizumabu skirtas suaugusiųjų pacientų gydymui, kurie serga išplitusia arba neoperabilia HCK:

		<ul style="list-style-type: none"> • kurių kepenų funkcija yra A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją, ir • funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 ar 1 balu, ir • kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas.
1.7	Palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas su sorafenibu.	<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 2020 m. lapkričio 12 d.	Tecentrių derinyje su bevacizumabu skirtas suaugusiųjų pacientų gydymui, kai yra išplitusi arba nerezektabili hepatoceliulinė karcinoma (HCK) ir kai anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • esant Child Pugh A klasės kepenų funkcijos rodikliams ir paciento funkcinėi būklei pagal ECOG 0–1. • Kompanija vaistą tiekia pagal komercinį susitarimą. 	ICER < £50,000/QALY. Tiksli vertė neatskleidžiama.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. lapkričio 17 d.	pERC rekomenduoja atezolizumabo derinyje su bevacizumabu pirmos eilės sisteminiam nerezektabilios ar metastazavusios	Komitetas nusprendė, kad esant pateiktai kainai, gydymo atezolizumabo ir bevacizumabo deriniu kaštai yra per dideli, lyginant su sorafenibu ar lenvatinibu. pERC pažymi, kad kaštus

	<p>kepenų ląstelių karcinomos gydymui su sąlyga, kad bus pagerintas kainos ir veiksmingumo santykis.</p> <p>Pacientams turi būti netaikytas sisteminis gydymas, pacientai turi būti geros fizinės būklės (0 arba 1 balas pagal ECOG), kepenų funkcija turi atitikti Child-Pugh A.</p> <p>Gydymas atezolizumabu derinyje su bevacizumabu turėtų būti tęsiamas kol nebebus klinikinio efekto arba pasireikš nepriimtinas toksiškumas. pERC šias rekomendacijas grindžia tuo, kad atezolizumabas derinyje su bevacizumabu sukuria papildomą terapinę naudą, nes gydymas šiuo preparatų deriniu statistiškai reikšmingai ilgina bendrą išgyvenamumą (BI) ir išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP), lyginant su gydymu sorafenibu. pERC priėjo išvadą, kad gydymas atezolizumabu</p>	<p>didino didelės atezolizumabo ir bevacizumabo kainos, ir net esant reikšmingam preparatų kainos sumažinimui kiekvienam iš preparatų, mažai tikėtina, kad atezolizumabo ir bevacizumabo kainos-efektyvumo santykis būtų patenkinamas. pERC taip pat nusprendė, kad pateikta kaštų analizė gali nuvertinti gydymo kaštus ir gydymo atezolizumabo ir bevacizumabo derinio esant pateiktai kainai kaštai būtų didesni. Apibendrinant, mažai tikėtina, kad atezolizumabo ir bevacizumabo derinys būtų laikomas efektyviu Kanados sveikatos apsaugos sistemos resursų panaudojimu, laikantis \$50,000/QALY ribos, net jeigu būtų pasiūlytas reikšmingas kainos sumažinimas abiem preparatams.</p>
--	---	---

		derinyje su bevacizumabu atitinka pacientų interesus, kadangi tampa papildomu efektyvaus gydymo pasirinkimu, ilginančių laiką iki gyvenimo kokybės pablogėjimo, ir turinčiu patenkinamą saugumo profilį, lyginant su sorafenibu.	
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

Suaugusiųjų kepenų ląstelių karcinoma (HCK) – dažniausias kepenų vėžio tipas. HCK sudaro apie 75–80 proc. kepenų vėžio atvejų. Per metus Lietuvoje diagnozuojama apie 190 naujų HCK atvejų. Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 40 naujų HCK III–IV stadijos atvejų. Atezolizumabo-bevacizumabo derinys skirtas išplitusios arba neoperabilios HCK gydymui, esant išsaugotai kepenų funkcijai (Child-Pugh A) ir funkicinei būklei (ECOG 0 arba 1), bei anksčiau netaikytam sisteminiam gydymui, ir pakeistų šiuo metu išplitusios HCK sisteminiam gydymui naudojamą sorafenibą kaip pirmos eilės pirmo pasirinkimo sisteminis gydymas, sorafenibui tikėtina tampant antro pasirinkimo sisteminiu gydymu. Atezolizumabas derinyje su bevacizumabu yra efektyvesnis išplitusios HCK gydymas, lyginant su sorafenibu, kadangi reikšmingai mažina mirties riziką, ilgina išgyvenamumą be ligos progresavimo bei ilgiau išlaikoma esama gyvenimo kokybė, fizinė būklė bei funkcionavimas. Įrodymai paremti IMbrave150 III-ios fazės, atsitiktinių imčių, atviru, aktyviu gydymu (sorafenibu) kontroliuojamu daugiacentriu klinikiniu tyrimu, kurio įrodymų kokybė yra aukšta ir trūkumai neesminiai.

Preparatas sorafenibas atitinka palyginamajam preparatui keliamus kriterijus, šiuo metu Lietuvoje yra kompensuojamas HCK gydymui, taip pat SAM išleistose „Suaugusiųjų kepenų ląstelių karcinomos diagnostika ir gydymo metodinės rekomendacijose“ rekomenduojamas kaip I eilės sisteminis gydymas, o skyrimo sąlygos atitinka siūlomas atezolizumabo-bevacizumabo derinio skyrimo sąlygas.

Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis veiksmingumas vertinamas remiantis IMbrave150 tyrimo rezultatais. IMbrave150 yra III-ios fazės, atsitiktinių imčių, atviras, aktyviu gydymu sorafenibu kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas. Vertinant pagrindines vertinamąsias baigtis, atezolizumabo-bevacizumabo grupės bendro išgyvenamumo (BI) ir išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) buvo statistiškai reikšmingai ilgesni, lyginant su sorafenibo grupe. Lyginant su sorafenibu, skiriant atezolizumabo-bevacizumabo derinį yra 42 proc. mažesnė mirties rizika ($p < 0,001$). BI vertinimas antrinės analizės metu papildoma ir patvirtina pirminės analizės rezultatus ir rodo atezolizumabo-bevacizumabo derinio pranašumą (RS 0,66, PI 95% (0,52;0,85), $p = 0,0009$). IBLP mediana atezolizumabo-bevacizumabo grupėje buvo 6,8 mėn., palyginus su 4,3 mėn.: vartojant atezolizumabo-bevacizumabo ligos progresavimas reikšmingai atitolinamas (RS 0,59, 95% PI (0,47;0,76), $p < 0,001$). Objektyvaus atsako dažnis statistiškai reikšmingai ilgesnis vartojant atezolizumabą su bevacizumabu, tiek vertinant pagal RECIST v1.1, tiek pagal ligai specifiską mRECIST (didesnis 15,4%, $p < 0,0001$, ir 29,9%, $p < 0,0001$, atitinkamai). Pacientų praneštų baigčių rezultatai parodė, kad atezolizumabo-bevacizumabo terapija turi kliniškai reikšmingą pranašumą prieš sorafenibo terapiją, nes daugiau nei 20 proc. pageriną pacientų gyvenimo kokybę, fizines ir emocines funkcijas. Atsako į gydymą dažnis bei laiko iki gyvenimo kokybės pablogėjimo rezultatai paremia BI ir IBLP duomenis ir patvirtina klinikinę gydymo atezolizumabo-bevacizumabo deriniu naudą taikant pacientams su HCK, palyginus su gydymu sorafenibu.

Gydymo sorafenibu trukmė (mediana 2,8 mėnesio) buvo trumpesnė negu atezolizumabo (mediana 7,4 mėnesio) ir bevacizumabo (mediana 6,9 mėnesio). Nepageidaujamų reiškinių (NR), vertinamų kaip 3-4 laipsnio, dažnis tarp grupių buvo panašus. Rimtų NR dažnis atezolizumabo-bevacizumabo grupėje buvo didesnis (38%) nei sorafenibo grupėje (30,8%). Nebuvo nustatyta specifinių NR, kurie lemtų didesnę NR dažnį atezolizumabo-bevacizumabo grupėje, taip pat nefiksuota didesnio nei 2% skirtumo tarp grupių vertinant atskirtus rimtus NR. Gydymo bet kuriuo iš vaistų nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų reiškinių (NR) buvo 15,5% atezolizumabo-bevacizumabo grupėje (7% nutraukė abu vaistus), sorafenibo grupėje 10,3%. Dozės keitimo arba gydymo režimo pažeidimo dažnis dėl nepageidaujamų reiškinių atezolizumabo-bevacizumabo grupėje buvo 49,5%, sorafenibo grupėje 60,9%. Sorafenibo grupėje vaisto dozės sumažinimas dėl NR buvo reikalingas 37,2% tiriamųjų, atezolizumabo-bevacizumabo grupėje dozės sumažinimas nebuvo leidžiamas. NR, būdingų atezolizumabui (imuninės reakcijos), dažnis sorafenibo grupėje (82,1%) buvo didesnis nei atezolizumabo-bevacizumabo grupėje (68,7%). Atezolizumabo-

bevacizumabo grupėje $\geq 5\%$ dažnesnis buvo hipotiroidizmas ir su infuzija susijusios reakcijos. Dauguma NR buvo 1 ir 2 laipsnio. NR, būdingų bevacizumabui (imuninės reakcijos), dažnis sorafenibo grupėje (47,8%) buvo retesnis, lyginant su atezolizumabo-bevacizumabo grupe (58,7%). Atezolizumabo-bevacizumabo grupėje dažiau pasireiškė hipertenzija (31,0% lyginant su 25,6%), kraujavimas (25,2% lyginant su 17,3%) ir proteinurija (21,3% lyginant su 8,3%). NR dažnis ir pobūdis sutampa su žinoma bevacizumabo saugumo informacija. Per 30 mėnesių nuo atsitiktinių imčių sudarymo laikotarpį kaip NR mirtis fiksuota 2 pacientams sorafenibo grupėje ir 1 pacientui atezolizumabo-bevacizumabo grupėje. Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta. Apibendrinant saugumo duomenis, nors rimtų NR dažnis ir gydymo nutraukimo dėl NR dažnis atezolizumabu-bevacizumabu gydytų pacientų tarpe buvo didesnis, tačiau gydymo tiriamaisiais preparatais trukmė buvo ilgesnė, nei sorafenibu, taip pat nebuvo galima dozės korekcija, priešingai, nei skiriant sorafenibą. Didžiausia saugumo problema – didesnis kraujavimo dažnis skiriant bevacizumabą, atsižvelgiant į tai, kad HCK pacientai turi didesnę kraujavimo riziką.

Privalumai ir trūkumai

Jei vaistinis preparatas būtų įrašytas į kompensavimo sąrašus, gydymo šiuo vaistiniu preparatu taikymas klinikinėje praktikoje galėtų turėti privalumų ir trūkumų medicininėms paslaugoms ar pacientams.

Privalumai. Pacientams – platesnės gydymo pasirinkimo galimybės, efektyvesnis gydymo būdas, ilgesnis išgyvenamumas ilgiau išliekant geresnei gyvenimo kokybei. Medicinos paslaugoms – platesnis gydymo pasirinkimų spektras, efektyvesnio gydymo galimybė.

Trūkumai. Pacientams – intraveninis vaisto skyrimas, reikalaujantis papildomų apsilankymų. Medicinos paslaugoms – intraveninis vaisto skyrimas, reikalaujantis papildomų apsilankymų; galimi papildomi apsilankymai dėl kraujavimo.

Apibendrinant tyrimo rezultatus galima teigti, kad skiriant atezolizumabo ir bevacizumabo derinį išplitusia, nerežektabilia HCK sergantiems pacientams, anksčiau negydytiems sisteminė terapija, kurių kepenų funkcija vertinama Child-Pugh A, funkcinė būklė pagal ECOG ≤ 1 bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo yra geresni, o gyvenimo kokybė pablogėja vėliau, nei gydant sorafenibu. Remiantis šiais duomenimis, atezolizumabo derinyje su bevacizumabu skyrimas pagal prašomą indikaciją ir sąlygas yra pagrįstas ir efektyvesnis už palyginamąjį gydymą, taip pat atitinka daugumą atnaujintų tarptautinių HCK sisteminio gydymo gairių (ESMO, EASL, NCCN, BCLC).

3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Į ekonominę analizę įtraukti pacientai su anksčiau negydyta, vietiškai išplitusia arba metastazavusia neoperabilia hepatoceliuline karcinoma (HCK), kepenų funkcija vertinama A klase pagal Child-Pugh, ir vertinami ECOG funkcinė būklė 0 arba 1. Tyrimo populiacija iš esmės atitinka siūlomas skyrimo sąlygas ir indikaciją (*atezolizumabas derinyje su bevacizumabu yra skiriamas suaugusiųjų pacientų gydymui, kai yra išplitusi arba neoperabili hepatoceliulinė karcinoma (HCK) ir kai anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas*).

Farmakoekonominėje analizėje (FEA) taikomas padalintos kohortos išgyvenamumo (angl. *partitioned survival model*) trijų tarpusavyje nesusijusių sveikatos būklių modeliavimas: 1) *Būklė be ligos progresavimo*; 2) *Progresuojančios ligos būklė*; 3) *Mirties būklė*. Individualaus paciento lygmens duomenys įtraukti iš IMbrave150 klinikinio tyrimo, kurio įrodymų kokybė yra aukšta ir trūkumai neesminiai (III-ios fazės, atsitiktinių imčių, atviru, aktyviu gydymu (sorafenibu) kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas). Vertinama, kad palyginamasis preparatas sorafenibas atitinka Paraiškos įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių patvirtintų 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“ 116.1, 116.2 ir 119 punktus ir yra tinkamas palyginamasis.

Modelyje taikoma ilgesnė laiko perspektyva, besitęsianti po klinikinio tyrimo stebėsenos pabaigos. Dėl Pareiškėjo modelyje taikytų prielaidų duomenis ekstrapoliuojant 20 m. laiko perspektyvoje (po tyrimo stebėjimo pabaigos) pagrindimo Tarnyba kreipėsi pakartotinai į Pareiškėją. Apibendrinant Pareiškėjo pateiktus atsakymus dėl įprastinėje atvejo analizėje IBLP ir gydymo trukmės duomenų ekstrapoliacijai taikomų parametrinių funkcijų po klinikinio tyrimo baigties pagrindimo, Tarnyba vertina, kad Pareiškėjo pateikti atsakymai tinkami, pateikti literatūros šaltiniai patikimi. Pareiškėjas IBLP ir BI duomenų ekstrapoliacijai parametrinių funkcijų tinkamumui įvertinti vadovaujasi AIC/BIC didžiausios atitikties kriterijais (IBLP ir gydymo trukmės duomenų ekstrapoliacijai taikoma: atezo+bev – gen gamma, sorafenibui – log normal). Tarnyba, siekiant išlaikyti IBLP ir BI duomenų ekstrapoliacijai taikomų parametrinių skirstinių tolydumą tarp atezolizumabo ir bevacizumabo bei sorafenibo gydymo grupių, taiko log normal parametrines funkcijas. Vertinant gydymo trukmių ekstrapoliacijai taikomus metodus, Tarnyba atsižvelgia į klinikinės praktikos publikuojamuose literatūros šaltiniuose atitiktį modeliuojamiems rezultatams ir sutinka su Pareiškėjo taikomomis parametrinėmis funkcijomis atezo+bev – gen gamma tinkamumu. Kadangi pagal literatūros duomenis sorafenibo gydymo trukmės pokyčiai nesiejami su IBLP trukmės kitimu (IBLP ir BI duomenų ekstrapoliacijai taikyta log normal) ir esminių skirtumų ICER pokyčiui taikant log normal arba gen gamma parametrines funkcijas nestebima, siekiant duomenis ekstrapoliuoti metodologiškai išlaikant duomenų skirstinių tolydumą tarp gydymo grupių, atezo+bev ir sorafenibo gydymo trukmės modeliavimui taikoma gen gamma. Analizėje Pareiškėjo taikoma prielaida dėl HCK pacientų standartizuoto mirtingumo (nesant pagrindimo, kad išplitusia arba neoperabilia HCK sergančių pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas, mirtingumas yra du kartus didesnis lyginant su bendrąja populiacija), kad HCK sergančių pacientų mirtingumo rizika yra vienoda yra laikoma konservatyvi ir priimtina.

Sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. *Health related quality of life, HRQoL*), kuri buvo įvertinta klinikiniam tyrimo IMbrave150, naudojant EuroQoL EQ-5D-3L klausimyną. Laikoma, kad taikant gyvenimo kokybės įverčių apskaičiavimo iki mirties metodą (angl. – *proximity to death approach*), tiksliau įvertinami gyvenimo kokybės pokyčiai ligai progresuojant, todėl įprastinėje atvejo analizėje taikomas tinkamai.

Tarnybos vertinimu, esminiais prieštaravimais nustatyti kainų pokyčiai vertinamuoju laikotarpiu lėmę referencinės kaštų naudingumo vertės neatitiktį. Pareiškėjas atsižvelgiant į esminius prieštaravimus pateikė atnaujintą ekonominę analizę: atnaujintus paslaugų įkainius ir bazines vaistinių preparatų kainas (2023 m. I ketv.), taip pat pateikė naują atezolizumabui taikomą kainos nuolaidą (atnaujinta PGS sutartis). Tarnyba įprastinėje atvejo analizėje atsižvelgė į Pareiškėjo pateiktus atnaujintus sveikatos būklių gydymo kaštus, apskaičiuojant vaistinių preparatų dozavimą, taikė konservatyviausius rezultatus lemiančias prielaidas. Apibendrinant, Tarnyba vertina, kad kaštų analizė apima visus tiesiogiai su sveikata susijusius kaštus, analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos. Kaštai ir nauda diskontuoti pagal teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Taikytas 3,5% diskontavimas. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus, laikoma, kad visi esminiai kaštai įtraukti ir prielaidos bei joms taikyti šaltiniai pagrįsti.

Atsižvelgiant, kad po atsakymų pateikimo į Tarnybos klausimus, įprastinėje atvejo analizėje pritaikius galutines kaštų analizės prielaidas, apskaičiuotas ICER neatitiko referencinės kaštų naudingumo vertės, tačiau viršijo slenkstį minimaliai, Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją pakartotinai prašant pritaikyti atezolizumabo kainai nuolaidą, su kuria atezolizumabo kaštų efektyvumas būtų pasiektas. Pareiškėjas pateikė atnaujintą PGS sutartį, pagal kurią gamintojas įsipareigojęs sumokėti sutarties galiojimo laikotarpiu apdraustiesiems parduoto vaisto Tecentriq 1200 mg (atezolizumab) koncentratas infuziniam tirpalui N1, paraiškoje aptariamai C22.0 indikacijai gydyti, tokią grąžintina kainos dalį, kad šio vaisto faktinė bazinė kaina sudarytų ne daugiau nei *****. Žemiau pateikiamas atnaujintas kaštų analizės rezultatas su pritaikyta atezolizumabo kainos nuolaida (atnaujinta PGS 2023 m. sausio 18 d.).

Ekonominės analizės rezultatas

	<i>Tiriamasis vaistas</i>	<i>Palyginamasis vaistas</i>	<i>Skirtumas</i>
Kaštai	*****	22 694	*****
Kokybiški gyvenimo metai (QALY)	*****	1,33	*****
Rezultatai			
		ICER už LY	*****
		ICER už QALY	*****
		Referencinė kaštų naudingumo vertė	*****

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.

Galutiniais kaštų analizės rezultatais, gydant atezolizumabu ir bevacizumabu per 20 m. laiko perspektyvą lyginant su sorafenibu yra sukuriama 0,32 QALYS daugiau, kurių kaštų skirtumas - ***** Eur., apskaičiuotas ICER - ***** Eur./QALY ir atitinka sunkiai ligos naštai taikomą kaštų naudingumo referencinę vertę.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pagal jautrumo analizės rezultatus, apskaičiuotas kaštų efektyvumo rezultatas (ICER) ribinis, t.y. keičiant prielaidas ICER neatitinka referencinės kaštų naudingumo vertės (viršijamas sunkiai ligos naštai taikomos slenkstis). Vertinama, kad tokie ICER pokyčiai (jautrumas prielaidoms) lemia kaštų analizės rezultato neapibrėžtumus. Šiuo atveju, kaštų analizės neapibrėžtumai Pareiškėjo sprendžiami mažinant atezolizumabo įsigijimo kaštus. Tarnyba vertina, kad pritaikius galutinę Pareiškėjo pateiktą prieinamumo gerinimo sutarties schemą atezolizumabo kainos nuolaidai (atnaujinta 2023 -01-18) yra pasiekiamas kaštų efektyvumas lyginant su sorafenibu, o prielaidos, kurios yra tikėtinos klinikinėje praktikoje Tarnybos taikomos įprastinėje kaštų atvejo analizėje (angl. – *base case*).

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 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 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 klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 32.2. 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 type="checkbox"/> 33.1. nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika.
Kaštų naudingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, <taikant PGS> <netaikant PGS>	<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, <taikant PGS> <netaikant PGS> <input 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 34.1. 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 klinikiška praktika, ir atitikties referencinei naudingumo vertei.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Atezolizumabas derinyje su bevacizumabu suaugusiųjų pacientų gydymui, kai yra išplitusi arba neoperabili hepatoceliulinė karcinoma (HCK) ir kai anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Atezolizumabas derinyje su bevacizumabu skirtas suaugusiųjų pacientų gydymui, kurie serga išplitusia arba neoperabilia HCK, 1) kurių kepenų funkcija yra A klasės pagal Child-Pugh

klasifikaciją, ir 2) funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 ar 1 balu, ir 3) kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.