



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2020-03-16 Nr. (23.1) LR-618

Kopija:
Roche Lietuva, UAB
Jasinskio g. 16B, LT-03163, Vilnius
jurgita.grizickiene@roche.com

Į 2019-12-20 Nr. 73

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

Atezolizumabas (Tecentriq) 1200 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Veikimo mechanizmas

Programuotos ląstelės žūties ligandas-1 (PD-L1) gali būti ekspresuojamas 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 citotoksiškus 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 receptorių, tokiu būdu išjungdamas PD-L1/PD-1 reguliuojamą imuninio atsako slopinimą ir aktyvuodamas antinavikinį imuninį atsaką, tačiau neskatinamas 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

Įvadinio laikotarpio metu rekomenduojama atezolizumabo dozė yra 1200 mg, kuri leidžiama infuzijos į veną būdu, vėliau skiriant karboplatinos, o paskui etopozido infuzijos į veną būdu 1-ąją ciklo dieną. Etopozido taip pat skiriama infuzijos į veną būdu 2-ąją ir 3-iąją ciklo dienomis. Tokia schema skiriama kas tris savaites keturis ciklus. Po įvadinio laikotarpio seka palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu neskiriama chemoterapijos, o 1200 mg atezolizumabo dozė leidžiama infuzijos į veną būdu kas tris savaites. Skiriant PS-SLPV rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi atezolizumabo iki ligos progresavimo nustatymo arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. Gydymą po ligos progresavimo nustatymo galima svarstyti gydytojo sprendimu.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Registruotos indikacijos nurodomos atezolizumabo 1200 mg infuziniam tirpalui:

Urotelio karcinoma

Tecentriq monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai progresavusi arba metastazavusi urotelio karcinoma (UK):

- gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatas, arba
- kai netinka skirti cisplatinos preparatų, o navike yra PD-L1 didesnė nei $\geq 5\%$ raiška.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Tecentriq derinyje su bevacizumabu, paklitakseliu ir karboplatina skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra metastazavęs neplokščialąstelinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), pirmaeiliam gydymui. Pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV, Tecentriq derinyje su bevacizumabu, paklitakseliu ir karboplatina skirti tik tuo atveju, kai buvo neveiksmingas ankstesnis tikslinis tokių navikų gydymas.

Tecentriq monoterapijai skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs NSLPV, gydymui po anksčiau taikytos chemoterapijos. Pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV, prieš pradėdant vartoti Tecentriq taip pat turėtų būti skirtas tikslinis tokių navikų gydymas.

Tecentriq derinyje su nabpaklitakseliu ir karboplatina skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra metastazavęs neplokščialąstelinis NSLPV, pirmaeiliam gydymui, kai nebuvo nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamo NSLPV.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Tecentriq derinyje su karboplatina ir etopozidu skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (PS-SLPV), pirmaeiliam gydymui.

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

Derinyje su karboplatina ir etopozidu skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (PS-SLPV), pirmaeiliam gydymui (TLK-10-AM C34)

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

Lietuvoje plaučių vėžys gydomas, vadovaujantis plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašu [20]. Pagal šį tvarkos aprašą pirmos eilės SLPV gydymas yra chemoterapija žemiau nurodytais vaistinėmis preparatais:

- Cisplatiną (arba karboplatiną) su etopozidu;
- Ciklofosfamidas, doksorubicinas ir vinkristinas;
- Etopozido monoterapija;
- Vinkristinas su etopozidu;
- Ciklofosfamidas, doksorubicinas, etopozidas
- Cisplatiną (arba karboplatiną) ir etopozidas su spinduliniu gydymu.

Karboplatina gali būti skiriama kaip alternatyva cisplatinai, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinos dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio. Pirmenybė teikiama tai gydymo schemai, pagal kurią gydymo kurso išlaidos, kompensuojamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšomis, būtų mažiausios.

Chirurginis gydymas šiems pacientams paprastai netaikomas, radioterapijos ar

chemoradioterapijos galimybės yra menkos. Paprastai radioterapija taikoma paliatyviais tikslais arba pasiekus atsaką chemoterapijos metu.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5).

1. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2020 Mar 3];379(23):2220–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809064>

2. Papildomai pateikta tinklinė metaanalizė

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas? *	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
IMpower133	1		0	1		0	1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

IMpower133 – tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris I/III fazės klinikinis tyrimas, kuris buvo vykdytas 21 šalyje. Į tyrimą IMpower133 įtraukti pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į atezolizumabo ir placebo grupes. Tyrimo metu taikytas gydymas buvo suskirstytas į indukcijos ir palaikomojo gydymo fazes. Indukcijos fazėje buvo gydymo skiriami keturi 21 dienos ciklai. Atezolizumabo grupėje, kiekvieno ciklo metu buvo skiriama karboplatina (AUC 5 mg/ml/min į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną), etopozidas (100 mg/m² į veną 1-3 kiekvieno ciklo dieną) ir atezolizumabas (1200 mg į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną). Placebo grupėje kiekvieno ciklo metu buvo skiriama karboplatina (AUC 5 mg/ml/min į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną), etopozidas (100 mg/m² į veną 1-3 kiekvieno ciklo dieną) ir placebo (į veną pirmąją kiekvieno ciklo dieną). Po to buvo skiriamas palaikomasis gydymas atezolizumabu 1200 mg arba placebo į veną kas 3 savaites. Palaikomasis gydymas buvo tęsiamas iki nepriimtino toksiškumo ar ligos progresavimo (vertinant pagal RECIST v1.1 kriterijus). Po ligos progresavimo gydymą galima buvo tęsti, jeigu buvo įrodymų, kad gydymo tęsimas gali duoti klinikinės naudos. Tikėtinos klinikinės naudos buvimas buvo grindžiamas:

- Tyrėjo vertinimu
- Būklės blogėjimo pagal ECOG, siejamo su ligos progresu, nebuvimu
- Naviko progresavimo kritinėse anatomicinėse vietose (pvz., leptomeninginė liga) nebuvimu
- Informuotu paciento sutikimu tęsti pradėtą gydymą

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. ≥18 metų vyrai ir moterys.
2. ECOG 0 ar 1.
3. Histologiškai ar citologiškai patvirtintas PS-SLPV pagal VALSG stadijavimo

sistemą.

4. Anksčiau neskirtas sisteminis gydymas dėl PS-SLPV.
5. Pacientams galėjo būti taikyta gydomoji chemoradioterapija dėl lokalios stadijos SLPV, bet praėjo ne mažiau 6 mėn. nuo paskutinio chemoterapijos, radioterapijos ar chemoradioterapijos ciklo iki PS-SLPV diagnozės.
6. Pacientai su gydytomis asimptomatinėmis CNS metastazėmis, jei atitiko visus šiuos kriterijus:
 - tik supratentorialinės ir smegenėlių metastazės;
 - nereikia terapijos kortikosteroidais dėl CNS ligos;
 - nėra duomenų apie ligos progresavimą per laikotarpį tarp į nukreiptos CNS terapijos ir randomizacijos;
 - pacientai su naujomis asimptomatinėmis CNS metastazėmis, nustatytomis atrankos metu, turi būti gydomi radioterapija ir/ar chirurgiškai dėl CNS metastazių. Po gydymo jie gali būti įtraukti be papildomo smegenų skenavimo, jei atitinka visus kitus kriterijus.
7. Išmatuojama liga pagal RECIST v1.1.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Aktyvios ar negydytos CNS metastazės, nustatytos kompiuterinės tomografijos (KT) ar magnetinio rezonanso (MR) vertinimu atrankos metu ar ankstesnių radiologinių vertinimų metu.
2. Nugaros smegenų suspaudimas galutinai negydytas chirurgiškai ir/ar radioterapija, arba anksčiau diagnozuotas ir gydytas nugaros smegenų suspaudimas be įrodymų, kad liga buvo stabili ≥ 1 sav. iki randomizacijos.
3. Leptomeninginė liga.
4. Nekontroliuojamas skystis pleuros ar perikardo ertmėse, ar ascitas, kai reikia pasikartojančių drenavimo procedūrų (kartą per mėn. ar dažniau).
5. Nekontroliuojama ar simptomatinė hiperkalcemija. Vartojantys denosumabą prieš randomizaciją turi jį nutraukti ir pakeisti į bifosfonatą.
6. Kiti nei SLPV navikai per 5 metus iki randomizacijos, išskyrus tuos, kurių maža metastazavimo bei mirties rizika (<90%).

Pagrindinė vertinamoji baigtis. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo vertintos tyrėjų. Mirtis buvo vertinama kliniškai, o ligos progresas pagal RECIST v1.1 kriterijus. BI yra tiesioginė, kliniškai reikšminga vertinamoji baigtis, IBPL – pakaitinė, nevaliduota.

Antrinės vertinamosios baigtys. Objektyvus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė.

Statistinės analizės ypatumai. Kadangi pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi, bendrai dvipusei I tipo klaidos tikimybei (0,05) kontroliuoti buvo pasirinkta pasverta nuoseklių grupių Holm procedūra (group sequential weighted Holm procedure), kuria remiantis IBLP buvo priskirtas 0,005, o BI 0,045 reikšmingumo lygmuo (dvipusis).

Pagal statistinį planą, jei kurios nors baigties nulinė hipotezė yra atmetama, tuomet tos baigties alfa reišmė yra perleidžiama kitai baigčiai ir tuomet hipotezė testuojama, kai alfa = 0,05. Tyrimo galia buvo 91%. Taip pat buvo numatyta viena tarpinė BI analizė įvykus 238 mirtims. Numatyta kritinė sustabdymo reikšmė (remiantis Lan-DeMets funkcija ir O'Brien-Fleming riba) – 0,0193. Alfa reikšmės perleidimas kitai baigčiai neišsprendžia daugkartinio testavimo problemos, todėl statistinis reikšmingumas bus vertinamas vadovaujantis originaliai nustatytomis alfa reikšmėmis kiekvienai baigčiai atskirai (t.y. 0,045 BI ir 0,005 IBLP).

Rezultatai. Duomenų vertinimo metu atezolizumabo grupėje buvo mirę 104 (51,7%), o placebo grupėje 134 (66,3%) pacientų. BI mediana buvo ilgesnė atezolizumabo negu placebo grupėje, 12,3 mėn. (95% PI 10,8-15,9) vs. 10,3 mėn. (95% PI 9,3-11,3), atitinkamai; stratifikuotas

mirties rizikos santykis 0,70 (95% PI 0,54-0,91, $p=0,007$).

Ligos progresas ar mirtis nustatyta 171 (85,1%) pacientui atezolizumabo grupėje ir 189 (93,6%) pacientų placebo grupėje. IBPL mediana buvo ilgesnė atezolizumabo nei placebo grupėje, 5,2 mėn. (95% PI 4,4-5,6) vs. 4,3 mėn. (95% PI 4,2-4,5). Stratifikuotas ligos progreso/mirties rizikos santykis 0,77 (95% PI 0,62-0,96, $p=0,02$).

Visišką atsaką pasiekė 5 (2,5% (95% PI 0,8-5,7) pacientai atezolizumabo grupėje ir 2 (1% (95% PI 0,1-3,5%) pacientai placebo grupėje. Dalinį atsaką pasiekė 116 (57,7% (95% PI 50,6-64,6)) pacientų atezolizumabo grupėje ir 128 (63,4% (95% PI 56,3-70,0) pacientų placebo grupėje. Atsako trukmės mediana buvo 4,2 mėn. (1,4-19,5) atezolizumabo grupėje ir 3,9 mėn. (2,0-16,1) placebo grupėje.

Tinklinė metaanalizė. Papildomai pateikta tinklinė metaanalizė, kurioje buvo lygintas (1) atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido, (2) karboplatinės ir etopozido, (3) irinotekano ir karboplatinės, (4) cisplatinės ir etopozido derinių veiksmingumas, skiriant juos PS-SLPV pirmos eilės gydymui. Veiksmingumas vertintas pagal IBPL, BI ir OAD rizikos santykius. Akreipiamas dėmesys, kad irinotekanas Lietuvoje nėra kompensuojamas, todėl palyginamas su deriniu, į kurį įeina irinotekanas taip pat nėra aktualus.

IBPL analizei taikyti du scenarijai: bazinio atvejo (base-case) (naudojant koreguotus/stratifikuotus rizikos santykius iš atitinkamų klinikinių tyrimų) ir pirmo scenarijaus (naudojant nekoreguotus/nestratifikuotus rizikos santykius iš atitinkamų klinikinių tyrimų).

Pagal bazinio atvejo scenarijų atezolizumabas+karboplatina+etopozidas buvo siejamas su ilgesniu IBPL negu etopozidas+karboplatina (RS 0,77 (CrI 95% 0,62 – 0,95)). Pagal pirmą scenarijų atezolizumabas+karboplatina+etopozidas buvo susijęs su ilgesniu IBPL negu etopozidas karboplatina (RS 0,76 (95% CrI 0,61 – 0,93)). Palyginimas su cisplatinu ir etopozidu į šią analizę nebuvo įtrauktas.

BI analizei taikyti trys scenarijai: bazinio atvejo (naudojant koreguotus/stratifikuotus RS iš atitinkamų klinikinių tyrimų), pirmas scenarijus (naudojant nekoreguotus/nestratifikuotus RS iš atitinkamų klinikinių tyrimų), antras scenarijus (pašalinus Hermes 2008 tyrimą iš bazinio atvejo analizės).

Pagal bazinio atveju scenarijų atezolizumabas+karboplatina+etopozidas buvo siejamas su ilgesniu BI negu karboplatina+etopozidas (RS 0,70 (95% CrI 0,54-0,91) ir nesiskiriančiu BI lyginant su cisplatinu ir etopozidu (RS 0,69 (95% CrI 0,47-1,02)). Pagal pirmą scenarijų atezolizumabas+karboplatina+etopozidas buvo siejamas su ilgesniu BI negu karboplatina+etopozidas (RS 0,71 (95% CrI 0,55-0,92) ir nesiskiriančiu BI lyginant su cisplatinu ir etopozidu (RS 0,71 (95% CrI 0,48-1,04)). Pagal antrą scenarijų atezolizumabas+karboplatina+etopozidas buvo siejamas su ilgesniu BI negu karboplatina+etopozidas (RS 0,70 (95% CrI 0,54-0,91) ir nesiskiriančiu BI lyginant su cisplatinu ir etopozidu (RS 0,69 (95% CrI 0,47-1,02)).

Pastaba Nr. 1. Tyrime IMpower133 naudoti palyginamieji preparatai (karboplatina ir etopozidas) Lietuvoje nėra standartinis pirmos eilės gydymas, kuris gali būti skiriamas visiems pacientams, kuriems diagnozuotas PS-SLPV. Lietuvoje SLPV gydomas vadovaujantis plaučių vėžio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašu [13], pagal kurį karboplatina gali būti skiriama tik tais atvejais, kai dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinės dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio. Klinikiniame tyrime nebuvo pogrupio, kuris atitiktų Lietuvoje taikomą skyrimo sąlygą, o tai reiškia, kad atezolizumabo, etopozido ir karboplatinės derinys nebus skiriamas vietoje karboplatinės ir etopozido pagal dabar taikomas skyrimo sąlygas. Pacientams, kuriems nustatomas PS-SLPV be papildomų apribojimų gali būti skiriama cisplatinė su etopozidu; ciklofosfamidais, doksorubicinas ir vinkristinas; etopozidas; vinkristinas ir etopozidas; ciklofosfamidais ir doksorubicinas. Buvo pateiktas netiesioginis atezolizumabo, karboplatinės ir etopozido derinio palyginimas su cisplatinu ir etopozidu, pagal kurį bendrasis išgyvenamumas tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pastaba Nr. 2. Klinikinis reikšmingumas abejotinas, BI padidėjimas 2 mėn. lyginant su kontroline grupe (10,3 vs. 12,3 mėn.). Be to, literatūroje nurodoma, kad skiriant chemoterapiją PS-SLPV pirmos eilės gydymui, BI mediana yra apie 10-12 mėn. (ESMO gairės 2013, Rudin 2015, Farago 2018).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Saugumo populiaciją sudarė 198 pacientai gavę bent vieną dozę atezolizumabo ir 196 pacientai gavę bent vieną dozę placebo. Gydymo atezolizumabu trukmės mediana buvo 4,7 mėn. (ribos 0-21), dozių skaičiaus mediana buvo 7 (ribos 1-30). Chemoterapijos dozių skaičiaus mediana buvo tokia pati abiejose tyrimo grupėse (4 karboplatinos dozės ir 12 etopozido dozių). Dozių intensyvumo mediana ir bendros kumuliatyvinės chemoterapijos dozės buvo panašios abiejose grupėse.

Atezolizumabo grupėje dažniau pasireiškė hipotirodizmas (10% vs 0,5%), apetito sumažėjimas (27% vs 18%), anemija (43% vs 35%) ir pykinimas (38% vs 33%). Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas buvo dažnesnis placebo grupėje (23,0%) lyginant su atezolizumabo grupe (17,7%). NR, kai reikėjo nutraukti bet kurį gydymą, pacientai dažniau patyrė atezolizumabo grupėje (11,1%) lyginant su placebo grupe (3,1%). Pagrindinė priežastis 21 pacientui atezolizumabo nutraukimui buvo infuzijos vietos reakcija ir virškinamojo trakto sutrikimai.

Atrinktas nepageidaujamas reakcijas (angl. Adverse events of special interest, AESIs) dažniau patyrė pacientai atezolizumabo grupėje (40%) lyginant su placebo grupe (25%). Dauguma AESIs buvo imuninio pobūdžio, maždaug ketvirtadaliui iš jų kiekvienoje šakoje reikėjo gydymo sisteminiiais kortikosteroidais. Dauguma AESIs buvo 1 ar 2 laipsnio, 8,1% pacientų atezolizumabo ir 2,6% pacientų placebo grupėje patyrė 3 ar 4 laipsnio AESIs; 5 laipsnio AESIs nebuvo. Daugiau pacientų atezolizumabo grupėje (12,6%) lyginant su placebo grupe (0,5%) buvo nustatyta imuninės kilmės hipotirozė. Visi įvykiai buvo 1 ar 2 laipsnio, nei vienu atveju nebuvo nutrauktas gydymas tyrime. Atezolizumabo grupėje dviem pacientams autoimuninis tiroiditas įvertintas kaip pavojingas, trims pacientams reikėjo mažinti dozę ar laikinai nutraukti gydymą (placebo grupėje nebuvo).

Išsami informacija apie su tyrimo gydymu susijusias nepageidaujamas reakcijas pateikta žemiau esančioje I lentelėje.

Lentelė 1. Su tyrimu IMpower133 naudotu gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos

	Atezolizumabo grupė (N=198)			Placebo grupė (N=196)		
	1 ar 2 laipsnis	3 ar 4 laipsnis	5 laipsnis	1 ar 2 laipsnis	3 ar 4 laipsnis	5 laipsnis
	Pacientų sk. (%)					
Bet koks nepageidaujamas įvykis	73 (36,9)	112 (56,6)	3 (1,5)	68 (34,7)	110 (56,1)	3 (1,5)
Nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios $\geq 10\%$ bet kurioje kategorijoje ar 3 ar 4 laipsnio įvykiai $\geq 2\%$ bet kurioje grupėje						
Neutropenija	26 (13,1)	45 (22,7)	1 (0,5)	20 (10,2)	48 (24,5)	0
Anemija	49 (24,7)	28 (14,1)	0	41 (20,9)	24 (12,2)	0
Alopecija	69 (34,8)	0	0	66 (33,7)	0	0
Pykinimas	62 (31,3)	1 (0,5)	0	58 (29,6)	1 (0,5)	0
Nuovargis	39 (19,7)	3 (1,5)	0	37 (18,9)	1 (0,5)	0
Sumažėjęs neutrofilų sk.	7 (3,5)	28 (14,1)	0	12 (6,1)	33 (16,8)	0
Apetito sumažėjimas	39 (19,7)	2 (1,0)	0	26 (13,3)	0	0
Trombocitopenija	12 (6,1)	20 (10,1)	0	14 (7,1)	15 (7,7)	0
Trombocitų sk. sumažėjimas	17 (8,6)	7 (3,5)	0	21 (10,7)	7 (3,6)	0
Vėmimas	25 (12,6)	2 (1,0)	0	19 (9,7)	3 (1,5)	0
Vidurių užkietėjimas	19 (9,6)	1 (0,5)	0	25 (12,8)	0	0
Leukopenija	15 (7,6)	10 (5,1)	0	10 (5,1)	8 (4,1)	0
Sumažėjęs leukocitų sk.	10 (5,1)	6 (3,0)	0	16 (8,2)	9 (4,6)	0
Viduriavimas	15 (7,6)	4 (2,0)	0	18 (9,2)	1 (0,5)	0

Febrili neutropenija	0	6 (3,0)	0	0	12 (6,1)	0
Su infuzija susijusios reakcijos	6 (3,0)	4 (2,0)	0	9 (4,6)	1 (0,5)	0

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11.

Atezolizumabas - anti-PD-L1/PD1 monokloninis antikūnas, kurį derinyje su etopozidu ir karboplatina siūloma kompensuoti pažengusios stadijos smulkių ląstelių plaučių vėžiui gydyti (pirma gydymo eilė).

Klinikiniame tyrime IMpower133 atezolizumabo, etopozido ir karboplatinės derinys statistiškai reikšmingai pailgino bendrąjį išgyvenamumą lyginant su placebo, etopozido ir karboplatinės deriniu (BI mediana 10,3 vs. 12,3 mėn.). Papildomai pateikta tinklinė metaanalizė parodė, kad atezolizumabo, etopozido ir karboplatinės derinys pagal įtaką bendrajam išgyvenamumui nėra pranašesnis už cisplatinos ir etopozido derinį.

Lietuvoje etopozido ir karboplatinės derinys PS-SLPV pirmos eilės gydymui gali būti skiriamas tik specifinėse situacijose, kai negali būti skiriama cisplatina (t.y. palyginamieji

preparatai nėra visaverčiai pagal Lietuvoje taikomą klinikinę praktiką), be to, yra abejonių dėl klinikinio BI prieaugio reikšmingumo (detačiau žr. pastabą Nr. 1 ir Nr. 2). Atsižvelgiant į šiuos neapibrėžtumus, vertinama, kad atezolizumabo terapinė vertė yra pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. superiority), vertinant pagal pagrindinę prieš palyginamąjį gydymą.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	pERC does not recommend reimbursement of atezolizumab in combination with a platinum-based chemotherapy and etoposide for the first-line treatment of patients with extensive-stage SCLC. pERC made this recommendation because it was unable to conclude that there is a clinically meaningful net net benefit with atezolizumab. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10156AtezolizumabSCLC_FnRec_ProceduralReview_approvedbyChair_Post_30Jan2020_final.pdf [žiūrėta 2020-03-10]
SMC (Škotija)	Vertinimo dar nėra: https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=tecentriq [žiūrėta 2020-03-10]
HAS (Prancūzija)	Vertinimo dar nėra: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=tecentriq&tmpParam=&opSearch=&FACET_TYPE=technologies [žiūrėta 2020-03-10]
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo dar nėra: https://www.nice.org.uk/search?q=tecentriq [žiūrėta 2020-03-10]
TLV (Švedija)	TLV assessment: TLV assessment, which is based on the European Medicines Agency EMA's evaluation and conclusions, is that Tecentriq in combination with carboplatin + etoposide followed by maintenance therapy with Tecentriq has been shown to produce a small but statistically significant survival benefit in patients with widespread SCLC (approximately 2 months net profit for the Olympics). Other measures of efficacy (PFS, ORR and DOR) did not provide any substantial support for the benefit of administering Tecentriq for treatment with carboplatin + etoposide. The overall effect of Tecentriq is assessed as moderate in this seriously ill patient population. https://www.tlv.se/download/18.8664a0516f1aa30bdd67a1/1576744954102/bes191211_underlag_tecentriq.pdf [žiūrėta 2020-03-10]
iQwig (Vokietija)	Additional benefit not proven https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-86-atezolizumab-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.12637.html [žiūrėta 2020-03-10]

Viršininkas



Gytis Andrulionis