

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: ΕΡΕΥΝΑ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΑΣΗ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟ
ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

ΚΟΥΗ ΕΙΡΗΝΗ-ΜΑΡΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ
2023



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Χαρά Κανή, PharmD, MSc, PhD

Φαρμακοποιός,

Προϊσταμένη Τμήματος Σχεδιασμού και Παρακολούθησης Χορήγησης Φαρμάκων, Διεύθυνση Φαρμάκου,
Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (Ε.Ο.Π.Υ.Υ.)

ΜΕΛΟΣ: Κωνσταντίνος Συρίγος, MD, PhD, FCCP

Καθηγητής Παθολογίας & Ογκολογίας,

Ιατρική Σχολή Αθηνών,

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΜΕΛΟΣ: Κυριάκος Σουλιώτης, MSc, MPH, PhD

Καθηγητής Πολιτικής Υγείας,

Σχολή Κοινωνικών και Πολιτικών Επιστημών,

Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος πιο κοινός τύπος καρκίνου και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στην Ευρώπη.



- Θεραπευτική Προσέγγιση για τον SCLC

- χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία θώρακα, ακολουθούμενη από προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία.
- Ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors)

- Ανοσοθεραπείας με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες

- Bevacizumab

Ipilimumab	human IgG1 anti-CTLA-4 monoclonal antibody
Nivolumab, Pembrolizumab	human IgG4 monoclonal antibody directed against PD-1
Atezolizumab, Durvalumab	anti-PD-L1 human IgG1 mAb

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

- Η διεξαγωγή μιας Συστηματικής Ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης, ώστε να εκτιμηθεί:
 - η ασφάλεια της ανοσοθεραπείας με αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) και με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες σε ασθενείς με Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνεύμονα (ΜΚΠ)
 - μία Ανάλυση Επίπτωσης στον Προϋπολογισμό των εγκεκριμένων παρεμβάσεων ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

- Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη λίστα ελέγχου PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

- Η επιλογή των μελετών πραγματοποιήθηκε βάσει των κριτηρίων PICO:

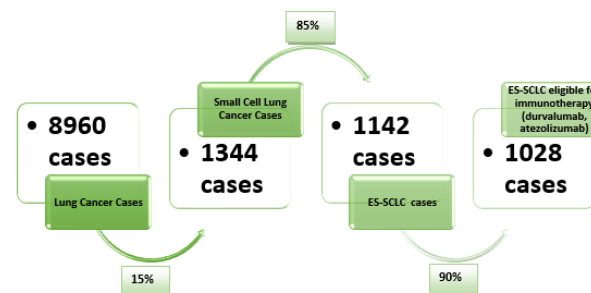
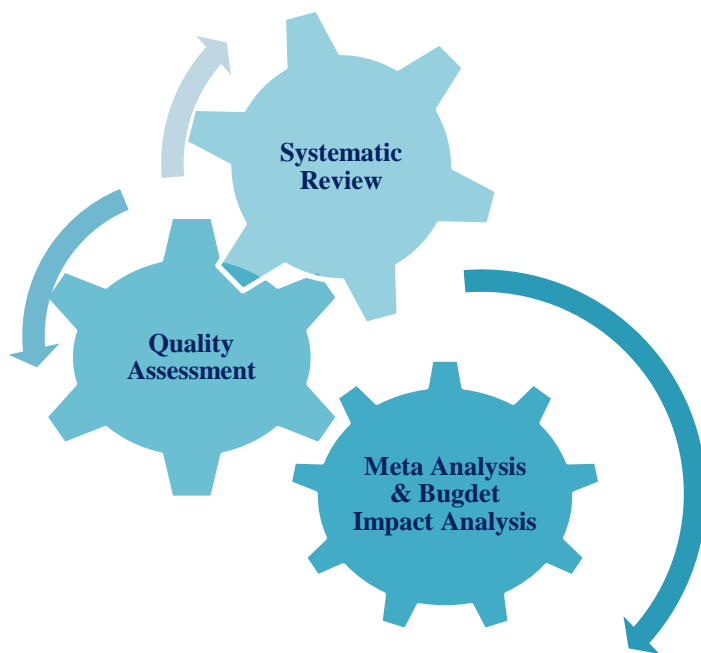
Population	• Ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό SCLC, ηλικίας \geq 18 ετών, που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία
Interventions	• Ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου
Comparators	• Placebo, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία
Outcomes	• Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), Συνολική επιβίωση (OS), Ανεπιθύμητα Συμβάντα Βαθμού 3 έως Βαθμού 5 και Διακοπή αγωγής λόγω Ανεπιθύμητων Συμβάντων
Study design	• Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), Φάσης II & III

- Βιβλιογραφική αναζήτηση : Pubmed, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, Eudra-CT και eof.gr, με τη χρήση ενός συνδυασμού λέξεων-κλειδιών και ιατρικών όρων (MeSH).

- Επιλογή μελετών: Οι επιλέξιμες μελέτες ήταν Φάσης II & III, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs).

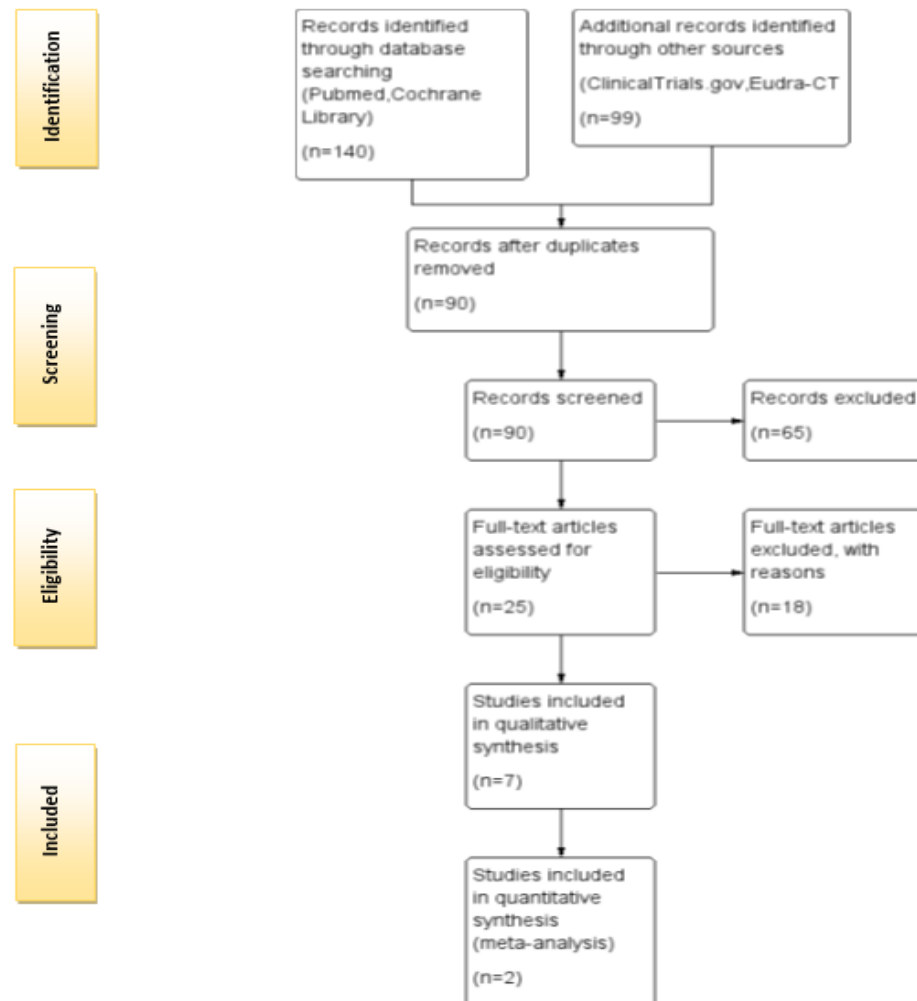
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα πρότυπα Cochrane. Ως κύρια αποτελέσματα τέθηκαν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (G3-G5 AEs), ενώ ως δευτερεύοντα οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Discontinuations due to AEs).
- Για τη διεξαγωγή της Μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό RevMan5.4.
- Η Ανάλυση επίπτωσης στον προϋπολογισμό πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την προτεινόμενη μεθοδολογία του NICE.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά μελετών Συστηματικής Ανάσκόπησης

Study Name	Characteristics & Inclusion Criteria				Outcomes							
					PFS in months		Hazard Ratios		AEs G3-5		Discontinuation due to AEs	
	Treatments Comparisons	Masking, Sites, Phase	Enrollment	Characteristics	Studied Drug	Comparator Group	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)	Studied Drug	Comparator Group	Studied Drug	Comparator Group
KEYNOTE-604	Pembrolizumab in combination with EP etoposide/ platinum (cisplatin or carboplatin) VS Placebo+EP	Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial Phase III	453	newly diagnosed extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) who have not previously received systemic therapy for this malignancy.	4.8	4.3	0.73 (0.60-0.88)	0.80 (0.64-0.98)	175/223	172/223	33/223	14/223
Trial in Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) Subjects Comparing Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Therapy to Etoposide and Platinum Therapy Alone	Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Therapy VS Etoposide and Platinum Therapy Alone	Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase III	1351	Newly Diagnosed Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC)	4.63 (4.50-4.99)	4.44 (4.37-4.63)	0.851	0.961	316/562	278/561	N/A	N/A
IMpower133	Carboplatin Plus Etoposide With Atezolizumab VS Carboplatin Plus Etoposide	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Phase I/III	403	Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	5.2 (4.4-5.6)	4.3 (4.2-4.5)	0.77 (0.62-0.96)	0.70 (0.54-0.91)	115/198	113/196	24/198	6/196
CASPAN	Durvalumab ± Tremelimumab in Combination With Platinum Based Chemotherapy VS Platinum Base Chemotherapy	Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Phase III	987	First-Line Treatment in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	5.6 (4.8-6.5)/ 4.9 (4.7-5.5)	5.5 (4.9-6.3)	0.97 (0.661-1.437)	0.65 (0.414-1.029)	126/266	22/62	N/A	N/A

Study Name	Characteristics & Inclusion Criteria				Outcomes							
					PFS in months		Hazard Ratios		AEs G3-5		Discontinuation due to AEs	
	Treatments Comparisons	Masking, Sites, Phase	Enrollment	Characteristics	Studied Drug	Comparator Group	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)	Studied Drug	Comparator Group	Studied Drug	Comparator Group
The GOIRC-AJFA FARM6PMFJM Trial	Cisplatin Plus Etoposide With or Without Bevacizumab	Italian, Multicenter, Randomized Study, Phase III	204	First-Line Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer	6.7	5.7	0.72 (0.54-0.97)	0.78 (0.58-1.06)	52/95	64/103	14.7%	6.8%
SALUTE Trial	bevacizumab VS placebo, with cisplatin or carboplatin plus etoposide	placebo-controlled, double-blind, randomized multicenter Phase II	102	Previously Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer	5.5	4.4	0.53 (0.32-0.86)	1.16 (0.66-2.04)	38/51	28/47%	6/52	4/50
NCT00527735	Ipilimumab (BMS-734016) in Combination With Paclitaxel/Carboplatin VS Paclitaxel/Carboplatin Alone	Randomized, Double Blind, Parallel, Three Arm Trial Phase II	334	Previously Untreated Subjects With Lung Cancer	5.2	3.9	N/A	0.75	19/42	13/44	N/A	N/A

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

○ Risk of Bias “traffic light” plot

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CASPIAN	+	+			+	+	
GOIRC-AIFA FARM6PMFJM	+	+			+	+	
IMpower133	+	+	+	+	+	+	
KEYNOTE-604	+	+	+	+	+	+	
NCT00527735	+	+	+	+	+	+	
NCT01450761	+	+	+	+	+	+	
SALUTE	+	+	+	+	+	+	

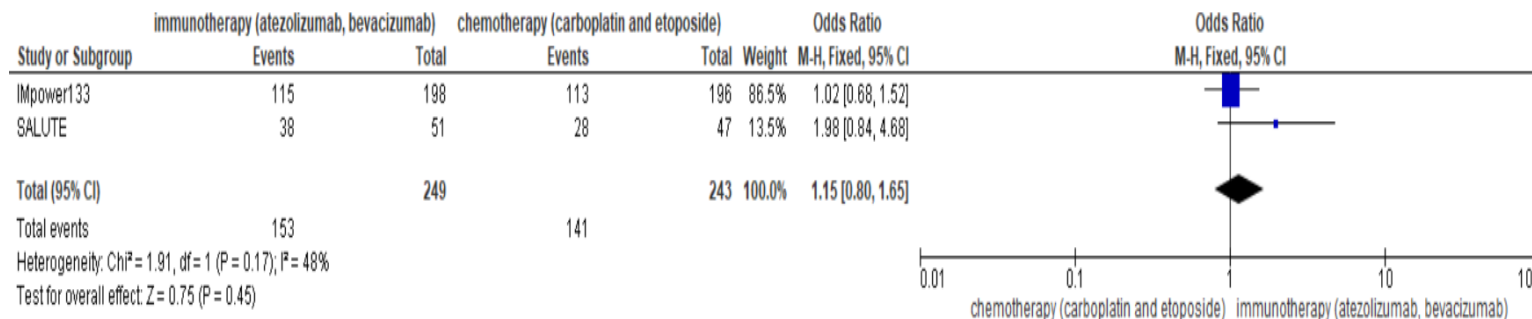


ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ο Μετα-ανάλυση

- Συγκρίσεις μεταξύ χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και ετοποσίδη) και ανοσοθεραπείας (atezolizumab, bevacizumab) σε δύο RCTs [IMpower133 και SALUTE] που αναφέρουν πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα ενδιαφέροντος (G3-G5 ΑΕ, Διακοπή αγωγής λόγω ΑΕ).

- Αξιολόγηση Ασφάλειας:



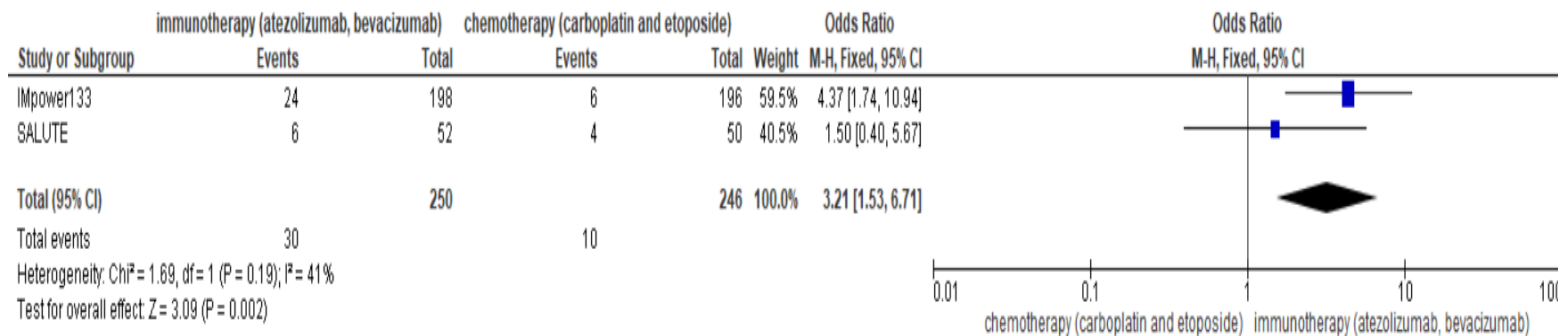
Forest plot of comparison chemotherapy vs immunotherapy, Outcome: G3-G5 Adverse Events

Τα αποτελέσματα ως προς τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (G3-G5 ΑΕs): OR=1,15 [95%, 0.80 – 1.65], 95% CI. Το επίπεδο ετερογένειας που παρατηρήθηκε μεταξύ των αποτελεσμάτων ήταν I² = 48% και αντιπροσωπεύει μέτριο επίπεδο ετερογένειας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

○ Μετα-ανάλυση

- Αξιολόγηση του βαθμού διακοπής θεραπείας λόγω ΑΕ:



Forest plot of comparison chemotherapy vs immunotherapy, Outcome: Discontinuations due to AEs

Τα αποτελέσματα ως προς τις προς τις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Discontinuations due to AEs): OR=3.21 [95%, 1.53-6.71]. Το επίπεδο ετερογένειας που παρατηρήθηκε μεταξύ των αποτελεσμάτων ήταν $I^2 = 41\%$ και δεν αντιπροσωπεύει στατιστικά σημαντικό επίπεδο ετερογένειας.

Οικονομική Αξιολόγηση-Ανάλυση Επίπτωσης στον Προϋπολογισμό (*Economic Evaluation – Budget impact analysis*)

• Εκτιμούμε ότι περίπου 308 ασθενείς αποτελούν τον τελικό πληθυσμό για την οικονομική αξιολόγηση.

• Χρονικός Ορίζοντας: 2 Έτη

• Atezolizumab

PFS=5,2 μήνες (Μελέτη Φάσης III, IMpower133). Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα του Tecentriq® είναι 840 mg /14 ημέρες ή 1.200 mg/21 ημέρες ή 1.680 mg/28 ημέρες.

Treatment cost: Atezolizumab (Tecentriq®840mg/vial (14ml) 1 vial x 14ml)				
Dosage	1680 mg/28 days or 840mg /14 days		Year 1	Year 2
			Cost per person	Cost per person
Unit Cost (ex- factory)				
TECENTRIQ C/S.SOL.IN 840MG/VIAL (14ML) 1 VIAL x 14ML	2293,05€			
Cost per mg	2,72€			
Cost per day	163,78€			
Treatment cost per month	4586,10 €			
*Treatment cycles of 30 days	5,2 Months		55.033,20 €	110.066,40 €
Drug cost	23847,72 €			
Budget Impact			16.950.225,60 €	

Economic Evaluation data for Tecentriq® 840mg/vial (14ml) 1 vial x 14ml.

Treatment cost: Atezolizumab (Tecentriq® 1200mg/vial (20ml) 1 vial x20ml)				
Dosage	1200 mg/21 days		Year 1	Year 2
			Cost per person	Cost per person
Unit Cost (ex- factory)				
Tecentriq® 1200mg/vial (20ml) 1 vial x20ml	3356,53 €			
Cost per mg	2,79 €			
Cost per day	159,83 €			
Treatment cost per month	3356,53 €			
*Treatment cycles of 30 days	5,2 Months		57.061,01 €	114.122,02 €
Drug cost	26.852,24 €			
Budget Impact			17.574.791,08 €	

Economic Evaluation data for Tecentriq® 1200mg/vial (20ml) 1 vial x20ml.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

○ Οικονομική Αξιολόγηση-Ανάλυση Επίπτωσης στον Προϋπολογισμό (Economic Evaluation – Budget impact analysis)

- Durvalumab

PFS=5,6 μήνες, όπως αναφέρεται στη Μελέτη Φάσης III, CASPIAN. Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα του Imfinzi® είναι 1.500 mg/21 ημέρες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από 1500 mg/28 ημέρες.

Treatment cost: Durvalumab(Imfinzi® c/s.sol.in 50mg/ml 1 vial x10 ml)					
Dosage	1.500 mg/21 days for 4 cycles, followed by 1500 mg/28 days			Year 1 Cost per person	Year 2 Cost per person
Unit Cost (ex- factory)					
IMFINZI C/S.SOL.IN 50MG/ML 1 vial x10ml	2134,44€				
Cost per mg	4,26€				
Cost per day	228,69€				
Treatment cost per month	6403,32€				
*Treatment cycles of 30 days	5,6 Months			83.243,16€	160083€
Drug cost	38.419,92 €				
Budget Impact				24.652.782 €	

Economic Evaluation data for Imfinzi® c/s.sol.in 50mg/ml 1 vial x10 ml.

- Δεν καταδείχτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη χημειοθεραπεία και στην ανοσοθεραπεία, ως προς το προφίλ ασφάλειας (AEs G3-G5).
- Με την ανοσοθεραπεία παρατηρήθηκαν περισσότερες αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών έναντι της χημειοθεραπείας.
- Τα αποτελέσματα της ανάλυσης χαρακτηρίζονται από επαρκή ποιότητα, καθώς τα αποτελέσματα της ανάλυσης κινδύνου μεροληψίας έδειξαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας για όλες τις συμπεριλαμβανόμενες κλινικές μελέτες.
- Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης περιλαμβάνουν τη συμμετοχή ενός μικρού αριθμού δοκιμών.



- Το υψηλότερο μηνιαίο κόστος θεραπείας παρατηρήθηκε με το durvalumab (Imfinzi®) και είναι ίσο με 6.403,32 €.
- Το durvalumab αποκάλυψε το υψηλότερο κόστος ανά ασθενή, ίσο με 160.083 €, για διάστημα 24 μηνών.
- Για τον εκτιμώμενο πληθυσμό στόχο, σε προκαθορισμένο χρονικό ορίζοντα δύο ετών, υψηλότερο κόστος θεραπείας παρατηρήθηκε με το durvalumab (Imfinzi®) και είναι ίσο με 24.652.782 €.



ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν:

- για περαιτέρω κλινική έρευνα πιο ειδικών πτυχών σχετικά με τα φάρμακα ανοσοθεραπείας, ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.
- ως εργαλεία των κλινικών ιατρών, ώστε να αναπτυχθούν ασφαλέστερες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.
- σχετικά με την αποζημίωση φαρμάκων ανοσοθεραπείας, ως θεραπείες πρώτης γραμμής για SCLC εκτεταμένου σταδίου, καθότι μια οικονομική σύγκριση μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Globocan. Lung Fact Sheet. Obs Glob do Câncer. 2020;419:1-2.
2. *Globocan. Europe: Globocan 2020 Summary Statistic.* ; 2021.
3. Cheng TYD CSBPYDNCRM. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):1653.
4. Siegel RL MKFHJA. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
5. *American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021.*; 2021.
6. Kourlaba G GIKESGPASK. Lung cancer patients' journey from first symptom to treatment: Results from a Greek registry. *Cancer Epidemiol.* 2019;60(7):193-200.
7. Alvarado-Luna G MED. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?—a review. ;5(1):26–38. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(1):26-38.
8. Gazdar AF, Bunn PA MJ. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(725). doi:<https://doi.org/10.1038/nrc.2017.87>.
9. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B N, K et al. Treatment of small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American college of chest physicians guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4106-4111. doi:[doi:doi.org/10.1200/jco.2015.63.7918](https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.7918).
10. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S FE, Al. E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013;24(suppl_6):99-105. doi:[doi:doi.org/10.1093/annonc/mdt178](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt178).
11. Senan S, Okamoto I, Lee G won, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(2):e84-e88. doi:10.1016/j.clcc.2019.12.006
12. Spigel DR SM. Rationale for chemotherapy, immunotherapy, and checkpoint blockade in SCLC: beyond traditional treatment approaches. 2013;8(5):587–98. h. *J Thorac Oncol.* 2013;8(5):587-598. doi:<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318286cf88>.
13. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J SD, Al. KL et. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. 2012;44:1104. *Nat Genet.* 2012;44(1104). doi:<https://doi.org/10.1038/ng.2396>. matio n.
14. Weiss GJ, Byron SA, Aldrich J, Sangal A, Barilla H KJ, Al. E. A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179170. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179170>.
15. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT RC. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. 2017;14:549. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(549). doi:<https://doi.org/10.1038/nrccli.nonc.2017.71>.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

16. Sayed R El, Blais N. Immunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2021;28(5):4093-4108. doi:10.3390/curroncol28050347
17. Remon J, Aldea M, Besse B, et al. Small cell lung cancer: a slightly less orphan disease after immunotherapy. *Ann Oncol.* Published online 2021. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.025
18. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, Calvo E A, PA, Atmaca A et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(5):853. doi:https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.001.
19. Calles A, Aguado G, Sandoval C, Álvarez R. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(8):961-976. doi:10.1007/s12094-018-02011-9
20. Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim DW, Morosky A, Saraf S et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3823–9. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5069.
21. CHMP. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ-Atezolizumab.
22. CHMP. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ-Durvalumab.
23. Tanno S, Ohsaki Y, Nakanishi K et al. Human small cell lung cancer cells express functional VEGFreceptors, VEGFR-2 and VEGFR-3. *Lung Cancer.* 2004;46:11-19.
24. South, San Francisco, CA G. Bevacizumab (Avastin) Package Insert.; 2009.
25. Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al. Italian, multicenter, phase III, randomized study of cisplatin plus etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive-disease small-cell lung cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1281-1287. doi:10.1200/JCO.2016.69.4844
26. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care.* 2020;36(3):187-190. doi:10.1017/S0266462320000215
27. Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®—10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. *Value Heal.* 2017;20(2):244-250. doi:10.1016/j.jval.2016.12.010
28. 2768/B/11.07.2018 – Έγκριση εσωτερικού κανονισμού λειτουργίας HTA | SFEE.
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
30. Schardt, C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., & Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7(16). doi:doi: http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-7-1



31. PubMed.
32. Search | Cochrane Library.
33. Home - ClinicalTrials.gov.
34. EudraCT Public website - Home page.
35. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - Κλινικές μελέτες.
36. Strings Attached: CADTH's Database Search Filters | CADTH.
37. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial | Cochrane Training.
38. Liu S V, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021;39:619-630. doi:10.1200/JCO.20
39. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: Results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2215-2222. doi:10.1200/JCO.2010.29.3423
40. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010;1(2):97-111. doi:10.1002/jrsm.12
41. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Heal*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291
42. WHO. GLOBOCAN 2020 estimated number of new cases Greece. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=
43. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence.
44. Pinakas_Anathewrimenwn_Timwn_Farmakwn_Dekemvriou_2022 (1).
45. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3740-3748. doi:10.1200/JCO.2016.67.6601
46. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2013;24(1):75-83. doi:10.1093/annonc/mds213
47. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. *Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study*. Vol 38.; 2020. <https://doi.org/10.>
48. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
49. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7(2). doi:10.1016/j.esmoop.2022.100408

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

○ Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά :

- Την Κα Χαρά Κανή, επιβλέπουσα της παρούσας εργασίας. Χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση της, η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη. Της οφείλω ένα βαθύ ευχαριστώ για τις υποδείξεις, τις συμβουλές καθώς και για τη γνώση που τόσο απλόχερα μου έχει προσφέρει.
- Τον Καθηγητή Κο Κωνσταντίνο Συρίγο, για την καθοδήγηση που μου προσέφερε και τον πολύτιμο χρόνο που μου διέθεσε. Παράλληλα, ως Διευθυντή του ΠΜΣ, για την οργάνωση ενός καινοτόμου, πλήρους και εξαιρετικά ενδιαφέροντος προγράμματος.
- Τον Κο Κυριάκο Σουλιώτη, για την άριστη συνεργασία που είχαμε.
- Την οικογένεια μου, η οποία είναι πάντα δίπλα μου, αρωγός σε κάθε μου προσπάθεια.



Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!

