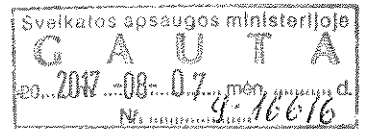


J. Tomasiūnas
2017 08 01



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-08-01 Nr. 1118/AR -
I Nr. 2084

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

PORTRAZZA (necitumumabas) - 16 mg/ml (800 mg/50 ml) koncentratas infuziniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Gydymas Portrazza kartu su gemcitabino ir cisplatinos chemoterapija yra skiriamas suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių, kuriose yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl., *epidermal growth factor receptor* [EGFR]) raiška, plaučių vėžys, kuriems pirmiau nebuvo skirta chemoterapija šiai būklei gydyti.

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

Plaučių vėžys (C34).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas-L01XC22.

Veikimo mechanizmas

Necitumumabas yra rekombinacinis žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, kuris su dideliu giminingumu ir specifiškumu prisijungia prie žmogaus epidermio augimo faktoriaus 1-ojo tipo receptoriaus (angl., *epidermal growth factor receptor* [EGFR]) ir blokuoja ligando prisijungimo vietą, neleisdamas visiems žinomiems ligandams aktyvinti šį receptorių, bei slopina atitinkamas biologines pasekmes *in vitro*. EGFR aktyvinimas yra susijęs su piktybinių navikų progresavimu, angiogenezės sužadinimu bei apoptozės ar ląstelės žūties slopinimu. Be to, necitumumabas sužadina EAFR internalizaciją bei suirimą *in vitro*.

Dozavimas

Gydymas Portrazza kartu su gemcitabinu ir chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, yra skiriamas iki 6 gydymo ciklų, vėliau pacientams, kurių liga neprogresuoja, vartojamas vienas Portrazza preparatas iki tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Rekomenduojama Portrazza dozė yra 800 mg (pastovi dozė), kurią reikia suleisti į veną infuzijos būdu per 60 minučių 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną. Jeigu reikalingas mažesnis infuzijos greitis, infuzija turi trukti ne ilgiau kaip 2 valandas.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3.

Necitumumabas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas - L01XC22), su nauju veikimo mechanizmu skirta nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **SQUIRE (2015).** Thatcher N et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 763–74.

- RECK (2016). Reck M et al. Necitumumab plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Stage IV EGFR-Expressing Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: German Subgroup Data from an Open-Label, Randomized Controlled Phase 3 Study (SQUIRE). *Oncol Res Treat* 2016;39:539–5

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SQUIRE (2015)	1	0		0			1	2
RECK (2016)	1	0		0			1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateiktas atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris dviejų grupių kontroliuojamas 3 fazės tyrimas bei to paties tyrimo Vokietijos pogrupio pacientų su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) raiška vertinimas.

[3 fazės tyrimą buvo įtraukti 1093 pacientai, kuriems diagnozuotas IV stadijos plokščiųjų ląstelių nesmulkiaūstelinis plaučių vėžys, jie anksčiau nebuvo gydyti priešvėžiniais vaistiniais preparatais nuo metastazavusios ligos. Tiriamieji buvo 18 metų ar vyresni, jų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0-2.

982 pacientams iš 1093 audinių mėginiai buvo ištirti dėl epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) raiškos. Didelė EGFR raiška buvo nustatyta 374 pacientams (38%). 608 pacientams (62%) nustatyta maža EGFR raiška.

Pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes. Tiriamajai grupei (n=545, 462 pacientai su EGFR+) buvo skirtas gydymas 800 mg necitumumabo kartu su chemoterapija (1250 mg/m² gemcitabino ir 75 mg/m²). Chemoterapijos skirta iki daugiausiai šešių 3 savaitių trukmės ciklų. Necitumumabas buvo skiriamas 1 ir 8 dienomis kaip ir gemcitabinas. Necitumumabo infuzija atlikta prieš gemcitabino infuziją. Kontrolinės grupės pacientams (n=548, 473 pacientai su EGFR+) skirtas gydymas chemoterapija: 1250 mg/m² gemcitabino ir 75 mg/m² cisplatinos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas. Vertinant visų 1093 pacientų duomenis, bendro išgyvenamumo necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupėje trukmė – 11,5 mėn. (95% PI 10,4; 12,6), gemcitabino+cisplatinos grupėje - 9,9 mėn. (95% PI 8,9; 11,1), santykinė rizika 0,84; 95% PI 0,74-0,96; p=0,01. Išgyvenamumas pridėjus gydymą necitumumabu prailginamas 1,6 mėn. Vertinant pacientų, kuriems buvo nustatyta EGFR raiška, rezultatus (374 pacientai (38%)), buvo nustatyta, kad bendrasis išgyvenamumas buvo daugiau prailginamas (santykinė rizika 0,75; 95% PI 0,60–0,94), negu vertinant pacientus, kuriems nenustatyta EGFR raiška (santykinė rizika 0,90; 95% PI 0,75–1,07). Vis dėlto, vertindami bendro išgyvenamumo santykinę riziką (angl. HR) tų pacientų, kuriems buvo nustatyta EGFR raiška ir tų, kuriems nebuvo nustatyta EGFR raiška, statistiškai reikšmingo bendro išgyvenamumo pailgėjimo skirtumo tarp grupių nėra.

Antrinė vertinamosios baigtys: išgyvenamumas ligai neprogresuojant, objektyvaus atsako dažnis, laikas iki nesėkmingo gydymo.

Vertinant visų 1093 pacientų duomenis, išgyvenamumo ligai neprogresuojant trukmė necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupėje - 5,7 mėn. (95% PI 5,6; 6,0) ir gemcitabino+cisplatinos grupėje - 5,5 mėn. (95% PI 4,8; 5,6), santykinė rizika 0,85; 95% PI 0,74-0,98; $p=0,020$. Vertinant pacientų, kuriems buvo nustatyta EGFR raiška, rezultatus (374 pacientai (38%), išgyvenamumo ligai neprogresuojant trukmė nebuvo statistiškai reikšmingai ilgesnė nei tų pacientų kuriems nenustatyta EGFR raiška.

Objektyvaus atsako dažnis necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupėje - 31% pacientų (95% PI 27-35) ir gemcitabino+cisplatinos grupėje - 29% pacientų (95% PI 25-33), $p=0,40$.

Laikas iki nesėkmingo gydymo necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupėje - 4,3 mėn. (95% PI 4,2; 4,8) ir gemcitabino+cisplatinos grupėje - 3,6 mėn. (95% PI 3,3; 4,1), santykinė rizika 0,84; 95% PI 0,75-0,95; $p=0,006$.

Statistiškai patikimų skirtumų tarp grupių nestebėta vertinant sveikatos būklę EQ-5D VAS.

RECK (2016). Atlikus bendrą visų tyrimo centrų pacientų SQUIRE (2015) klinikinio tyrimo analizę, atskirai buvo atlikta Vokietijos pacientų pogrupio, kuriems nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus raiška, analizė. Į analizę buvo įtraukti 96 pacientai. Iš 96 pacientų, 42 pacientai buvo paskirti į necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupę, o 54 pacientai - į gemcitabino+cisplatinos grupę.

Necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupėje bendrasis išgyvenamumas - 12,4 mėnesio, gemcitabino+cisplatinos grupėje - 8,4 mėnesiai. Įvertinus 96 Vokietijos pogrupio pacientus, kuriems nustatyta EGFR raiška, rasta, kad gydymas su necitumumabu bendrąjį išgyvenamumą prailgina 4,0 mėnesiais. Skiriant gydymą necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos deriniu, 41% sumažinama mirties rizika (santykinė rizika 0,59; 95% PI 0,37-0,94, $p=0,026$) ir 44% sumažinamas ligos progresavimas (santykinė rizika 0,56; 95% PI 0,33-0,95, $p=0,029$).

Išgyvenamumas ligai neprogresuojant skiriant gydymą necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos deriniu - 6,2 mėnesiai, skiriant gemcitabino+cisplatinos derinį - 4,2 mėnesiai. Objektyvaus atsako dažnis necitumumabo+gemcitabino+cisplatinos grupėje buvo pasiektas 38,1% pacientų ir skiriant gemcitabino+cisplatiną - 22,2% pacientų.

Komentaras: Pogrupio analizė atlikta ad hoc. Lygintos grupės - tiriamoji ir kontrolinė - buvo nevienalytės. Kontrolinėje grupėje buvo daugiau pacientų, kurių būklė pagal ECOG buvo 2 balai, kurie turėjo daugiau metastazių. Dėl šių priežasčių šios analizės rezultatais visiškai pasikliauti negalima, todėl nustatant terapinę naudą į juos neatsižvelgta.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniausiai ir buvo bet kurio sunkumo laipsnio, įskaitant 3 ir daugiau, buvo odos reakcijos, venų tromboembolijos reiškiniai ir laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai (hipomagnezemia ir hipokalcemija, koreguojant rodmenį pagal albumino koncentraciją).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 sunkumo laipsnio), kurios necitumumabu gydytiems pacientams pasireiškė dažniausiai, buvo odos reakcijos (6,3%) ir venų tromboembolijos reiškiniai (5%).

Nustatyta, kad necitumumabo grupėje buvo statistiškai patikimai daugiau sunkių (≥ 3 laipsnio) nepageidaujamų reiškinių, venų tromboembolijos reiškinių, konjunktyvito ir odos reakcijų.

Taip pat nustatyta, kad necitumumabo žala buvo didesnė pacientams, kurių ECOG buvo tarp 0 ir 1.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7 ■ (-1)
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrūpis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

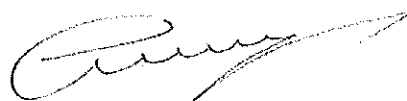
Terapinė vertė balais – 10 (4+7-1)

Necitumumabas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas - L01XC22), su nauju veikimo mechanizmu skirta plaučių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Necitumumabas kartu su gemcitabino ir cisplatinos chemoterapija yra skirtas suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių, kuriose yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl., *epidermal growth factor receptor* [EGFR]) raiška, plaučių vėžys, kuriems dar nebuvo skirta chemoterapija šiai būklei gydyti.

Klinikinio tyrimo SQUIRE duomenimis, necitumumabas, skirtas kartu su gemcitabinu ir cisplatina, pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu plokščiųjų nesmulkiųjų, EGFR išreiškiančių ląstelių plaučių vėžiu, bendrąjį išgyvenamumą pailgino 1,6 mėn. (p=0,01). Tačiau pacientai, kuriems buvo skirtas necitumumabas, statistiškai patikimai dažniau patyrė sunkių (≥3 laipsnio) nepageidaujamų reiškinių, venų tromboembolijos reiškinių, konjunktyvito ir odos reakcijų.

Viršinininkas



Gintautas Barcys