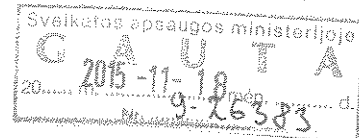


L. Lisicaitė, E. Rogalavici, D. Prodevasait
2015-11-18



ŠIU 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

2015-11-10 Nr. *U18/PA-*
I Nr. *380*

**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

LYNPARZA (olaparibas) 50 mg kietosios kapsulės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Lynparza skirtas suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautriu recidyvavusiu BRCA mutavusiu (germinacinių ir/ar somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms po chemoterapijos, kurios pagrindinis komponentas platina, yra pasireiškusi visiška arba dalinė reakcija į gydymą, **palaikomajai monoterapijai**.

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

Kiaušidžių piktybiniai navikai **C56**

Kiaušintakių piktybiniai navikai **C57**

1.4. Siūlomi apribojimai

- Nustatytas recidyvavęs didelio laipsnio serozinis epitelinis kiaušidžių ir/ar kiaušintakių vėžys;
- Po chemoterapijos, kurios pagrindą sudaro pagrindinis komponentas platina, yra pasireiškusi visiška arba dalinė reakcija į gydymą;

- Patvirtinta jautrumo krūties vėžiui geno (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) mutacija (germinacinių arba navikinių ląstelių).

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio- L01XX46.

Veikimo mechanizmas

Lynparza stipriai slopina žmogaus fermentus – poli (ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3). Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas slopina atrinktų navikinių ląstelių linijų augimą *in vitro* bei navikų augimą *in vivo*, veikdamas vienas arba kartu su iširta chemoterapija. PARP yra būtinos veiksmingai vienos DNR grandinės pažeidimų reparacijai. Kad vyktų reparacija, po chromatinio modifikavimosi PARP turi modifikuoti pačios save, disocijuoti nuo DNR ir taip palengvinti prieigą bazių išpjovimo ir reparacijos (angl. *base excision repair*, toliau – BER) fermentams. Olaparibas, prisijungęs prie su DNR susijusios PARP aktyviojo centro, neleidžia PARP disocijuoti ir pritvirtina jas prie DNR, todėl blokuoja reparaciją. Tuomet besidalijančios ląstelės replikacijos šakutei pasiekus prie DNR prisijungusią PARP, atsiranda dvigubos DNR grandinės nutrūkimų (angl. *double strand breaks*, toliau – DSB). Sveikose ląstelėse šie dvigubos DNR grandinės nutrūkimai veiksmingai pataisomi vykstant homologinei rekombinacinei reparacijai (angl. *homologous recombination repair*, toliau – HRR), kuriai būtina BRCA 1 ir 2 genų veikla. Jeigu BRCA 1 arba 2 genas nefunkcionuoja, tai DNR DSB reparacija HRR būdu vykti negali. Jo vietoje aktyvinami kiti reparacijos būdai, linkę klaidoms, pvz., nehomologinio galo prijungimas (angl. *non homologous end joining*, toliau – NHEJ), todėl genomas pasidaro nestabilus. Po daugelio replikacijos ciklų genomo nestabilumas gali pasiekti su ląstelės gyvavimu nesuderinamą lygį ir sukelti piktybinių ląstelių žuvimą, kadangi jose DNR pažeidimų būna daugiau negu sveikose.

Dozavimas

Prieš skiriant Lynparza reikia įsitikinti, kad yra jautrumo krūties vėžiui geno (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) mutacija (germinacinių arba navikinių ląstelių). Pacienčių, sergančių navikais su somatinėmis BRCA mutacijomis, gydymo duomenų yra nedaug. Rekomenduojama Lynparza dozė yra po 400 mg (aštuonias kapsules) 2 kartus per parą (paros dozė – 800 mg).

Vartoti Lynparza reikia pradėti praėjus ne daugiau kaip 8 savaitėms po paskutinės chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatų, kurso dozės. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti. Lynparza vartojimo pakartotiniam gydymui po atkryčio duomenų nėra.

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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Olaparibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiam pilvaplėvės vėžiui gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Pateiktose publikacijose aprašomas tas pats tyrimas Nr. 00019:

- 1) **Ledermann1.** Ledermann J et al. *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer.* *N Engl J Med.* 2012; 366(15): 1382-1392.
- 2) **Ledermann2.** Ledermann J et al. *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial.* *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Epub 2014 May 3.
- 3) **Matulonis.** Matulonis UA et al. *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy.* Presented at: 2015 Society of Gynecologic Oncology's Annual Meeting on Women's Cancer; March 28-31, 2015; Chicago, IL. Abstract 13.

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**		
1. Ledermann 2012	1	1		1			1	4
2. Ledermann 2014	1	1		1			1	4
3. Matulonis	Konferencijų tezės nevertinamos							

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateiktos trys to paties klinikinio tyrimo publikacijos:

- Ledermann 2012:

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 2 fazės tyrimas, kurio metu olaparibo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo, gydant pacientes, sergančias platinos preparatams jautriu recidyvavusiu ar didelio laipsnio seroziniu kiaušidžių vėžiu, kurios gavo 2 ar daugiau gydymo kursų platinos preparatais ir kurioms po paskutinio gydymo pasiektas dalinis ar visiškas atsakas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (*progression free survival - PFS*). Antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Pacientės randomizuotos į dvi grupes: olaparibo 400 mg x 2k.d. (OLP; n=136) ir placebo (P; n=129). OLP grupėje PFS buvo statistiškai patikimai ilgesnis nei placebo: 8,4 mėn. vs 4,8 mėn.; progresijos ar mirties rizikos santykis 0,35; 95 % PI 0,25-0,49; p<0,001. Tyrimo eigoje, atsako į gydymą dažnis olaparibo ir placebo grupėse reikšmingai nesiskyrė. Olaparibas neturėjo reikšmingos įtakos bendram išgyvenamumui ar su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

- Ledermann 2014

Antras tarpinis aukščiau aprašyto klinikinio tyrimo rezultatų įvertinimas. Buvo siekiama įvertinti olaparibo terapinį poveikį skirtingiems pagal BRCA geno mutaciją pacienčių pogrupiams: turinčioms BRCA geno mutaciją BRCA(+) ir neturinčioms (laukinis tipas, BRCA(-)). Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be progresijos (PFS) buvo reikšmingai ilgesnis olaparibo grupėje. Moterims, turėjusioms BRCA mutaciją (BRCA+) PFS buvo 6,9 mėn ilgesnis lyginant su placebo (11,2 mėn. vs 4,3 mėn.; rizikos santykis (HR)=0,18, p<0,0001). Moterims, neturėjusioms BRCA mutacijos PFS prailgėjo 1,9 mėn (7,4 mėn. vs 5,5 mėn.; HR=0,54, p=0,0075) palyginus su placebo. Laikas iki pirmo paskesnio gydymo arba mirties (*time-to-first-subsequent treatment or death, TFST*) buvo ilgesnis olaparibo grupėje lyginant su placebo: BRCA(+) 15,6 mėn. vs 6,2 mėn (p<0,0001); BRCA(-) 12,9 mėn. vs 6,9 mėn. (p<0,0001). Olaparibas įtakos bendram išgyvenamumui neturėjo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Ledermann 2012:

Olaparibo grupėje nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 10% didesnis nei placebo. Olaparibo ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė: pykinimas (68% ir 35%), nuovargis (49% ir 38%), vėmimas (32% ir 14%) ir anemija (17% ir 5%). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 ar 2 laipsnio.

- Ledermann 2014:

Dažniausios nepageidaujamos 3 ir sunkesnio lygio reakcijos olaparibo ir placebo grupėse atitinkamai buvo nuovargis (7% ir 3%), anemija (5% ir <1%). Sunkios nepageidaujamos reakcijos olaparibo grupėje pasireiškė 18% palyginus su 9% placebo grupėje. Olaparibo grupėje dažniau negu placebo grupėje reikėjo gydymą stabdyti (36% ir 16%) ar sumažinti dozę (42% ir 22%).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda		Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui		3 ■
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda		6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui		7 □

Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*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 pogrupis – 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.).

1. Išvada

Terapinė vertė: 7 balai

Olaparibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiam pilvaplėvės vėžiui gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Vaisto terapinei naudai nustatyti pateikti vieno II fazės klinikinio tyrimo, kuriame olaparibas buvo lygintas su placebo, duomenys. Remiantis pateiktais klinikinio tyrimo duomenimis, palaikomoji terapija olaparibu statistiškai patikimai pailgino laiką iki ligos progresijos 3,6 mėn. lyginant su placebo. BRCA+ kiaušidžių vėžiu sirgusioms pacientėms PFS skirtumas buvo 6,9 mėn. Olaparibas statistiškai reikšmingo poveikio bendram išgyvenamumui ar gyvenimo kokybei neturėjo.

Viršininkas



Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvkt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvkt.lt