



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2016-05-19

Nr. (118) 2016-3911

I

Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SARAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**AKYNZEO** (netupitantas ir palonosetrono hidrochloridas), 300 mg/0,5 mg kietosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

*Akynzeo* skirtas suaugusiesiems:

- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai emetogeniška vėžio chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, profilaktikai;
- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)  
Onkologinės ir onkohematologinės ligos (C00-C96).

1.4. Siūlomi apribojimai

Jei gydant didžiausiomis ondansetrono dozėmis nenuslopinamas vėmimas arba jei šis vaistas sukelia nepageidaujamą reakciją.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antiemetikai ir pykinimą slopinantys preparatai, serotonino (5-HT<sub>3</sub>) antagonistai; ATC kodas – A04AA55.

### Veikimo mechanizmas

Palonosetronas yra 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas, kuriam būdingas stiprus afinitetas jungiantis prie šių receptorių ir menkas afinitetas arba jo visai nėra kitiems receptoriams. Chemoterapinės medžiagos, stimuliuodamos serotonino išsiskyrimą iš plonosios žarnos enterochromafilinių ląstelių, sukelia pykinimą ir vėmimą. Tuomet serotoninas aktyvina 5-HT<sub>3</sub> receptorius, esančius ant klajoklio nervo aferentinių skaidulų, ir sukelia vėmimo refleksą.

Netupitantas yra selektyvus žmogaus substancijos P ir (arba) neurokinino 1 (NK1) receptorių antagonistas.

Vėlesnis vėmimas yra susijęs su tachikininų šeimos neurokinino 1 (NK1) receptorių (gausiai pasiskirsčiusiais centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje) aktyvacija dalyvaujant substancijai P. *In vitro* ir *in vivo* tyrimais nustatyta, kad netupitantas slopina substancijos P sukeltą atsaką.

### Dozavimas

#### Suaugusiesiems

Vieną 300 mg/0,5 mg kapsulę reikia išgerti likus maždaug vienai valandai iki kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžios.

Rekomenduojamą geriamojo deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 %, vartojant ją kartu su *Akynzeo*.

## 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 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. *Akynzeo* yra pirmas vaistinis preparatas, sudėtyje turintis neurokinino-1 ir 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistų derinį (netupitantas + palonosetronas). Šiuo metu kompensuojami trys 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistų preparatai – granisetronas, ondansetronas ir palonosetronas bei vienas neurokinino-1 receptorių antagonistas aprepitantas (skiriamas derinyje su ondansetronu), todėl *Akynzeo* yra naujas preparatas, kurio veikliosios medžiagos priklauso jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Aapro M et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-*

induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1328–1333.

- Hesketh PJ et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25:1340–1346.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
Aapro	1				1		3
Hesketh	1				1	1	3

\* Arsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu.

\*\* Arsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Aapro et al. (2014)

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, 3 fazės, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas, lyginantis vienkartinės geriamosios netupitanto ir palonosetrono derinio dozės (NEPA) ir palonosetrono vienkartinės geriamosios dozės efektyvumą ir saugumą pacientams, kuriems atliekamas pirmas vidutiniškai emetogeniškos antraciklino-ciklofosfamido chemoterapijos ciklas. Pacientai buvo randomizuoti į 2 grupes: netupitanto+palonosetrono (NEPA, n=724) ir palonosetrono (PALO, n=725). Visi pacientai papildomai gavo vienkartinę geriamąją deksametazono dozę. Iš viso 714 pacientų (99,9 %) buvo gydomi ciklofosfamidu. Visi pacientai papildomai buvo gydomi doksorubicinu (68,0 %) arba epirubicinu (32,0 %). Abiejose grupėse daugiausia dalyvavo moterys, sergančios krūties vėžiu: NEPA 97,7% ir PALO 97,2%. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiško atsako (*complete response*) dažnis, apibrėžtas kaip vėmimo epizodų ir papildomų antiemetinių vaistų poreikio nebuvimas vėlyvosios fazės metu – praėjus 25 valandoms po chemoterapijos pradžios iki 120 valandos. Vėlyvojoje fazėje visiško atsako dažnis buvo statistiškai patikimai didesnis NEPA grupėje lyginant su PALO: 76,9% vs 69,5%, p=0,001. Pagal antrines vertinamąsias baigtis, visiško atsako dažnis ūminėje ir bendroje fazėje taip pat buvo geresnis NEPA grupėje: 88,4% vs 85%, p=0,047 ir 74,3% vs 66,6%, p=0,001. NEPA grupėje visų fazių metu vėmimas nebuvo statistiškai patikimai dažniau nei PALO: ūminėje 90,9% vs 87,3%, p=0,025; vėlyvoje 81,8% vs 75,6%, p=0,004; bendroje 79,8% vs 72,1%, p < 0,001. Reikšmingo pykinimo nepatyrė statistiškai patikimai didesnė pacientų dalis NEPA grupėje vėlyvoje ir bendroje fazėje, lyginant su PALO: vėlyvoje 75,9% vs 71,3%, p=0,014 ir bendroje 74,6% vs 69,1%, p=0,02. Reikšmingo pykinimo dažnio skirtumo tarp NEPA ir PALO grupių ūminėje fazėje nebuvo.

- Hesketh et al. (2014)

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, 2 fazės klinikinis tyrimas lyginantis skirtingas geriamojo netupitanto ir geriamojo palonosetrono derinio vienkartinių dozių efektyvumą ir saugumą su geriamojo palonosetrono (0,5 mg) vienkartinė doze skiriant vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo taikoma labai emetogeniška chemoterapija cisplatinos preparatais. 694 pacientai buvo

randomizuoti į 4 grupes: netupitanto 100mg + palonosetrono 0,5mg (NEPA<sub>100</sub>; n=135), netupitanto 200mg + palonosetrono 0,5mg (NEPA<sub>200</sub>; n=137) ir netupitanto 300mg + palonosetrono 0,5mg (NEPA<sub>300</sub>; n=135) ir vien tik palonosetrono PALO (n=136). Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, dar negavę chemoterapijos, turintys histologiniais ar citologiniais tyrimais patvirtintus piktybinius navikus, kuriems numatyta chemoterapija cisplatina (>50 mg/m<sup>2</sup>), monoterapija ar derinyje su kitais chemoterapiniais preparatais. Visi pacientai taip pat gavo geriamojo deksametazono 1-4 dienomis. Tyrimo tikslas buvo nustatyti optimalią netupitanto dozę derinant su palonosetronu. Vertinimas buvo atliekamas pacientams pildant dienynus kiekvieną dieną nuo chemoterapijos cisplatina pradžios iki paskutinės chemoterapijos dienos (0-120h, viso 6 dienos). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiško atsako dažnis (*complete response*), apibrėžtas kaip vėmimo epizodų ir papildomų antiemetinių vaistų poreikio nebuvimas bendrojoje fazėje- per 120 h nuo labai emetogeniškos chemoterapijos pradžios. Antrinės vertinamosios baigtys buvo visiško atsako dažnis bei vėmimo ir reikšmingo pykinimo nebuvimas ūminėje (0-24h nuo gydymo cisplatina pradžios) ir vėlyvojoje fazėje (25-120h nuo gydymo cisplatina pradžios). Netupitanto ir palonosetrono derinio veiksmingumas buvo vertinamas 135 pacientams, kurie vartojo vienkartinę geriamąją dozę 300 mg netupitanto ir 0,5 mg palonosetrono (NEPA<sub>300</sub>) ir 136 pacientams, kurie vartojo tik geriamąją 0,5 mg palonosetrono dozę (PALO). Lyginant NEPA<sub>300</sub> ir PALO grupes, bendroje fazėje visiško atsako dažnis buvo 89,6% vs 76,5%; p=0,004. Didesnis NEPA<sub>300</sub> efektyvumas lyginant su PALO buvo stebėtas tiek ūminės (98,5% vs 89,7%; p=0,007), tiek ir vėlyvosios stadijų metu (90,4% vs 80,1%; p=0,018). Visose trijose NEPA grupėse visiško atsako dažnis bendroje ir vėlyvojoje fazėje buvo statistiškai patikimai didesnis nei PALO, ūminėje fazėje šis dažnis statistiškai patikimai skyrėsi tik NEPA<sub>300</sub> grupėje. Remiantis pagrindinės vertinamosios baigties-visiško atsako dažnio-rezultatais, NEPA<sub>100</sub> yra mažiausia efektyvi dozė, tačiau pagal antrines vertinamasias baigtis daugiau terapinės vertės turi NEPA<sub>300</sub>. Visų fazių metu statistiškai patikimai didesnei pacientų daliai vėmimas nepasireiškė NEPA<sub>300</sub> grupėje lyginant su PALO: bendroje fazėje 91,1% vs 76,5%, p=0,001; ūminėje fazėje: 98,5% vs 89,7%, p=0,007; vėlyvojoje fazėje: 91,9% vs 80,1%, p=0,006. Reikšmingas pykinimas nepasireiškė statistiškai patikimai didesnei pacientų daliai NEPA<sub>300</sub> grupėje lyginant su PALO bendroje ir vėlyvojoje fazėje: bendroje 89,6% vs 79,4%, p=0,021; vėlyvojoje 90,4% vs 80,9%, p=0,004, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo ūminėje fazėje: 98,5% vs 93,4%, p=0,05.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- *Aapro et al. (2014)*

Nepageidaujamų reakcijų dažnis, sunkumas ir pobūdis abiejose tiriamųjų grupėse buvo panašus. Dauguma (85%) nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Iš 94 NEPA grupės pacientų, patyrusių sunkias nepageidaujamas reakcijas, 5 pacientams (0,7%) reakcijos buvo susijusios su netupitanto+palonosetrono derinio vartojimu. Dažniausios su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas ir vidurių užkietėjimas. Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių dalyvavimo tyrime nutraukimą NEPA grupėje nebuvo.

- *Hesketh et al. (2014)*

Nepageidaujamų reakcijų dažnis, sunkumas ir pobūdis visose tiriamųjų grupėse buvo panašus. Nebuvo pastebėta ryšio tarp netupitanto dozės ir nepageidaujamų reakcijų dažnio ar sunkumo. 95% nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasireiškiančios reakcijos buvo žagsulys, galvos skausmas, leukocitozė, kepenų fermentų padidėjimas ir virškinimo sutrikimas.

## 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 checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
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, pogrupiui***	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 sukeliamas 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.).

## 4. Išvada

Terapinė vertė: 9 balai

*Akynzeo* (netupitantas + palonosetronas) yra skirtas ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai ir vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai.

*Akynzeo* yra pirmas vaistinis preparatas, sudėtyje turintis neurokinino-1 ir 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistų derinį (netupitantas + palonosetronas). Šiuo metu kompensuojami trys 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistų preparatai – granisetronas, ondansetronas ir palonosetronas, bei vienas neurokinino-1 receptorių antagonistas – aprepitantas (skiriamas derinyje su ondansetronu), todėl *Akynzeo* yra naujas preparatas, kurio veikliosios medžiagos priklauso jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas.

Remiantis vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, *Akynzeo* statistiškai patikimai labiau nei palonosetronas sumažina pykinimą, vėmimą bei pagalbinių vėmimą slopinančio gydymo poreikį pacientams, gydomiems labai emetogeniška ar vidutiniškai emetogeniška chemoterapija. Tačiau trūksta duomenų lyginančių netupitanto+palonosetrono derinio efektyvumą su kito neurokinino-1 receptorių antagonistu (apretinanto) ir 5HT<sub>3</sub> receptorių antagonistu (ondansetrono ar granisetrono) deriniu. Pateikti duomenys leidžia teigti, kad *Akynzeo* suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau kompensuojamų preparatų terapine nauda.

Viršininko pavaduotojas,  
laikintai vykdamas viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas