

J. Janušaitis
2016-11-28

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G 2016-11-25 T A
20... m. ... mėn. ... d.
Nr. 9-24390



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2016-11-25 Nr. *(118)212-*
I Nr. *11819*

**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

AVASTIN (bevacizumabas) 25 mg/ml; 100 mg/4 ml; 400 mg/16 ml koncentratas infuziniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Bevacizumabo derinant su chemoterapija, kurios pagrindas - fluoropirimidino dariniai, skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma, gydyti.
- Bevacizumabo derinant su paklitakseliu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu, gydyti.
- Bevacizumabo derinant su kapecitabinu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto gydyti metastazavusiu krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, kuriems kiti chemoterapijos preparatai, įskaitant taksanus ir antraciklinus, laikomi netinkamais. Pacientams, kurie per pastaruosius 12 mėnesių vartojo pagalbinę taksanų ir antraciklinų darinių chemoterapiją, neturėtų būti skiriamas gydymas Avastin derinyje su kapecitabinu.
- Bevacizumabo kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos darinių, skiriama pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu, kai histologiškai daugiausia kitokių nei plokščių ląstelių, gydymui.
- Bevacizumabo derinant su erlotinibu skiriama pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščialąstelinio nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų, gydymui.
- Bevacizumabo derinant su interferonu alfa-2a skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusiu ir (arba) metastazavusiu inkstų ląstelių

vėžiu.

- Bevacizumabo derinyje su karboplatina ir paklitakseliu skiriama suaugusioms pacientėms pirmajam progresavusio (III B, III C ir IV stadijų pagal Tarptautinę ginekologų ir akušerių federacijos (FIGO) klasifikaciją) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui.
- Bevacizumabo derinyje su karboplatina ir gemcitabinu skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas pirmasis platinos preparatams jautraus epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio recidyvas ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriais arba į KEAF receptorius veikiančiais preparatais, gydyti.
- Bevacizumabo derinyje su paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais arba į KEAF receptorius veikiančiais preparatais, gydyti.
- Bevacizumabo derinyje su paklitakseliu ir cisplatina arba alternatyviai derinyje su paklitakseliu ir topotekanu, jeigu negalima vartoti platinos preparatų, skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma, gydyti.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)
Gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinoma (C18-C20).

1.4. Siūlomi apribojimai
Metastazavusio gaubtinės ar tiesiosios žarnos vėžio gydymui antra eile.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai ir imunomoduliuojantys preparatai, antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas - L01X C07.

Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), pagrindinio vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir tuo būdu sukliudo KEAF jungtis prie jo receptorių - Flt-1 (KEAFR-1) ir KDR (KEAFR-2), – esančių ant endotelio ląstelių paviršiaus. Neutralizuodamas KEAF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskuliarizacijos regresiją, normalizuoja likusį naviko kraujagyslių tinklą ir slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi, tuo pačiu slopina naviko augimą.

Dozavimas

Metastazavusi gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma (mGTK):

Rekomenduojama Avastin dozė infuzuoti į veną yra 5 mg/kg ar 10 mg/kg kūno svorio kartą kas 2 savaites, arba 7,5 mg/kg ar 15 mg/kg kūno svorio kartą kas 3 savaites. Rekomenduojama gydyti tol, kol pagrindinė liga pradeda progresuoti arba pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis.

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3 Bevacizumabas jau yra kompensuojamas pirmaeiliam metastazavusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui. Bevacizumabas antraeiliam metastazavusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui šiuo metu nekompensuojamas.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. E3200. Giantonio BJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44. PubMed PMID: 17442997.
2. ML18147. Bennouna J et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1. Epub 2012 Nov 16. PubMed PMID: 23168366.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. E3200	1						1	2
2. ML18147	1						1	2

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

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

1.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• E3200

Šio atviro randomizuoto III fazės klinikinio tyrimo metu buvo tirtas bevacizumabo efektyvumas ir saugumas bevacizumabo anksčiau nevartojusiems pacientams, sergantiems histologiškai patvirtintu pažengusiu ar metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu ir prieš tai gydytiems fuorpirimidino

ir irinotekano terapija. Pacientai prieš tai neturėjo būti gavę gydymo oksaliplatina ar bevacizumabu. Pacientai santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į 3 grupes: 1) FOLFOX4 (oksaliplatina+fluoruracilas+leukovorinas) ir bevacizumabas (n=286); 2) FOLFOX4 (n=291); 3) bevacizumabas (n=243). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (PFS – *progression free survival*), atsakas į gydymą ir toksiškumas.

Po 28 mėn. stebėjimo OS mediana FOLFOX4+bevacizumabo grupėje buvo 12,9 mėn. palyginus su 10,8 mėn. FOLFOX4 grupėje (mirties rizikos santykis 0,75; $p=0,0011$) ir 10,2 mėn. bevacizumabo grupėje. PFS mediana FOLFOX4+bevacizumabo grupėje buvo 7,3 mėn. palyginus su 4,7 mėn. FOLFOX4 grupėje (progresavimo rizikos santykis 0,61, $p<0,0001$) ir 2,7 mėn. bevacizumabo grupėje. FOLFOX4+bevacizumabo, FOLFOX4 (be bevacizumabo) ir bevacizumabo grupėje atsako dažnis atitinkamai buvo 22,7%, 8,6% ir 3,3% ($p<0,0001$ abiem atvejais).

- *ML18147*

Tai atviras randomizuotas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sirgę nerezekuotinu histologiškai patvirtintu storosios žarnos vėžiu, progresuojančiu apie 3 mėn. po pirmojo gydymo bevacizumabu su chemoterapija. Pacientai santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes II eilės gydymui su bevacizumabu arba be jo gauti: 1) bevacizumabas+chemoterapija (n=409) ir 2) chemoterapija (n=411). Papildomai buvo skiriama chemoterapija oksaliplatinos arba irinotekano pagrindu, pagal tai kokį gydymą pacientai buvo gavę prieš tai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS). Antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (PFS), atsako dažnis.

OS mediana bevacizumabo+chemoterapijos derinio grupėje buvo 11,2 mėn. palyginus su 9,8 mėn. chemoterapijos grupėje, rizikos santykis (HR - *hazard ratio* 0,81, $p=0,0062$). PFS mediana bevacizumabo+chemoterapijos grupėje buvo 5,7 mėn. palyginus su 4,1 mėn. chemoterapijos grupėje, HR 0,68, $p<0,0001$. Atsako dažnis bevacizumabo+chemoterapijos grupėje buvo 5% palyginus su 4% chemoterapijos grupėje.

1.3. Vaistinio preparato saugumas

- *E3200*

FOLFOX4+bevacizumabo grupėje dažniau nei FOLFOX4 grupėje pasireiškė 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, iš kurių dažniausios buvo neuropatija, hipertenzija, kraujavimas iš virškinamojo trakto ir vėmimas. Nepageidaujamų reakcijų dėl kurių buvo nutrauktas dalyvavimas tyrime dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

- *ML18147*

3-5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškusios bevacizumabo+chemoterapijos nei chemoterapijos grupėje buvo neutropenija (16% ir 13%), viduriavimas (10% ir 8%), išsekimas (6% ir 4%). 16% bevacizumabo+chemoterapijos grupėje ir 9% chemoterapijos grupėje nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų.

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 (-1) ^{&} ■
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 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.).

& Kadangi bevacizumabas sukėlė papildomų sunkių nepageidaujamų poveikių, 1 balas minusuojamas.

1. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

Bevacizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris neutralizuoja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus biologinį aktyvumą taip sukeldamas navikų vaskuliarizacijos regresiją ir slopindamas naviko augimą.

Remiantis vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, kolorektaliniu vėžiu sergantiems pacientams, prieš tai gydytiems fuoropirimidino ir irinotekano terapija, bevacizumabo skyrimas kartu su oksaliplatinos, fluoruracilo ir leukovorino deriniu pailgino bendrojo išgyvenamumo medianą 2,1 mėn. lyginant su oksaliplatinos, fluoruracilo ir leukovorino terapija, tačiau sukėlė daugiau sunkių 3-4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų.

Viršininkas



Gintautas Barcys