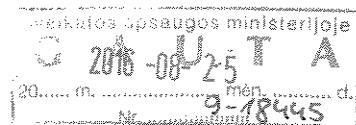


J. Tomasevič
2016-08-25



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



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

2016-08-25

Nr. V.18/VA-948

I

Nr.

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

COTELLIC (kobimetinibas) 20 mg plėvele dengtos tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Cotellic skirtas vartoti derinyje su vemurafenibu suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta nerezekuotina ar metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydyti.

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

Melanoma (C43).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nerezekuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešvėžiniai preparatai, ATC kodas – L01XE38.

Veikimo mechanizmas

Kobimetinibas yra grįžtamojo poveikio, selektyvus, alosterinis inhibitorius, kuris jungiasi prie

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

mitogeno aktyvintosios ekstraceliulinės signalų reguliuojamos kinazės (MEK) 1 ir MEK 2 ir tokiu būdu blokuoja mitogeno aktyvintosios baltymų kinazės (angl. *mitogen-activated protein kinases* – MAPK) signalų perdavimo mechanizmą bei slopina ekstraceliulinės signalų reguliuojamos kinazės (ERK) 1 ir ERK2 fosforilinimą. Tokiu būdu kobimetinibas slopina MEK1/2 signalų perdavimą ir blokuoja MAPK signalų perdavimo mechanizmo indukuotą ląstelių proliferaciją. Ikiklinikinių tyrimų modelių metu nustatyta, kad skiriant kobimetinibo ir vemurafenibo derinį melanomos ląstelėse kartu veikiama mutavę BRAF V600 baltymai bei MEK baltymai, o dviejų preparatų derinys per MEK1/2 slopina MAPK signalų perdavimo mechanizmo reaktyvavimąsi ir lemia stipresnį intraląstelių signalų bei naviko ląstelių proliferacijos slopinimą.

Dozavimas

Rekomenduojama Cotellic dozė yra 60 mg (3 tabletės po 20 mg) kartą per parą.

Cotellic vartojamas 28 dienų trukmės ciklais. Kiekvieną dozę sudaro trys 20 mg stiprumo tabletės (60 mg), kurias reikia vartoti kartą per parą 21 dieną paeiliui (gydymo laikotarpis nuo 1-osios iki 21-osios dienos); vėliau turi būti 7 dienų pertrauka (pertrauka nuo 22-osios iki 28-osios dienos). Kiekvieną kitą gydymo Cotellic ciklą reikia pradėti pasibaigus 7 dienų gydymo pertraukai.

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

2.3. Kobimetinibas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu melanomai, kuriai 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):

CoBrim. Larkin J et al. Combines vemurafenib and cobimetinib in BRAF – mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13; 371 (20):1867 – 76. doi: 10.1056/NEJMoal1408868.

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**	
1. CoBrim et al.	1			1	1	1	4

* Atsakymus taip pat vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Pateiktas randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti kobimetinibo ir vemurafenibo derinio saugumą bei veiksmingumą, lyginant su vemurafenibo ir placebo poveikiu anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatyta BRAF V600 mutacijai teigiama nerezekuotina vietiškai išplitusi (IIIc stadijos) arba metastazavusi (IV stadijos) melanoma. Į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1. 495 pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: kobimetinibo (60 mg per dieną 21 d. su 7 d. pertrauka) ir vemurafenibo (960 mg 2k./d.) derinio (n=247) ir vemurafenibo (960 mg 2k./d.) (n= 248). Iš visų tiriamųjų 58% buvo vyrai, amžiaus mediana 55 m., 60% pacientų nustatyta metastazavusi M1c stadijos melanoma.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (PFS – *progression free survival*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (OS - *overall survival*), objektyvaus atsako dažnis, saugumas. PFS mediana kobimetinibo + vemurafenibo grupėje buvo 9,9 mėn., lyginant su 6,2 mėn. vemurafenibo grupėje, rizikos santykis (HR – hazard ratio) 0,51; $p<0,001$. Objektyvaus atsako dažnis vaistų derinio grupėje buvo didesnis lyginant su vemurafenibo grupe, atitinkamai 68% vs 45%, $p<0,001$. Visiško atsako dažnis vaistų derinio grupėje pasireiškė 10% pacientų, vemurafenibo grupėje – 4% pacientų. 9 mėn. Rezultatai pogrupiuose buvo panašūs ir reikšmingai nesiskyrė.

Duomenų apie kobimetinibo ir vemurafenibo derinio vartojimą pacientams, kuriems liga progresavo nepaisant ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, yra nedaug. Tokiems pacientams šio vaistų derinio efektyvumas bus mažesnis. Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas BRAF inhibitoriumi, prieš paskiriant vartoti vemurafenibo + kobimetinibo vaistų derinio reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Gydymo eiliškumas po to, kai liga progresavo nepaisant gydymo BRAF inhibitoriumi, netirtas.

Galutinės OS analizės atliktos 2015 m. rugpjūčio 28 d. duomenimis, OS mediana kobimetinibo + vemurafenibo grupėje buvo 22,3 mėn. palyginus su 17,4 mėn. vemurafenibo grupėje; santykinė rizika (HR) 0,7, $p=0,005$. Didesnė kobimetinibo + vemurafenibo derinio vartojusių pacientų dalis pasiekė objektyvų atsaką lyginant su vemurafenibo grupe, atitinkamai 69,6% vs 50%, $p<0,0001$.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vemurafenibo + kobimetinibo derinio vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė retinopatija, virškinimo trakto sutrikimai, jautrumo šviesai reakcijos, padidėjusi aminorotransferazių, kreatino kinazių koncentracija kraujyje. Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo lygio. 3 ir didesnio sunkumo lygio nepageidaujamų reakcijų dažnis vemurafenibo + kobimetinibo grupėje buvo kiek didesnis lyginant su vemurafenibo grupe, atitinkamai 65% ir 59%. Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių gydymo nutraukimą, dažnis vaistų derinio ir vemurafenibo grupėse buvo panašus, atitinkamai 12% ir 13%. Kobimetinibas yra susijęs su didesne serozinės retinopatijos ir kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos sumažėjimo rizika.

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 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" 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: 11 balų

Kobimetinibas yra proteinkinazės MEK inhibitorius, skiriamas kartu su BRAF inhibitoriumi vemurafenibu, nerezekuotinai arba metastazavusiai melanomai su BRAF V600 mutacija, gydyti. Kobimetinibas – nauja beiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu melanomai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, kobimetinibo ir vemurafenibo derinys yra efektyvesnis už vemurafenibo monoterapiją gydant suaugusius pacientus, sergančius išplitusia BRAF(+) melanoma. Išgyvenamumo iki ligos progresijos mediana vemurafenibo ir kobimetinibo derinio vartojusių pacientų grupėje buvo 3,7 mėn. ilgesnė lyginant su vemurafenibo monoterapija. Vaistų derinys pailgino bendrąjį išgyvenamumą 4,9 mėn. lyginant su vienu vemurafenibu.

Remiantis Europos klinikinių onkologų asociacijos (ESMO) rekomendacijomis BRAF (+) melanomos gydymui pirmo pasirinkimo vaistai yra BRAF ir MEK inhibitorių derinys, tam kad būtų išvengta ar atitolinta naviko atsparumo gydymui galimybė.

Viršininkas



Gintautas Barcys