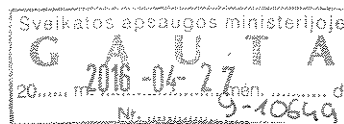


*Genb. V. Alenderson*

*2016-04-28*



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

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

*2016-04-28*

Nr. *(118)VR-051*

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

**ERBITUX** (cetuksimabas), 5 mg/ml 20ml, infuzinis tirpalas.

**1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos**

Erbix skiriamas gydyti pacientus, sergančius RAS laukinio tipo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų (kolorektaliniu) vėžiu su išreikštu epiderminio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR)

- kartu su irinotekano bazine chemoterapija;
- taikant pirmos eilės gydymą kartu su FOLFOX;
- kaip vienas preparatas pacientams, kuriems gydymas oksaliplatina ir irinotekanu buvo neveiksmingas ir kurie netoleruoja irinotekano.

Erbix skiriamas gydyti pacientus, sergančius galvos ir kaklo plokščialastelinio vėžiu

- kartu su radioterapija, lokaliai išplitusios ligos gydymui;
- kartu su chemoterapija platinos preparatais recidyvavusios ir (arba) metastazavusios ligos atvejais.

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

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybinis navikas (C18-C20).

#### 1.4. Siūdomi apribojimai

Cetuksimabas skiriamas gydyti metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams, kurių naviko audiniuose nustatytas laukinio tipo RAS.

*Komentaras: Pareiškėjo nurodyti apribojimai yra tokie pat kaip anksčiau vertintoje paraiškoje. Jie apima ir pirmaeilį, ir vėlesnį gydymą. Vaistinio preparato Erbitux kaštų efektyvumo analizę Pareiškėjas pateikia tokiai indikacijai: Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydymo cetuksimabu ne pirma eile. Todėl vaisto terapinė vertė nustatoma ne pirmaeiliam gydymui.*

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC06

#### Veikimo mechanizmas

Cetuksimabas yra chimerinis monokloninis IgG<sub>1</sub> antikūnas, specifiskai nukreiptas prieš epidermio augimo faktoriaus receptorius (EAFR).

EAFR signalo perdavimo keliai dalyvauja kontroliuojant ląstelių išlikimą, ląstelės ciklo vyksmą, angiogenezę, ląstelių migraciją ir ląstelių invaziją ar metastazavimą.

Cetuksimabas jungiasi prie EAFR; jo afinitetas maždaug 5-10 kartų didesnis, nei endogeninių ligandų.

Blokuodamas endogeninių EAFR ligandų prisijungimą, cetuksimabas slopina receptoriaus funkciją. Vėliau jis sukelia EAFR įsiurbimą į ląstelę, o tai gali slopinti EAFR (*down-regulation*). Be to, cetuksimabas nukreipia citotoksines imunines ląsteles prie EAFR turinčių auglio ląstelių (nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksiškumas, APLC).

Cetuksimabas nesijungia prie kitų receptorių, priklausančių HER šeimai.

Protoonkogeno RAS (žiurkių sarkomos) baltyminis produktas yra centrinis EAFR signalo perdavėjas. Navikuose, aktyvinat RAS per EAFR sąlygojama nuo EAFR priklausoma proliferacija, proangiogeninių faktorių išlikimas ir gamyba.

RAS yra viena iš dažniausiai aktyvuojamų onkogenų šeimų žmogaus vėžio atvejais. RAS genų mutacijos tam tikrose vietose-taikiniuose 2-ajame, 3-iajame ir 4-ajame egzonuose, nepriklausomai nuo EAFR perduodamo signalo, sąlygoja nuolatinį RAS baltymų aktyvumą.

#### Dozavimas

Prieš pirmąją infuziją pacientams turi būti skiriamas parengtinis gydymas (premedikacija) antihistamininiais vaistais ir kortikosteroidais, likus mažiausiai 1 valandai iki cetuksimabo vartojimo. Šis parengtinis gydymas yra rekomenduojamas prieš visas vėliau atliekamas infuzijas.

Visoms indikacijoms, Erbitux skiriamas vieną kartą per savaitę. Pirmoji cetuksimabo dozė yra 400 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto. Visos kitos kas savaitinės dozės yra po 250 mg/m<sup>2</sup>.

Pacientams su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, cetuksimabas yra vartojamas kartu su chemoterapija arba kaip vienas preparatas. Prieš pradėdant gydymą Erbitux, reikia įsitikinti, kad RAS (KRAS ir NRAS) stovis yra laukinio tipo. Mutacijos būklę turi nustatyti patirties turinti laboratorija, taikant validuotus testavimo metodus, skirtus KRAS ir NRAS (2-ajame, 3-iajame ir 4-ajame egzonuose) mutacijoms aptikti.

Kartu skiriamų chemoterapijos preparatų negalima skirti anksčiau, nei praėjus 1 valandai po cetuksimabo infuzijos.

Gydymą cetuksimabu rekomenduojama tęsti iki pagrindinės ligos progresijos.

### 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 ■
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. Cetuksimabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu antraeiliam ar vėliasiui metasatzavusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti. Šiuo metu cetuksimabas yra įtrauktas į cetrлізуotai perkamų vaistų sąrašą pirmaeiliam storosios ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *EPIC: Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(14):2311-9.*
- *CO.17: Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357(20):2040-8.*
- *Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008; 359(17):1757-65.*

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**		
EPIC	1			0			1	2
CO.17	1			0			1	2

\* Tinkamas ar netinkamas tyrimas? - 1 balas.  
 \*\* Netinkamas tyrimas - 0 balas.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

**EPIC tyrimas** – atviras, randomizuotas III fazės tyrimas, kurio tikslas nustatyti, ar cetuksimabas (Cmab) pridėtas prie irinotekano, kaip antraeilis gydymas, pailgina irinotekanu negydytų pacientų, kuriems nustatytas EGFR išreiškianti metastazavusi kolorektalinė karcinoma (mCRC), išgyvenamumą lyginant su irinotekano monoterapija. Iš į tyrimą atrinktų 1587 asmenų, 1298 buvo randomizuoti santykiu 1:1 į dvi grupes: cetuksimabo ir irinotekano grupę (Cmab grupė) arba į irinotekano monoterapijos grupę (kontrolė). Pacientai buvo gydomi iki ligos progresijos (nustatė

tyrėjas). Tumoro atsakas buvo vertintas kas 6 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresijos, tumoro atsako dažnis – šiuos rodiklius vertino tik tyrimo tyrėjai, o ne nepriklausomi vertintojai. Dar viena antrinė vertinamoji baigtis buvo gyvenimo kokybės vertinimas pagal C-30 klausimyną.

Tyrimas parodė, kad bendrasis išgyvenamumas buvo panašus abiejose grupėse ir statistiškai patikimai nesiskyrė: bendrojo išgyvenamumo mediana Cmab grupėje buvo 10,7 mėn. (95% PI 9,6-11,3), o kontrolinėje grupėje – 10,0 mėn. (95% PI 9,6-11,3);  $p=0,71$ . Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pateikta žemiau.

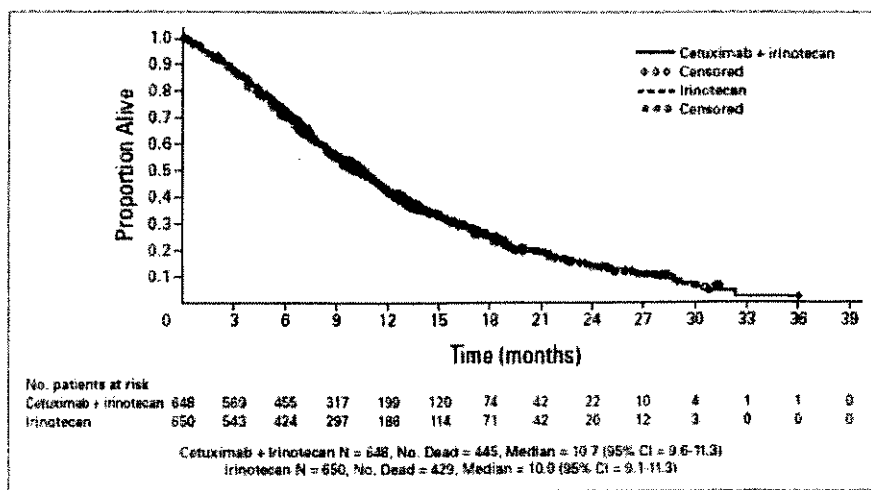


Fig 2. Kaplan-Meier analysis of overall survival.

Išgyvenamumas be ligos progresijos buvo statistiškai patikimai ilgesnis Cmab grupėje (mediana 4,0 mėn.) negu kontrolinėje grupėje (mediana 2,6 mėn.). Bendras atsako dažnis taip pat dažniau stebėtas Cmab grupėje (16,4% palyginti su 4,2%;  $p<0,0001$ ). Laiko iki atsako mediana (2,5 mėn. vs. 2,7 mėn.) ir atsako trukmės mediana (5,7 mėn. vs. 5,5 mėn.) statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė. Gyvenimo kokybė buvo vertinama pagal užpildytus klausimynus, kurie buvo pildomi prieš pradėdant tyrimą, po 3 savaitių, o paskui kas 6 savaites iki tyrimo pabaigos. Po 15 savaitių abiejose grupėse užpildytus klausimynus gražino apie 56% tiriamųjų. Gyvenimo kokybės kai kurie rodikliai (nuovargis, pykinimas/vėmimas, nemiga, skausmas ir viduriavimas, bendra sveikatos būklė, fizinis pajėgumas, emocinė būklė, pažintinė veikla) buvo statistiškai patikimai geresnė Cmab grupėje, o veikla socialinėje sferoje tarp grupių nesiskyrė.

Kadangi tyrimas buvo atviras ir tumoro atsakas bei progresija buvo vertinama tik tyrėjo, bet ne nepriklausomų vertintojų, todėl antrinių vertinamųjų baigčių rezultatus reikia vertinti atsargiai. EVA savo šio tyrimo vertinime (Procedure No. EMEA/H/C/000558/II/0020) nurodo, kad šis tyrimas vertinamas kaip nesėkmingas, tačiau jo rezultatai neturi turėti neigiamo poveikio vaisto vertinimui apskritai.

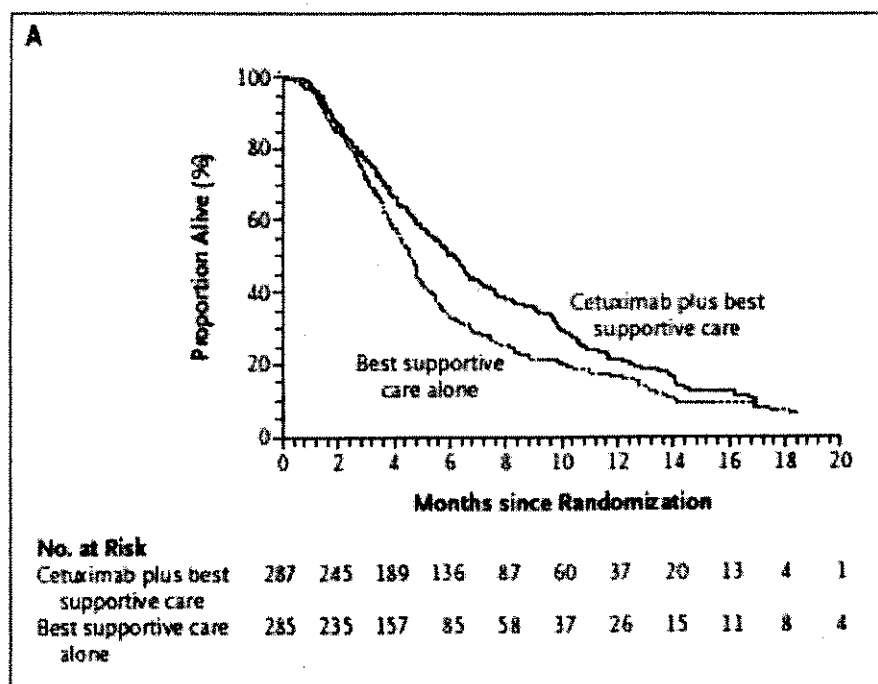
**CO.17 tyrimas** – tai randomizuotas, atviras tyrimas, kurio metu cetuksimabas derinyje su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP, angl., *best supportive care*) buvo lygintas vien tik su GPP. Tyrime dalyvavo 572 pacientai, kuriems buvo metastazavęs stotorios ir tiesiosios žarnos vėžys (mCRC) ir kurie jau buvo gydyti fluoropirimidinais, irinotekanu ir oksaliplatina, arba kuriems buvo šių vaistų vartojimo kontraindikacijų.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti Cmab ir GPP (287) ar vien GPP (285). Pacientai buvo gydomi Cmab iki mirties, jei nepasireiškė netoleruojamų nepageidaujamų reiškinių, tumoro progresija, vėžio simptomų pablogėjimas, ar pacientas pareikalavo nutraukti tyrimą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresijos, atsako dažnis ir gyvenimo kokybė.

Didžioji dalis pacientų jau buvo gavusi 3 (apie 38%), 4 (apie 30%), 5 ar daugiau (apie 15%) ankstesnius gydymus. Gydymo Cmab mediana buvo 8,1 sav. (nuo 1 iki 60 sav.).

Bendrojo išgyvenamumo mediana (neatsižvelgiant į tumoro KRAS mutacijos būklę) buvo 6,1 mėn. Cmab ir GPP grupėje ir 4,6 mėn. GPP grupėje (HR 0,77; 95% PI 0,64-0,92;  $p=0,005$ ). Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pateikta žemiau.



Laikas iki ligos progresijos taip pat buvo statistiškai patikimai ilgesnis Cmab ir GPP grupėje (HR 0,68; 95% PI 0,57-0,8;  $p<0,001$ ).

Gydymas Cmab buvo susijęs su statistiškai patikimai mažesniu fizinės būklės pablogėjimu bei mažesniu bendrosios sveikatos pablogėjimu 8 ir 16 savaitę.

Baigus tyrimą buvo atlikta retrospektyvinė 394 (68,9%) tyrime dalyvavusių asmenų KRAS mutacijos analizė (Karapetis et al. 2008). Asmenų, kuriems nustatytas KRAS wt (laukinis tipas), bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 9,5 mėn. Cmab grupėje ir 4,8 mėn. GPP grupėje (HR=0,55; 95% PI 0,41-0,74;  $p<0,001$ ). Atsižvelgus į randomizaciją ir potencialius prognostinius faktorius (amžių, ECOG, ankstesnę chemoterapiją) rizikos santykis (HR) padidėjo iki 0,62 (95% PI 0,44-0,87;  $p=0,006$ ).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pagrindinis nepageidaujamas cetuksimabo poveikis yra odos reakcijos, kurios pasitaiko daugiau nei 80 % pacientų, hipomagnezemija, kuri pasitaiko daugiau nei 10 % pacientų ir su infuzija susijusios reakcijos, kurios pasitaiko su lengvais ar vidutinio sunkumo simptomais daugiau nei 10 % pacientų ir su sunkiais simptomais daugiau nei 1 % pacientų.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 ■ <sup>a</sup>

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"/> <sup>b</sup>
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"/>

<sup>a</sup> kaip antraeilis gydymas derinyje su irinotekanu, irinotekanu negydytiems pacientams

<sup>b</sup> kaip vienas preparatas pacientams, anksčiau gydytiems fluoropirimidiniais, irinotekanu ir oksaliplatina, arba kuriems buvo šių vaistų vartojimo kontraindikacijų

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais:

- 7 balai – kaip antraeilis gydymas derinyje su irinotekanu, irinotekanu negydytiems pacientams
- 11 balų – kaip vienas preparatas pacientams, anksčiau gydytiems fluoropirimidiniais, irinotekanu ir oksaliplatina, arba kuriems buvo šių vaistų vartojimo kontraindikacijų.

Cetuksimabas jau yra įtrauktas į centralizuotai perkamų vaistų sąrašą pirmaeiliam storosios ir tiesiosios žarnos gydymui. Pateiktoje paraiškoje pareiškėjas siūlo kompensuoti cetuksimabą indikacijai: Gaubtinės ir tiesiosios žarnos piktybinis navikas (TLK-10-AM kodas: C18-C20), su apribojimu: Cetuksimabas skiriamas gydyti metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams, kurių naviko audiniuose nustatytas laukinio tipo RAS.

Pareiškėjo nurodyti apribojimai neatitinka apribojimų, nurodytų vaistinio preparato Erbitux kaštų efektyvumo analizėje - ten pareiškėjas nurodo tokią indikaciją: Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydymo cetuksimabu ne pirma eile. Atsižvelgiant į tai, vaisto terapinė vertė taip pat buvo nustatyta ne pirmaeiliam gydymui.

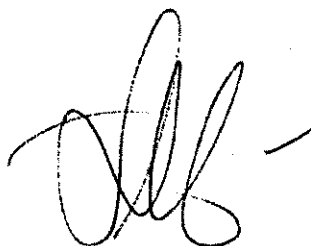
Cetuksimabas yra chimerinis monokloninis IgG<sub>1</sub> antikūnas, specifiskai nukreiptas prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR). Tai yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu antraeiliam ar vėliasiui metastazavusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti (naujumas – 4 balai).

Terapinei naudai įvertinti pareiškėjas pateikė dviejų klinikinių tyrimų: EPIC ir CO.17, rezultatus.

EPIC tyrimo rezultatai parodė, kad cetuksimabas, pridėtas prie irinotekano, nepailgino bendrojo išgyvenamumo lyginant su irinotekano monoterapija. Tyrimas buvo atviras, o tumorų atsakas bei progresija buvo vertinama tik tyrėjo, bet ne nepriklausomų vertintojų, todėl dėl galimo šališkumo antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai vertintini atsargiai. EVA šio tyrimo vertinimo protokole (Procedure No. EMEA/H/C/000558/II/0020) nurodo, kad šis tyrimas vertinamas kaip nesėkmingas, o rezultatai kaip nepatikimi. Todėl cetuksimabo terapinė nauda, skiriant jį antraeiliam gydymui derinyje su irinotekanu irinotekanu negydytiems pacientams, yra abejotina (3 balai, terapinė vertė – 7 balai).

CO.17 tyrimo rezultatai parodė, kad cetuksimabas metastazavusių storosios ir tiesiosios žarnos vėžiu sergančių pacientų, anksčiau gydytų fluoropirimidinais, irinotekanu ir oksaliplatina, arba kuriems buvo šių vaistų vartojimo kontraindikacijų, bendrąjį išgyvenamumą pailgina 1,5 mėn. ( $p=0,005$ ) lyginant su geriausia prieinama priežiūra. Retrospektyviai įvertinus išgyvenamumo duomenis pacientams, kuriems buvo rastas *KRAS* wt (laukinis tipas), nustatyta, kad tokių pacientų bendrojo išgyvenamumo mediana buvo ilgesnė – 9,5 mėn. Cmab grupėje ir 4,8 mėn. GPP grupėje ( $HR=0,55$ ; 95% PI 0,41-0,74;  $p<0,001$ ). Cetuksimabas, skiriamas metastazavusių storosios ir tiesiosios žarnos vėžiu su *RAS* wt sergantiems pacientams, anksčiau gydytiems fluoropirimidinais, irinotekanu ir oksaliplatina, arba kuriems buvo šių vaistų vartojimo kontraindikacijų, daliai pacientų suteikia pridėtinę terapinę naudą (7 balai; terapinė vertė – 11 balų).

Viršininko pavaduotojas,  
laikintai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas