

J. Tamošiūnė
2016 09-15



25

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 09-14 Nr. (118) BVC-1362
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

AFINITOR (everolimuzas) 5 mg tabletės N30.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Išplitęs krūties vėžys, kai teigiamas hormono receptorių rodiklis

Afinitor kartu su eksemestanu taikomas gydyti moteris po menopauzės, kurioms nustatytas išplitęs krūties vėžys ir teigiamas hormono receptorių rodiklis bei neigiamas HER2/neu rodiklis, kai nėra simptomus sukeliančios ligos vidaus organuose, po to, kai pasireiškė ligos recidyvas ar progresavimas gydant nesteroidiniais aromatazės inhibitoriais.

Kasos neuroendokrininiai navikai

Afinitor taikomas gydyti suaugusiuosius, kuriems nustatyti nerezekuotini arba metastazavę, gerai arba vidutiniškai diferencijuoti kasos neuroendokrininiai navikai, kai liga progresuoja.

Virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiai navikai

Afinitor taikomas gydyti suaugusiuosius, kuriems nustatyti nerezekuotini arba metastazavę, gerai diferencijuoti (1-ojo laipsnio ar 2-ojo laipsnio) ne funkciniai virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiai navikai, kai liga progresuoja.

Inkstų ląstelių karcinoma

Afinitor taikomas gydyti progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergančius pacientus, kurių liga progresavo gydant arba po prieš KEAF nukreipto gydymo.

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

Inkstų ląstelių navikai. TLK-10-AM kodai: C64-C65.

1.4. Siūlomi apribojimai

Tik progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams, kurių liga progresavo gydant arba po prieš KEAFR-TKI nukreipto gydymo.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplaziniai dariniai, kiti antineoplaziniai dariniai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE10.

Veikimo mechanizmas

Everolimuzas yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitorius. mTOR yra svarbiausia serino treonino kinazė, kurios aktyvumas daugelio žmonių vėžinių susirgimų atveju padidėja. Everolimuzas susijungia su viduląsteliniais baltymais FKBP-12, sudarydamas kompleksą, kuris slopina mTOR komplekso-1 (mTORC1) aktyvumą. mTORC1 signalo perdavimo slopinimas susijęs su baltymų transliavimu ir sinteze, nes sumažėja S6 ribosominės proteinkinazės (S6K1) ir eukariotinio elongacijos faktoriaus 4E-prijungiančio baltymo (4EBP-1), reguliuojančio ląstelės cikle, angiogenezeje ir glikolizėje dalyvaujančius baltymus, aktyvumas. Manoma, kad S6K1 fosforilina estrogeno receptoriaus aktyvinimo funkcinį domeną 1, kuris atsakingas už nuo ligando nepriklausomą receptoriaus aktyvinimą. Everolimuzas mažina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), dalyvaujančio naviko angiogeninių procesų skatinime, kiekį. Everolimuzas yra stiprus naviko ląstelių, endotelio ląstelių, fibroblastų ir su kraujagyslėmis susijusių lygiųjų raumenų ląstelių augimo ir proliferacijos inhibitorius bei *in vitro* ir *in vivo* sumažina solidinio naviko glikolizę.

Dozavimas

Dėl skirtingų dozavimo režimų yra tiekiamos Afinitor 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg tabletės.

Rekomenduojama everolimuzo kartą per parą vartojama dozė yra 10 mg. Gydymą būtina tęsti tol, kol išlieka klinikinė nauda arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę, pacientui papildomos dozės gerti negalima, kitą dozę reikia gerti įprastu laiku. Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Sunkioms ir (arba) netoleruojamoms įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms kontroliuoti gali reikėti sumažinti dozę ir (arba) laikinai nutraukti gydymą Afinitor. Esant 1-ojo laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms, paprastai dozės koreguoti nereikia. Jei reikia mažinti dozę, rekomenduojama per parą vartoti 5 mg dozę ir ji turi būti ne mažesnė kaip 5 mg per parą.

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. Paaiškinimai

Everolimuzas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu inkstų navikams, kuriems 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):

1. *Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised placebo-controlled phase III trial. The Lancet 2008, 372: 449-456.*
2. *Motzer RJ et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma (RECORD-1) Final Results and Analysis of Prognostic Factors. Cancer 2010; 16: 4256-4265.*
3. *Bracarda S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer 2012;106:1475-1480.*
4. *Motzer RJ, Alyasova A, Ye D, et al. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). Ann Oncol 2016;27:441-448.*

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**		
RECORD-1	1			1			1	3
RECORD-4	0			0			1	1

* Aprašytas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu

** Aprašytas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Buvo atliktas RECORD-1 (CRAD001C2240) tyrimas, t. y., III fazės tarptautinis daugiacentris atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kuriame dalyvavo metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantys pacientai, kurių liga progresavo po gydymo sunitinibu, sorafenibu ar sunitinibu ir sorafenibu kartu, ir kurio metu lygintas 10 mg everolimuzo ir placebo poveikis, taikant geriausią palaikomąjį gydymą. Į tyrimą buvo galima įtraukti ligonius, kurie anksčiau vartojo bevacizumabo ir interferono- α . Pacientai buvo stratifikuoti pagal *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) prognozės skalę ir ankstesnį priešvėžinį gydymą (1 ir 2 vartoti VEGF receptorių tirozinkinazės inhibitoriai).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo taikant RECIST kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ir vertinta naudojant koduotą nepriklausomą centrinę peržiūrą. Antrinės vertinamosios baigtys buvo saugumas, objektyvus naviko reakcijos dažnumas, bendrasis išgyvenamumas, su liga susiję simptomai bei gyvenimo kokybė. Po dokumentuoto radiologinio progresavimo tyrėjas pacientą galėjo atkoduoti: placebo vartoję ligoniai galėjo būti įtraukti į atvirą grupę, kurios nariai vartojo 10 mg everolimuzo paros dozę. Nepriklausomas duomenų stebėjimo komitetas antrosios tarpinės analizės metu rekomendavo šį tyrimą nutraukti, nes buvo gauti palankūs pagrindinės vertinamosios baigties vertinimo rezultatai.

Iš viso 416 pacientų buvo suskirstyti į atsitiktines imtis (santykis 2:1) ir vartojo Afinitor ($n = 277$) arba placebo ($n = 139$). Dvigubai aklo periodo trukmės mediana everolimuzo vartojusiems pacientams buvo 141 diena (svyravo nuo 19 iki 451 dienos), o placebo grupės pacientams – 60 dienų (svyravo nuo 21 iki 295 dienų).

Afinitor buvo pranašesnis už placebo vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., išgyvenamumą be ligos progresavimo: jos progresavimo ar mirties rizika sumažėjo statistiškai reikšmingai 67 %

Šešis mėnesius be ligos progresavimo išgyveno 36 % Afinitor vartojusių pacientų ir 9 % placebo vartojusių ligonių.

Patvirtinta objektyvi naviko reakcija stebėta 5 Afinitor vartojusiems pacientams (2 %), nė vienam placebo vartojusiam pacientui jos nebuvo.

Statistiškai reikšmingo su gydymu susijusio poveikio bendrajam išgyvenamumui nenustatyta (rizikos santykis 0,87; 0,65-1,17; $p=0,177$).

Buvo pateikta RECORD-1 tyrimo pogrupių retrospektyvinė analizė. Į pogrupį įtraukti pacientai, kurie nutraukė ankstesnį anti-KEAF gydymą dėl toksikumo. Šį pogrupį sudarė 14% pacientų ($n=58$), 45 – everolimuzo grupės ir 13 placebo grupės. Kadangi ši analizė nebuvo numatyta iš anksto, atlikta retrospektyviai, todėl jos rezultatai nevertinami.

RECORD-4 – nerandomizuotas, atviras, daugiacentris, tarptautinis II fazės tyrimas. Tyrime dalyvavo metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma (mILK) sergantys, ≥ 18 metų pacientai, kuriems buvo patvirtinta šviesiųjų ląstelių (arba su šviesiųjų ląstelių komponentu) mILK ir buvo bent vienas išmatuojamas pažeidimas (RECIST v1.0), kuriems atlikta dalinė ar pilna nefrektomija; kurių būklė pagal Karnovsky įvertinta $\geq 70\%$, kurių kaulų čiulpy, inkstų ir kepenų funkcija adekvati. Pacientų liga turėjo progresuoti po pirmos eilės gydymo (sunitinibu, sorafenibu, pazopanibu, aksitinibu, bevacizumabu ar citokiniais) arba jie turėjo jo netoleruoti. Pacientai buvo įtraukti į vieną iš trijų tyrimo grupių atsižvelgiant į anksčiau gautą gydymą: sunitinibą, kitą anti-KEAF terapiją, ar gydymą citokiniais.

Pagrindinė vertinamoji baigtis – įvertinti pacientų, kurie gavo antros eilės gydymą everolimuzo, išgyvenamumą be progresijos (*progression free survival*, PFS). Antrinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be progresijos atsižvelgiant į pirmąjį gydymą ir bendras išgyvenamumas, objektyvaus atsako dažnis.

Navikas buvo vertintas prieš tyrimą (≤ 35 dienos prieš tyrimo pradžią) ir kas 8 savaites tyrimo metu iki ligos progresijos. Po paskutinio vizito pacientai buvo stebimi dar 28 dienas (saugumo stebėjimas). Bendrasis išgyvenamumas buvo vertintas po 28 dienų ir paskui kas 3 mėnesius iki tyrimo pabaigos.

Į tris tyrimo grupes iš viso buvo įtraukta 134 pacientai: anksčiau gavę sunitinibo (n=58), anksčiau gydyti kita anti-KEAF terapija (n=62) ir anksčiau gydyti citokiniais (n=14).

Tyrimo metu nustatyta išgyvenamumo be ligos progresijos (PFS) mediana buvo 7,8 mėn.: sunitinibo grupėje – 5,7 mėn. (95% PI 3,7-11,3), kitų anti-KEAF grupėje – 7,8 mėn. (95% PI 5,7-11,0), citokinių grupėje – 12,9 (95% PI 2,6 – nenustatyta [*not estimable, NE*]).

Visų tyriamųjų bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 23,8 mėn. (95% PI 17-NE). Atskirose kohortose pagal anstesnį gydymą bendrasis išgyvenamumas buvo – 23,8 mėn. (95% PI 13,7-NE) sunitinibo grupėje, 17,2 mėn. (95% PI 11,9-NE) kitų anti-KEAF grupėje, ir nenustatytas (95% PI 15,9-NE) citokinių grupėje.

Objektyvus atsako dažnis sunitinibo grupėje stebėtas 7% pacientų, kitų anti-KEAF grupėje – 5% pacientų ir citokinių grupėje – 21% pacientų.

Atlikta post hoc išgyvenamumo be progresijos analizė parodė, kad išgyvenamumo be progresijos mediana buvo ilgesnė pacientų, kurie sunitinibu ar kitais anti-KEAF buvo gydyti <11 mėnesių.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Remiantis apibendrintais saugumo savybių duomenimis, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis $\geq 1/10$) buvo tokios (nurodoma mažėjančio dažnio tvarka): stomatitas, bėrimas, nuovargis, viduriavimas, infekcijos, pykinimas, sumažėjęs apetitas, anemija, sutrikęs skonio pojūtis, pneumonitas, sumažėjęs kūno svoris, periferinė edema, astenija, niežulys, kraujavimas iš nosies, hiperglikemija, hipercholesterolemija, galvos skausmas ir vėmimas.

Dažniausios 3–4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos (kurių pasireiškimo dažnis buvo nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) buvo stomatitas, anemija, hiperglikemija, nuovargis, infekcijos, pneumonitas, viduriavimas, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dusulys, proteinurija, limfopenija, hipofosfatemija, bėrimas ir hipertenzija.

RECORD-4 tyrimo metu pacientai vidutiniškai buvo gydyti 5,8 mėnesio. 21% pacientų dozę reikėjo mažinti bent vieną kartą, 38% pacientų bent vieną kartą dozę reikėjo nutraukti dėl nepageidaujamo poveikio. Iš viso 43% pacientų pasireiškė nepageidaujamas poveikis, dėl kurio reikėjo mažinti ar nutraukti vaisto dozę. 53% pacientų patyrė 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių, dažniausia buvo anemija (13%), stomatitas (5%), hiperglikemija (5%) ir hipertrigliceridemija (5%).

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 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 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.).

4. Išvada

Everolimusas, RECORD-1 tyrimo metu skirtas pacientams, kuriems inkstų navikas progresavo ar metastazavo po ankstesnio gydymo, prailgino laiką iki ligos progresijos lyginant su placebo (4 mėn. vs. 1,9 mėn.), tačiau bendram išgyvenamumui įtakos neturėjo. Tyrimo metu placebo grupės pacientams po ligos progresijos buvo leista vartoti everolimuzo, todėl gauti bendrojo išgyvenamumo duomenys gali būti nepakankamai įvertinti. Siekiant įvertinti perėjimo iš placebo į tiriamąją grupę įtaką bendram išgyvenamumui, pareiškėjas turėtų pateikti papildomą statistinę analizę, įvertinančią šį perėjimą.

RECORD-1 tyrimo pogrupių analizė dėl mažo pacientų skaičiaus ir retrospektyvinio pobūdžio netinkama terapinei vertei nustatyti.

RECORD-4 tyrimas buvo II fazės, nerandomizuotas, atviras, be kontrolės, todėl jo duomenys yra žvalgomieji, tačiau jų nepakanka terapinei vertei nustatyti.

Viršininkas



Gintautas Barcys