

J. Tomosaitis  
2016-07-01  
P. J. Tomosaitis

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**G A U T A**  
20... 2016...-07- 01... mėn... d.  
Nr. .... 5-14800

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

2016-07-01 Nr. (118)AR-6111

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

**JAVLOR** (vinflunino ditartratas), koncentratas infuziniam tirpalui 25 mg/ml.  
Viename ml koncentrato yra 25 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).  
Viename 2 ml flakone yra 50 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).  
Viename 4 ml flakone yra 100 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).  
Viename 10 ml flakone yra 250 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Javlor skiriamas progresavusios ar metastazuojančios pereinamojo urotelio karcinomos monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems prieš tai taikytas gydymas platinos preparatais buvo nesėkmingas.

Vinflunino veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių funkcinė būklė  $\geq 2$ , tirtas nebuvo.

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

Pacientams su progresavusia ar metastazavusia pereinamojo urotelio karcinoma monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems prieš tai taikytas gydymas platinos preparatais buvo nesėkmingas.  
TLK-10-AM kodai: C67; C79.0; C79.1

1.4. Siūlomi apribojimai

Skiriamas, kai urotelio karcinomos gydymas platinos preparatais buvo neveiksmingas.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai preparatai *Vinca* alkaloidai ir jų analogai. ATC kodas: L01CA05

#### Veikimo mechanizmas

Vinfluninas jungiasi prie tubulino tose pačiose arba beveik tose pačiose kaip ir žiemė vietose ir slopina tubulino polimerizavimąsi į mikrotubules, kas įtakoja tubulių reorganizacinį judėjimą, nutraukia mikrotubulės augimą, sustabdo ląsteles mitozės stadijoje ir sukelia ląstelių žuvimą apoptozės būdu. Vinfluninas pasižymi plačiomis priešvėžinėmis savybėmis in vivo, plataus spektro žmogaus vėžio pelių modeliuose, pasireiškiančiomis išgyvenamumo ilgėjimu ir naviko augimo slopinimu.

#### Dozavimas

Rekomenduojama vinflunino dozė, suleidžiama intravenine infuzija per 20 minučių, yra 320 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaitės.

WHO/ECOG 1 funkcinės būklės (FB) ar 0 funkcinės būklės ir prieš tai buvusio dubens apšvitinimo atvejais gydymas pradedamas nuo 280 mg/m<sup>2</sup> dozės. Jei pirmojo gydymo ciklo metu jokio toksinio poveikio kraujui, dėl kurio reiktų gydymą atidėti ar mažinti dozę, nefiksuoja – kitų ciklų dozė didinama iki 320 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaitės.

### 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 įrašyti 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. Vinfluninas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu pereinamojo urotelio karcinomai, 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):

- *Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum- containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009 Sep 20;27(27):4454-61.*

| 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** |   |           |
| Bellmunt (2009)                               | 1                          |                                  |              | 0                           |                                  |              | 1   | 2         |

\* Aprašytas kaip vertinamas (Bellmunt, 2009).

\*\* Aprašytas kaip vertinamas (Bellmunt, 2009).

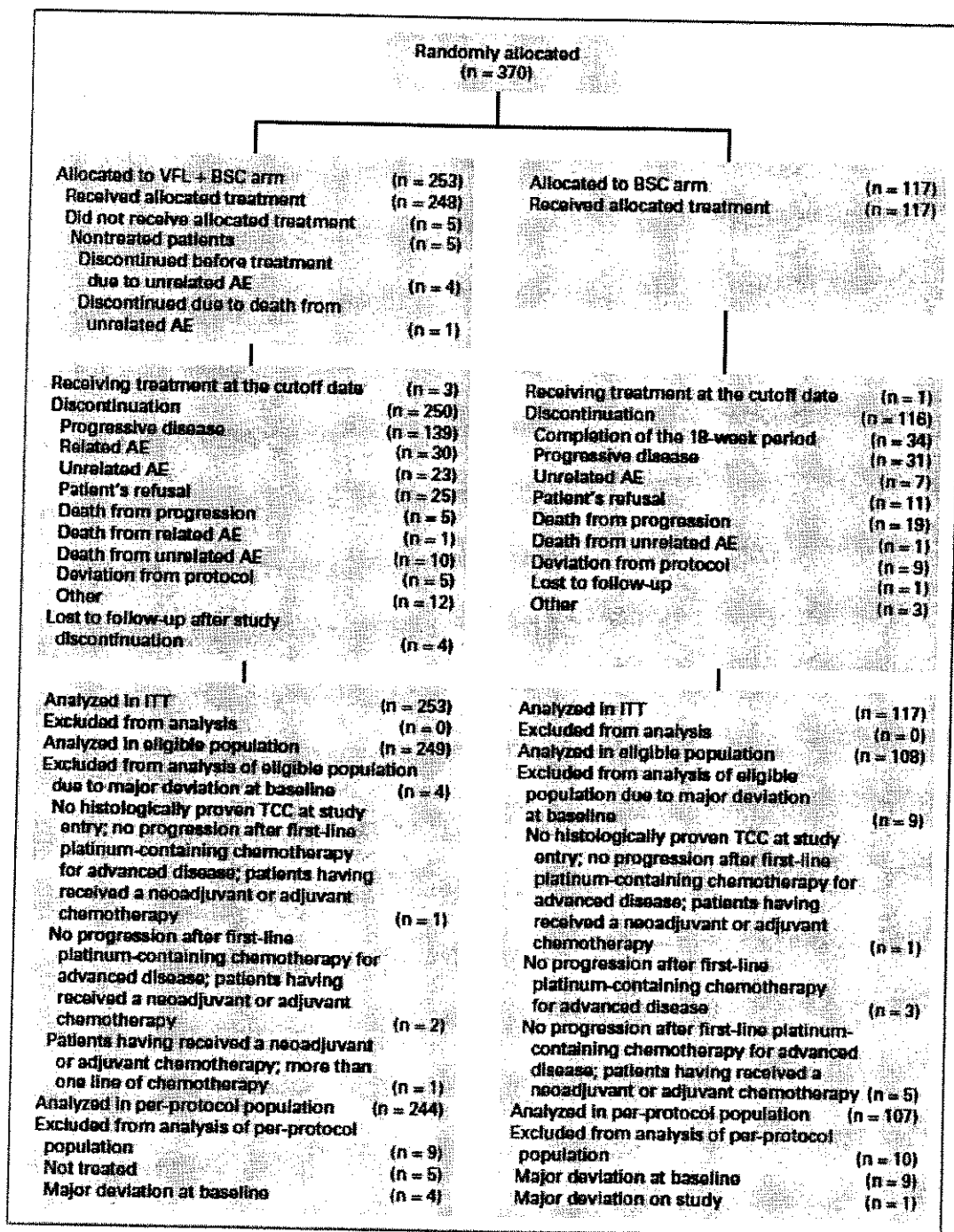
### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaistinio preparato efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas III fazės randomizuoto, atviro tyrimo metu. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta vietiškai išplitusi ar metastazavusi po platinos chemoterapijos urotelio tranzitinių ląstelių karcinoma (UTLK). Vinflunino efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su geriausiu palaikomuoju gydymu. Tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 2:1 į dvi grupes: viena grupė gavo vinfluniną (kas 21 dieną) ir geriausią palaikomąjį gydymą (VFL+GPG), kita grupė tik geriausią palaikomąjį gydymą (GPG). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrojo išgyvenamumo grupėse palyginimas (vertinant ketinusių gydytis populiaciją; *intention to treat* – ITT). Bendrasis išgyvenamumas taip pat buvo vertintas tinkamiems pacientams (*eligible patients*) (*post hoc* analizė). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be progresijos, ligos kontrolės dažnis (visiško atsako, dalinio atsako ir stabilios ligos suma), gyvenimo kokybė.

Į tyrimą buvo įtraukta 370 pacientų, iš jų 253 į VFL+GPG grupę ir 117 į GPG grupę. Visi pacientai sudarė ITT populiaciją, tinkamų pacientų grupė gauta atėmus 13 pacientų, kurie nustatytas bent vienas svarbus protokolo pažeidimas. Tokių pacientų GPG grupėje buvo 9, VFL+GPG grupėje – 4 (pav.)

Tyrimo metu nustatyta, kad bendrojo išgyvenamumo VFL+GPG grupėje mediana buvo 6,9 mėn., o GPG grupėje – 4,6 mėn.,  $p=0,287$ . Tyrėjai tokį rezultatą aiškina tyrimo trukumais: pastebėtas bendrosios būklės disbalansas tarp grupių (10%) palankesnis kontrolinei grupei. Iš pradžių tyrimas nebuvo stratifikuotas pagal bendrąją būklę (*performance status*), kuris, kaip įrodyta, yra svarbus prognostinis faktorius skiriant pirmos eilės gydymą. Bendrojo išgyvenamumo multivariacinė analizė naudojant Cox proporcinį rizikų modelį, koreguota pagal iš anksto numatytus prognostinius faktorius (šarminė fosfatazė, hemoglobinas, visceralinės metastazės, bendra būklė, metastazių buvimas limfmazgiuose ir dubens radioterapija), parodė, kad VFL+GPG grupėje mirties rizika sumažėja 23% ( $p=0,036$ ). Taip pat įvertinus tinkamų (*eligible*) pacientų bendrąjį išgyvenamumą, nustatyta, kad VFL+GPG grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 6,9 mėn., o GPG grupėje – 4,3 mėn.,  $p=0,04$ .

Antrinės vertinamosios baigtys – bendrojo atsako dažnis, ligos kontrolės dažnis ir trukmė, išgyvenamumas be ligos progresijos, buvo geresnės VFL+GPG grupėje. Gyvenimo kokybė tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė



Pav. Pacientų dalyvavimo tyrime diagrama (VFL, vinflunine; BSC, best supportive care; AE, adverse event; ITT, intent to treat; TCC, transitional cell carcinoma)

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Tyrimo metu daugiau nepageidaujamų ir toksinių reiškinių stebėta VFL+GPG grupės pacientams negu GPG grupės pacientams. Išsamiai pagrindinių nepageidaujamų poveikių dažnis pateiktas lentelėje.

Lentelė. Dažniausi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai

**Table 4. Most Common Treatment-Related Adverse Events and Hematologic Abnormalities**

| Adverse Event                    | VFL + BSC*        |      |                 |      | BSC               |      |                 |      |
|----------------------------------|-------------------|------|-----------------|------|-------------------|------|-----------------|------|
|                                  | Overall Incidence |      | Grade 3 or 4    |      | Overall Incidence |      | Grade 3 or 4    |      |
|                                  | No. of Patients   | %    | No. of Patients | %    | No. of Patients   | %    | No. of Patients | %    |
| Fatigue/asthenia                 | 124               | 50.0 | 48              | 19.3 | 71                | 60.7 | 21              | 17.9 |
| Nausea                           | 97                | 39.1 | 6               | 2.4  | 25                | 21.4 | 1               | 0.9  |
| Vomiting                         | 72                | 29.0 | 7               | 2.8  | 17                | 14.5 | 0               | 0    |
| Stomatitis/mucositis             | 71                | 28.6 | 4               | 1.6  | 2                 | 1.7  | 0               | 0    |
| Abdominal pain                   | 39                | 15.7 | 10              | 4.0  | 21                | 17.9 | 7               | 6.0  |
| Constipation                     | 119               | 47.6 | 40              | 16.1 | 29                | 24.8 | 1               | 0.9  |
| Myalgia                          | 40                | 16.1 | 8               | 3.2  | 8                 | 6.8  | 0               | 0    |
| Neuropathy sensory               | 30                | 12.1 | 3               | 1.2  | 13                | 11.1 | 0               | 0    |
| Alopecia                         | 72                | 29.0 | 0               | 0    | 2                 | 1.7  | 0               | 0    |
| Infusion/injection site reaction | 69                | 27.4 | 1               | 0.4  | 0                 | 0    | 0               | 0    |
| Anemia                           | 229               | 93.1 | 47              | 19.1 | 68                | 61.3 | 9               | 8.1  |
| Neutropenia                      | 190               | 77.2 | 123             | 50.0 | 3                 | 2.7  | 1               | 0.9  |
| Thrombocytopenia                 | 126               | 51.2 | 14              | 5.7  | 18                | 16.2 | 1               | 0.9  |
| Febrile neutropenia              | 15                | 6.0  | 15              | 6.0  | 0                 | 0    | 0               | 0    |

Abbreviations: VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.  
\*One pancytopenia drug-related death.

Dažniausi 3 ir 4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai, stebėti VFL gavusiems pacientams, buvo neutropenija (50%), febrili neutropenija pasireiškė 6% pacientų. Antras dažniausias 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamas poveikis buvo vidurių užkietėjimas.

### 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 terapinę 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"/><br>(-1) <sup>#</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"/>                                |

\*Pridėtinę naudą suteikia vaistinis preparatas, kuris suteikia papildomą pasirinkimą pacientams, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui. Pridėtinę naudą suteikia vaistinis preparatas, kuris suteikia papildomą pasirinkimą pacientams, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui.

\*\*Pridėtinę naudą suteikia vaistinis preparatas, kuris suteikia papildomą pasirinkimą pacientams, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui. Pridėtinę naudą suteikia vaistinis preparatas, kuris suteikia papildomą pasirinkimą pacientams, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui.

# VFL+GPG toksiškumas buvo reikšmingai didesnis negu GPG.

### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Vinfluninas yra nauja veikioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu pereinamojo urotelio karcinomai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Vinfluninas yra skirtas progresavusios ar metastazuojančios pereinamojo urotelio karcinomos monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems prieš tai taikytas gydymas platinos preparatais buvo nesėkmingas. Vinflunino veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių funkcinė būklė  $\geq 2$ , tirtas nebuvo.

Vaistinio preparato terapinė nauda nustatyta vertinant vieno klinikinio tyrimo rezultatus. Tyrimo rezultatai parodė (ITT analizė), kad bendrojo išgyvenamumo mediana tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė. Tyrėjai tokį rezultatą aiškina tyrimo trūkumais: pastebėtas bendrosios būklės disbalansas tarp grupių, palankesnis kontrolinei grupei. Iš pradžių tyrimas nebuvo stratifikuotas pagal bendrosios būklės (*performance status*) rodiklį, kuris, kaip įrodyta, yra svarbus prognostinis faktorius. Bendrojo išgyvenamumo multivariacinė analizė naudojant Cox proporcinį rizikų modelį, koreguota pagal iš anksto numatytus prognostinius faktorius (šarminė fosfatazė, hemoglobinas, visceralinės metastazės, bendra būklė, metastazių buvimas limfmazgiuose ir dubens radioterapija), parodė, kad vinfluninas mirties riziką sumažino 23% ( $p=0,036$ ). Į analizę įtraukus tik tuos pacientus, kurie atitiko protokolo reikalavimus, nustatyta, kad vinfluninas statistiškai patikimai pailgino bendrąjį išgyvenamumą. Todėl manoma, kad vinfluninas gali turėti pridėtinės terapinės naudos daliai pacientų. Tačiau reikėtų atkreipti dėmesį į didesnę vinflunino toksiškumą, kuris, kaip ir tikėtasi, buvo kliniškai reikšmingas ir stebėtas daugeliui pacientų.

Viršininkas



Gintautas Barcys