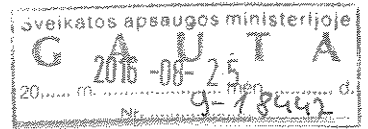


J. Tomaiševičė  
2016-08-25



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

2016-08-25 Nr. (118)AR-944

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

MEKINIST (trametinibas), 2 mg plėvele dengtos tabletės; 0,5 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Trametinibas, vartojamas monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota nerezekuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydymui.

Klinikinis trametinibo monoterapijos veiksmingumas pacientams, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, neįrodytas.

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

Melanoma (C43).

1.4. Siūlomi apribojimai

Trametinibas, vartojamas derinyje su dabrafenibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota nerezekuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydymui.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE25.

### Veikimo mechanizmas

Trametinibas yra grįžtamasis, labai selektyvus, alosterinis mitogeno aktyvintosios užląstelinių signalą reguliuojančiosios kinazės 1 (angl., *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1* [MEK1]) ir MEK2 aktyvinimo bei kinazės aktyvumo inhibitorius. MEK baltymai yra su užląsteliniu signalizavimu susijusių kinazių (angl., *the extracellular signal-related kinase* [ERK]) veikiamų procesų sudėtinė dalis. Melanomos ir kitokio vėžio atvejais šiuo keliu dažnai aktyvinamos mutavusios BRAF formos, kurios aktyvina MEK. Trametinibas slopina BRAF sukeltą MEK aktyvinimą ir slopina MEK kinazės aktyvumą.

### Dozavimas

Rekomenduojama trametinibo, vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą. Rekomenduojama kartu su trametinibu vartojamo dabrafenibo dozė yra 150 mg du kartus per parą. (Rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi trametinibu tol, kol gydymas tampa nenaudingų arba pasireiškia nepriimtinas 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 <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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Trametinibas yra 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):

1. *COMBI-d. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas E, et al. „Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial“. Lancet 2015;386:444–51.*
2. *COMBI-v. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. „Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib“. N Engl J Med 2015;372:30-9.*

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**		
1. COMBI-d	1			1	1		1	4
2. COMBI-v	1	1					1	3

\* Ar tyrimas taip vertinamas: 1 balas – taip, 0 – ne.

\*\* Ar tyrimas taip vertinamas: 1 balas – ne, 0 – taip.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### • COMBI-d

Tai III fazės, randomizuotas, dvigubai aklas klinikinis tyrimas, kurio metu lygintas dabrafenibo ir trametinibo bei dabrafenibo ir placebo derinių efektyvumas ir saugumas, jų skiriant pirmojo pasirinkimo gydymui >18 m. pacientams, sergantiems nerezekuotina (IIIC stadijos) ar metastazavusia (IV stadijos) odos melanoma su BRAF V600E/K mutacija. 423 pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: 1) dabrafenibo (150 mg 2 k/d) ir trametinibo (2 mg per dieną) derinio (n=211) ir 2) dabrafenibo (150 mg 2 k/d) ir placebo (n=212). Iš visų pacientų 53% buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 56 metai, 67% tiriamųjų sirgo IVM1c stadijos liga. Dauguma tiriamųjų turėjo BRAF V600E mutaciją (85%). Tyrimo pradžioje daugumos pacientų LDH aktyvumas buvo ≤ VNR (65%), funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (72%) ir liga buvo apėmusi vidaus organus (73%). Pacientai, kuriems buvo metastazių smegenyse, nebuvo įtraukti į tyrimą. Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal LDH aktyvumą (> viršutinė normos riba (VNR) ar ≤ VNR) ir BRAF mutaciją (V600E ar V600K).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresijos (PFS – *progression free survival*). Antrinė vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*). Išgyvenamumo be ligos progresijos (PFS) mediana buvo ilgesnė pacientų, vartojusių dabrafenibo ir trametinibo derinį, lyginant su vien dabrafenibą vartojusiais pacientais, atitinkamai 11 mėn. ir 8,8 mėn., p=0,0004. Vidutinis bendrasis išgyvenamumas (OS) taip pat buvo ilgesnis vaistų derinį vartojusių pacientų negu dabrafenibą vartojusių pacientų, atitinkamai 25,1 mėn. ir 18,7 mėn., p=0,017.

#### • COMBI-v

Tai randomizuotas, atviras, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu lygintas dabrafenibo ir trametinibo derinio bei vemurafenibo monoterapijos poveikis gydant metastazavusią melanomą su BRAF V600 mutacija.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*), antrinės vertinamosios baigtys - išgyvenamumas be ligos progresijos (PFS), objektyvus atsakas.

Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal LDH aktyvumą (> viršutinė normos riba (VNR) ar ≤ VNR) ir BRAF mutaciją (V600E ar V600K). 704 tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: dabrafenibo (150 mg 1k./d.) ir trametinibo (2 mg 1k./d) derinio (n=352) arba vemurafenibo (960 mg 2k./d.) (n=352). 12 mėnesių išgyvenusiujų dalis buvo statistiškai patikimai didesnė dabrafenibo + trametinibo derinio grupėje lyginant su vemurafenibo monoterapijos grupe, atitinkamai 72% vs 65%, rizikos santykis (HR – hazard ratio) 0,69; p=0,005. PFS mediana vaistų derinio grupėje taip pat buvo ilgesnė nei vemurafenibo, atitinkamai 11,4 mėn. vs 7,3 mėn., HR 0,56; p<0,001. Objektyvaus atsako dažnis dabrafenibo + trametinibo derinio vartojusiųjų grupėje buvo didesnis

lyginant su vemurafenibo grupe, atitinkamai 64% vs 51%,  $p < 0,001$ .

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- COMBI-d

Su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis dabrafenibo+trametinibo derinio ir dabrafenibo monoterapijos grupėje atitinkamai buvo: 87% ir 90%. Dabrafenibo+trametinibo derinio vartojusiems pacientams dažniausia nepageidaujama reakcija buvo karščiavimas (52%), vien tik dabrafenibo vartojusių grupėje – hiperkeratozė (33%). 3-4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis vaistų derinio ir monoterapijos grupėse atitinkamai buvo 32% ir 31%. Dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tyrimą nutraukė 11% pacientų dabrafenibo+trametinibo grupėje ir 7% pacientų dabrafenibo grupėje.

- COMBI-v

Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių gydymo nutraukimą, dažnis dabrafenibo + trametinibo derinio ir vemurafenibo monoterapijos grupėje buvo panašus, atitinkamai 13% ir 12%. Vaistų derinio grupėje dažniausia gydymo nutraukimo priežastis buvo karščiavimas (3%) ir sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (3%), vemurafenibo grupėje – sąnarių skausmas (2%). Dabrafenibo + trametinibo grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas (53%), pykinimas (35%), viduriavimas (32%), šaltkrėtis (31%), nuovargis (29%). Vemurafenibo grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo sąnarių skausmas (51%), bėrimas (43%), plaukų slinkimas (39%), viduriavimas (38%), pykinimas (36%). Vemurafenibo vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos odoje lyginant su dabrafenibo + trametinibo derinio vartojusiais pacientais, atitinkamai bėrimai 43% ir 22%, jautrumo šviesai reakcijos 22% ir 4%, odos papilomos 23% ir 2%, keratoakantomos 18% ir 1%.

Duomenų apie pacientų, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, gydymą dabrafenibo ir trametinibo deriniu yra nedaug. Duomenys rodo, kad šiems pacientams derinio veiksmingumas bus mažesnis. Todėl prieš pradėdant anksčiau BRAF inhibitoriais gydytų pacientų gydymą deriniu, būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Vaistinių preparatų vartojimo seka gydant pacientus, kurių liga progresavo gydant BRAF inhibitoriumi, nenustatyta.

### 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 ■
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 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

Terapinė vertė: 11 balų

Trametinibas yra proteinkinazės MEK inhibitorius – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu melanomai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Tyrimai rodo, kad trametidas, skiriamas derinyje su BRAF inhibitoriumi dabrafenibu, gydant anksčiau negydytus pacientus, kuriems nustatyta nerezekuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, statistiškai patikimai prailgino bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresijos palyginus su dabrafenibo monoterapija.

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