

J. Tomaitis
2016 12 28

Sveikatos apsaugos ministerijoje
LAUTA
2016-12-28
Nr. 9-26758



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

2016-12-28 Nr. *(1.18) LR -*
I Nr. *1991*

**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

LYNPARZA (olaparibas) 50 mg kietosios kapsulės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Lynparza skirtas suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautriu recidyvavusiu BRCA mutavusiu (germinacinių ir/ar somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms po chemoterapijos, kurios pagrindinis komponentas platina, yra pasireiškusi visiška arba dalinė reakcija į gydymą, palaikomajai monoterapijai.

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

Kiaušidžių piktybiniai navikai C56

Kiaušintakių piktybiniai navikai C57

1.4. Siūlomi apribojimai

Pareiškėjo siūlomi apribojimai atitinka vaisto skyrimo ir dozavimo rekomendacijas, patvirtintas preparato charakteristikų santraukoje.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

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

Farmakoterapinė grupė: kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio - L01XX46.

Veikimo mechanizmas

Lynparza stipriai slopina žmogaus fermentus – poli (ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3). Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas slopina atrinktų navikinių ląstelių linijų augimą *in vitro* bei navikų augimą *in vivo*, veikdamas vienas arba kartu su ištirta chemoterapija.

PARP yra būtinos veiksmingai vienos DNR grandinės pažeidimų reparacijai. Kad vyktų reparacija, po chromatino modifikavimosi PARP turi modifikuoti pačios save, disocijuoti nuo DNR ir taip palengvinti prieigą bazių išpjovimo ir reparacijos (angl. *base excision repair*, toliau – BER) fermentams. Olaparibas, prisijungęs prie su DNR susijusios PARP aktyviojo centro, neleidžia PARP disocijuoti ir pritvirtina jį prie DNR, todėl blokuoja reparaciją. Tuomet besidalijančios ląstelės replikacijos šakutei pasiekus prie DNR prisijungusią PARP, atsiranda dvigubos DNR grandinės nutrūkimų (angl. *double strand breaks*, toliau – DSB). Sveikose ląstelėse šie dvigubos DNR grandinės nutrūkimai veiksmingai pataisomi vykstant homologinei rekombinacinei reparacijai (angl. *homologous recombination repair*, toliau – HRR), kuriai būtina BRCA 1 ir 2 genų veikla. Jeigu BRCA 1 arba 2 genas nefunkcionuoja, tai DNR DSB reparacija HRR būdu vykti negali. Jo vietoje aktyvinami kiti reparacijos būdai, linkę klaidoms, pvz., nehomologinio galo prijungimas (angl. *non homologous end joining*, toliau – NHEJ), todėl genomai pasidaro nestabilūs. Po daugelio replikacijos ciklų genomo nestabilumas gali pasiekti su ląstelės gyvavimu nesuderinamą lygį ir sukelti piktybinių ląstelių žuvimą, kadangi jose DNR pažeidimų būna daugiau negu sveikose.

Dozavimas

Prieš skiriant Lynparza reikia įsitikinti, kad yra jautrumo krūties vėžiui geno (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) mutacija (germinacinių arba navikinių ląstelių). Pacienčių, sergančių navikais su somatinėmis BRCA mutacijomis, gydymo duomenų yra nedaug.

Rekomenduojama Lynparza dozė yra po 400 mg (aštuonias kapsules) 2 kartus per parą (paros dozė – 800 mg).

Vartoti Lynparza reikia pradėti praėjus ne daugiau kaip 8 savaitėms po paskutinės chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatų, kurso dozės. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti. Lynparza vartojimo pakartotiniams gydymui po atkryčio duomenų nėra.

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
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 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeniškai gydyti	5 □

2.3. Olaparibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiam pilvaplėvės vėžiui gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Pateiktose publikacijose aprašomas tas pats tyrimas Nr. 00019:

- 1) *Ledermann 2012. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012; 366(15): 1382-1392.*
- 2) *Ledermann 2014. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Epub 2014 May 3.*
- 3) *Matulonis. Matulonis et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. Cancer. 2016 Jun 15;122(12):1844-52. doi: 10.1002/encr.29995. Epub 2016 Apr 8. PubMed PMID: 27062051.*
- 4) *Ledermann 2016. Ledermann J et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep 8; 1-12.*

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. Nr. 00019	1	1		1			1	4

* Atsakymas taip vertinamas (balų sk. = 0 balų).

** Atsakymas taip vertinamas (balų sk. = 0 balų).

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateiktos keturios to paties klinikinio tyrimo Nr. 19 publikacijos:

- Ledermann 2012 (pirminis vertinimas)

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 2 fazės tyrimas, kurio metu olaparibo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo, gydant pacientes, sergančias platinos preparatams jautrių recidyvavusių ar didelio laipsnio seroziniu kiaušidžių vėžiu, kurios gavo 2 ar daugiau gydymo kursų platinos preparatais ir kurioms po paskutinio gydymo pasiektas dalinis ar visiškas atsakas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (*progression free survival - PFS*). Antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (*overall survival - OS*).

Pacientės randomizuotos į dvi grupes: olaparibo 400 mg x 2k.d. (OLP; n=136) ir placebo (P; n=129). OLP grupėje PFS buvo statistiškai patikimai ilgesnis nei placebo: 8,4 mėn. vs 4,8 mėn.; progresijos ar mirties rizikos santykis 0,35; 95 % PI 0,25-0,49; $p < 0,001$. Tyrimo eigoje, atsako į gydymą dažnis olaparibo ir placebo grupėse reikšmingai nesiskyrė. Olaparibas neturėjo reikšmingos įtakos bendram išgyvenamumui ar su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

- Ledermann 2014 (pirminis vertinimas)

Antras tarpinis aukščiau aprašyto klinikinio tyrimo rezultatų įvertinimas. Buvo siekiama įvertinti olaparibo terapinį poveikį skirtingiems pagal BRCA geno mutaciją pacienčių pogrupiams: turinčioms BRCA geno mutaciją BRCA(+) ir neturinčioms (laukinis tipas, BRCA(-)). Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be progresijos (PFS) buvo reikšmingai ilgesnis olaparibo grupėje. Moterims, turėjusioms BRCA mutaciją (BRCA+) PFS buvo 6,9 mėn ilgesnis lyginant su placebo (11,2 mėn. vs 4,3 mėn.; rizikos santykis {HR}=0,18, $p < 0,0001$). Moterims, neturėjusioms BRCA mutacijos PFS prailgėjo 1,9 mėn (7,4 mėn. vs 5,5 mėn.; HR=0,54, $p = 0,0075$) palyginus su placebo. Laikas iki pirmo paskesnio gydymo arba mirties (*time-to-first-subsequent treatment or death, TFST*) buvo ilgesnis olaparibo grupėje lyginant su placebo: BRCA(+) 15,6 mėn. vs 6,2 mėn ($p < 0,0001$); BRCA(-) 12,9 mėn. vs 6,9 mėn. ($p < 0,0001$). Olaparibas įtakos bendram išgyvenamumui neturėjo.

- Matulonis (papildoma medžiaga)

Šioje publikacijoje aprašomas tas pats klinikinis tyrimas. BRCA+ mutaciją turėjo 74 (54%) iš 136 pacientų olaparibo grupėje ir 62 (48%) placebo grupėse (viso 136 pacientai). 23% pacientų placebo grupėje buvo skirta olaparibo pasireiškus ligos progresavimui. Tam, kad būtų ištirta, ar tai turėjo įtakos bendrojo išgyvenamumo rezultatams atlikta žvalgomoji *post hoc* multivariacinė bendrojo išgyvenamumo analizė naudojant Cox proporcinį rizikų modelį. Visi tyrimo centrai, kuriuose bent vienam placebo grupės pacientui po ligos progresijos buvo skirta olaparibo, nebuvo įtraukti į analizę. Į analizę buvo įtraukta 97 iš 136 BRCA+ mutaciją turėjusių pacienčių. Bendrojo išgyvenamumo (OS) mediana olaparibo grupėje nesiskyrė įtraukus ar ekskludavus tyrimo centrus, kuriuose olaparibo buvo skiriama po ligos progresijos ir buvo 34,9 mėn. Placebo grupėje OS mediana skyrėsi: įtraukus į analizę centrus, kuriuose olaparibo buvo skiriama po ligos progresijos OS mediana buvo 31,9 mėn. (HR 0,73; 95% PI 0,45-1,17); ekskludavus tyrimo centrus, kuriuose bent 1-am placebo grupės pacientui po ligos progresijos buvo skirta olaparibo OS mediana buvo 26,6 mėn. (HR 0,52; 95% PI 0,28-0,97).

- Ledermann 2016 (papildoma medžiaga)

Šioje publikacijoje pateikiami trečios tyrimo Nr. 00019 rezultatų analizės duomenys po 5 metų stebėjimo. Bendrojo išgyvenamumo (OS) duomenų branda 77%. Ši duomenų analizė apima 3 papildomus metus nuo paskutinių tyrimo rezultatų pateikimo ir buvo atlikta naudojant Cox proporcinį rizikų modelį. Vidutinis bendrojo išgyvenamumo stebėjimo laikotarpis buvo 71 mėn. Šios analizės duomenimis olaparibo ir placebo grupių bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis 0,73 (95% PI 0,55 - 0,96), nominalus $p = 0,025$. Pacientėms su BRCA+ mutacija bendrojo išgyvenamumo mediana olaparibo grupėje buvo 34,9 mėn. (95% PI nuo 29,2 iki 54,6) palyginus su 30,2 (95% PI nuo 23,1 iki 40,7) placebo grupėje, HR 0,62, nominalus $p = 0,025$. Pacientėms, neturėjusioms BRCA mutacijos (laukinis tipas) bendrojo išgyvenamumo mediana lyginant olaparibo ir placebo grupes statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir buvo atitinkamai 24,5 mėn. (95% PI nuo 19,8 iki 35) vs 26,6 mėn. (95% PI nuo 23,1 iki 32,5), HR 0,83, nominalus $p = 0,37$.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Ledermann 2012:

Olaparibo grupėje nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 10% didesnis nei placebo. Olaparibo ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė: pykinimas (68% ir 35%), nuovargis (49% ir 38%), vėmimas (32% ir 14%) ir anemija (17% ir 5%). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 ar 2 laipsnio.

- Ledermann 2014:

Dažniausios nepageidaujamos 3 ir sunkesnio lygio reakcijos olaparibo ir placebo grupėse atitinkamai buvo nuovargis (7% ir 3%), anemija (5% ir <1%). Sunkios nepageidaujamos reakcijos olaparibo grupėje pasireiškė 18% palyginus su 9% placebo grupėje. Olaparibo grupėje dažniau negu placebo grupėje reikėjo gydymą stabdyti (36% ir 16%) ar sumažinti dozę (42% ir 22%).

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 sukellamas 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.).

1. Išvada

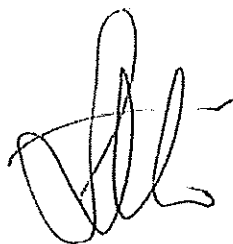
Terapinė vertė: 11 balų

Olaparibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiam pilvaplėvės vėžiui gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Vaisto terapinei naudai nustatyti pateikti vieno II fazės klinikinio tyrimo, kuriame olaparibas buvo lygintas su placebo, duomenys, Remiantis pateiktais klinikinio tyrimo duomenimis, palaikomoji terapija olaparibu statistiškai patikimai pailgino laiką iki ligos progresijos 3,6 mėn. lyginant su placebo. BRCA+ kiaušidžių vėžiu sirgusioms pacientėms PFS skirtumas buvo 6,9 mėn. Pirminio vertinimo metu bendrasis išgyvenamumas grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė.

Papreikšėjas papildomai pateikė dvi to paties tyrimo bendrojo išgyvenamumo analizes, kuriose buvo atsižvelgta į placebo grupės pacientų gydymą olaparibu (*crossover*), atliktas naudojant Cox proporcinį rizikų modelį. Eksliudavus visus tyrimo centrus, kuriuose bent vienai placebo grupės

pacientei po ligos progresijos buvo skirta olaparibo ir lyginant tik BRCA+ mutaciją turinčių pacienčių duomenis, bendrojo išgyvenamumo mediana olaparibo grupėje buvo statistiškai patikimai 8,3 mėn. ilgesnė palyginus su placebo grupe. Kitos duomenų analizės atliktos po 5 metų stebėjimo duomenimis, pacientams su BRCA+ mutacija bendrojo išgyvenamumo mediana olaparibo grupėje buvo statistiškai patikimai 4,7 mėn. ilgesnė nei placebo grupėje.

Viršininko pavaduotojas,
Laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas