

D. Prochorenai  
2016-03-01



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

1016-03-01 Nr. (118)STR-6A  
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

**PIXUVRI** (piksantronas); milteliai infuzinio tirpalo koncentratui; 29 mg (ištirpinus 5,8 mg/ml).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Pixuvri skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, sergantiems daug kartų pasikartojusia arba atsparia ir agresyvia ne Hodžkino B ląstelių limfoma (NHL). Nėra pakankamai duomenų apie piksantrono, vartojamo kaip penktoji arba tolesnė chemoterapija, naudą pacientams, atspariems ankstesniam gydymui.

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

Ne Hodžkino B ląstelių limfoma.  
Ligos kodas: C82-C83.

1.4. Siūlomi apribojimai

Trečios ar ketvirtos eilės agresyvios ne Hodžkino B ląstelių limfomos gydymui.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, antraciklinai ir susijusios medžiagos.  
ATC kodas: L01DB11

### Veikimo mechanizmas

Veiklioji Pixuvri medžiaga yra piksantronas, citotoksinis aza-antracendionas.

Priešingai nei patvirtinti antraciklinai (doksorubicinas ir kiti) ir antracendionai (mitoksantronas), piksantronas yra tik silpnas topoizomerazės II inhibitorius. Be to, priešingai nei antraciklinai ar antracendionai, piksantronas tiesiogiai alkilina DNR formuodamas stabilius DNR aduktus ir trūkius sąsivų vietose. Be to, kadangi jis į žiedinę struktūrą įjungia azoto heteroatomą ir jame nėra ketono grupių, piksantronas turi mažiau galimybių gaminti reaktyviasias deguonies formas, surišti geležį ir formuoti alkoholio metabolitus, kurie, manoma, yra antraciklinų kardiotoksiškumo priežastis. Dėl šios unikalios struktūros piksantronas pasižymėjo minimaliu kardiotoksiškumu tirtiems gyvūnams palyginti su doksorubicinu ar mitoksantronu.

### Dozavimas

Rekomenduojama piksantrono dozė yra 50 mg/m<sup>2</sup> leidžiant vaistą 1, 8 ir 15 ciklo dieną, kai vieno ciklo trukmė yra 28 dienos, iš viso iki 6 ciklų.

Prašome atkreipti dėmesį :

ES rekomenduojamoji dozė yra apskaičiuojama pagal aktyviają medžiagą (piksantronas). Individuali pacientui skiriamas paruošto tirpalo, kuriame yra 5,8 mg/ml piksantrono, dozė apskaičiuojama 50 mg/m<sup>2</sup> paciento kūno paviršiaus. Kai kuriuose tyrimuose ir publikacijose rekomenduojamoji dozė apskaičiuojama veikliosios medžiagos druskai (piksantrono dimaleatas).

Tačiau prieš pradant naują ciklą, būtina koreguoti dozę atsižvelgiant į mažiausias hematologinių rodiklių reikšmes (nadyrą) arba didžiausią toksiškumą, nustatytą per ankstesnį gydymo ciklą. Skirtinas Pixuvri kiekis miligramais nustatomas pagal paciento kūno paviršiaus plotą, apskaičiuojamą standartiniu būdu ir naudojant svorio duomenis, nustatomus kiekvieno ciklo 1 dieną.

Nutukusiems pacientams vaistas skirtinas atsargiai, kadangi duomenų apie jo dozavimą pagal kūno paviršiaus plotą šiai grupei turima nedaug.

### 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 checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input 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. Piksantronas yra aza-antracendiono junginys, artimas antraciklinams (doksorubicinas) ir antracendionams (mitoksantronas); jis priskirtas tai pačiai grupei pagal ATC ketvirtą lygmenį. Jo veikimo mechanizmas kokybiškai panašus į mitoksantrono, bet kiekybiškai šiek tiek skiriasi vertinant

pagal mažesnę vienos DNR grandinės nutraukimą, dvigubos grandinės nutraukimą, ir DNR-baltymų kryžminių jungčių kiekį L1210 leukemijos ląstelėse *in vitro*. Šiuo metu nėra bendro sutarimo nei dėl geriausio agresyvios NHL gydymo po pirmojo ligos pasikartojimo pacientams, kuriems negali būti atlikta kraujo kamieninių ląstelių transplantacija, nei dėl tolesnio antros eilės gydymui atsparios ligos gydymo. Kadangi šio ATC pogrupio vaistai kompensuojami NHL gydyti, todėl piksantronas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. The Lancet Oncology 2012;13(7):696-706.*

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 tiriųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Pettengell (2012)</i>	1			0			1	2

\* Ar tyrimas randomizuotas? (1 balas) (1) Taip, (0) Ne.  
 \*\* Ar tyrimas apibūdintas? (1 balas) (1) Taip, (0) Ne.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Pareiškėjas pateikė vieno klinikinio tyrimo duomenis vaistinio preparato terapinei naudai nustatyti. Tai III fazės daugiacentris, atviras, randomizuotas tyrimas, kuriame dalyvavo vyresni kaip 18 metų pacientai, kuriems nustatyta agresyvi *de novo* ar transformavusi ne Hodžkino limfoma (NHL) ir kuriems liga pasikartojė po dviejų ar daugiau ankstesnių gydymų, įskaitant vieną standartinį antraciklinų turintį gydymą, po kurio atsakas truko mažiausiai 24 savaites. Tyrimo tikslas buvo įvertinti piksantrono monoterapijos efektyvumą ir saugumą lyginant su alternatyvia, tyrėjo nuožiūra skirta monoterapija. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, sergantys NHL, kurių liga atsinaujino po kamieninių ląstelių transplantacijos (KLT) ir kurių numatyta gyvenimo trukmė buvo ilgesnė kaip 3 mėnesiai, būklė pagal ECOG įvertinta 2 balais ar mažiau, liga buvo išmatuojama, o kairiojo skilvelio išmetimo frakcija buvo bent 50%, nebuvo liekamųjų ankstesniojo gydymo toksiškumo reiškinių ir buvo adekvati kaulų čiulpų ir kitų organų funkcija. Pacientai negalėjo būti įtraukti į tyrimą, jei kumuliacinė gauto doksorubicino dozė buvo 450 mg/m<sup>2</sup>, ar širdies veiklos sutrikimas pagal NYHA buvo 3 ar 4 laipsnio.

Pacientai buvo randomizuoti (blokinė randomizacija; bloko dydis – 2) santykiu 1:1 gauti piksantrono (n=70) ar gydytojo nuožiūra parinkto alternatyvaus vaisto (n=70; vinorelbino (n=11), oksaliplatinos (n=30), ifosfamido (n=12), etoposido (n=9), mitoksantrono (n=4), gemcitabino (n=1)). Randomizacija buvo stratifikuota pagal geografinį regioną, tarptautinį prognozės indeksą ir anksčiau atliktą KLT. Gydymas buvo skiriamas šešis ciklus (piksantrono buvo skirta 85 mg/m<sup>2</sup> piksantrono

maleato pavidalu, 1 val. IV infuzija, 1, 8 ir 15 dieną per 28 dienų ciklą). Pacientai buvo stebimi iki 18 mėnesių po paskutinės vaistų dozės.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasiektas visiškas ar visiškas nepatvirtintas atsakas, dalis vertinant gydyti ketinčius pacientus (ITT analizė). Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems pasiektas bet koks atsakas (visiškas, visiškas nepatvirtintas ar dalinis), dalis, laikas iki progresijos ir bendras išgyvenamumas. Piksantrono poveikis gyvenimo kokybei netirtas.

Tyrimas buvo pradėtas 2004 m., t.y. iki to, kai 2007 m. tarptautinė darbo grupė (IWG) patvirtino NHL atsako vertinimo kriterijus. Naujieji kriterijai įvedė PET atsakui įvertinti ir panaikino visišką nepatvirtintą atsaką kaip vertinamąją baigtį.

Šešių ciklų gydymą baigė 36 pacientai, o 104 pacientai gydymą nutraukė anksčiau (5 dar prieš pradėdant gydymą). Tyrimo rezultatai parodė, kad daugiau pacientų piksantrono grupėje pasiekė visišką ar visišką nepatvirtintą atsaką (gydymo pabaigoje atitinkamai 14 [20%; 11,4-31,3] ir 4 [5,7%; 1,6-14,0];  $p=0,021$ ; tyrimo pabaigoje po 18 mėn. atitinkamai 17 [24,3%; 14,8-36,0] ir 5 [7,1%; 2,4-15,9];  $p=0,009$ ). Išgyvenamumo be ligos progresijos mediana piksantrono grupėje buvo 5,3 mėn. (95% PI 2,3-6,2), o kontrolinėje grupėje – 2,6 mėn. (95% PI 1,9-3,5), rizikos santykis – 0,6 (95% PI 0,42-0,86; log-rank  $p=0,005$ ). Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo ilgesnė piksantrono grupėje, bet statistiškai patikimai nesiskyrė (10,2 mėn. [95% PI 6,4-15,7] ir 7,6 mėn. [5,4-9,3]; rizikos santykis 0,79 [0,53-1,18], log-rank  $p=0,251$ ).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Tyrimo metu nustatyta, kad dažniausi nepageidaujami reiškiniai piksantrono grupėje buvo neutropenija (50%), leukopenija (25%), anemija (31%), trombocitopenija (21%), astenija (23%), karščiavimas (23%), kosulys (22%), sumažėjusi išmetimo frakcija (19%) ir pykinimas (18%). Stebėtas specifinis piksantronui nepageidaujamas poveikis – grįžtamasis odos spalvos pokytis. Piksantrono grupėje dažniau stebėta 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų (76,5% lyginant su 52,2%), neutropenija (50% lyginant su 23,9%), 3 ir 4 laipsnio neutropenija (41,2% lyginant su 19,4%), 3 ir 4 laipsnio febrili neutropenija (7,4% lyginant su 3,0%). Daugiau širdies nepageidaujamų reiškinų buvo piksantrono grupėje (35,3% lyginant su 20,9%) lyginant su kontroline grupe.

### Aptarimas

Į tyrimą iš pradžių buvo planuota įtraukti 320 pacientų. Tuomet tyrimas turėtų bent 80% statistinę galią aptikti 10% pirminės vertinamosios baigties skirtumą tarp grupių (15% ir 5%), tačiau įtraukimas buvo nutrauktas anksčiau – įtraukus 140 pacientų, dėl labai lėto pacientų įtraukimo. Todėl kyla klausimas, ar pasirinktos statistinės prielaidos galiojo ir sumažintam pacientų skaičiui ir ar pacientų skaičius buvo pakankamas statistiškai patikimai įrodyti gydymo skirtumus.

Būtina atkreipti dėmesį, kad tyrimo metu vertinta pagrindinė vertinamoji baigtis daugiau nerekomenduojama naudoti.

Įtraukiant pacientus į tyrimą ligos agresyvumas pagal histologinius mėginius buvo vertinamas tyrimo centruose, ir tik retrospektyviai buvo įvertintas centralizuotai nepriklausomų patologų. Pagal jų vertinimą tik 54 (77%) iš 70 piksantrono grupės pacientų ir 50 (71%) iš 70 kontrolinės grupės pacientų buvo patvirtinta agresyvi NHL. Pareiškėjo NICE pateikta šio pogrupio analizė parodė, kad visiškas ir visiškas nepatvirtintas atsakas dažniau stebėtas piksantrono grupėje (20% ir 11%), tačiau skirtumas buvo statistiškai nepatikimas. Gydymo pabaigoje pagrindinė vertinamoji baigtis taip pat statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė (9 pacientai piksantrono grupėje ir 4 pacientai kontrolinėje grupėje,  $p=0,236$ ). Nors bendras atsakas buvo statistiškai patikimai dažniau stebėtas piksantrono grupėje (18 pacientų ir 8 pacientai,  $p=0,041$ ) ir laikas iki progresijos buvo statistiškai patikimai ilgesnis piksantrono grupėje (5,6 mėn. ir 2,5 mėn., rizikos santykis 0,51 [95% PI 0,33-0,78]), tačiau

bendras išgyvenamumas tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė (8,1 mėn. ir 6,3 mėn.; rizikos santykis 0,72 [95% PI 0,45-1,13, p nenurodytas]).

Mažesnis piksantrono efektyvumas buvo stebėtas pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti rituksimabu. Todėl piksantronas registruotas su sąlyga, kad registruotojas pateiks tyrimo PIX 306 duomenis, kad patvirtintų piksantrono efektyvumą pacientams, jau gydytiems rituksimabu. Kol kas šio tyrimo vertinimo EVA nepateikė. Šie duomenys būtų labai svarbūs nustatant vaisto terapinę vertę, nes Lietuvoje rituksimabas yra skiriamas NHL gydyti.

Vartojant vaistą klinikinėje praktikoje nustatyta, kad piksantronu gydytiems pacientams didėja ūminės mieloleukemijos ir mielodisplazinio sindromo rizika.

#### 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 checked="" 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 sukeliamas 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9 balai

Piksantronas yra aza-antracendiono junginys, artimas antraciklinams (doksorubicinas) ir antracendionams (mitoksantronas); jis priskirtas tai pačiai grupei pagal ATC ketvirtą lygmenį. Kadangi šio ATC pogrupio vaistai kompensuojami NHL gydyti, todėl piksantronas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

Randomizuoto, atviro klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad piksantronu gydytiems agresyvia ne Hodžkino limfoma sergantiems pacientams, kuriems liga pasikartojo po dviejų ar daugiau ankstesnių gydymų, įskaitant vieną standartinį antraciklinų turintį gydymą, po kurio atsakas truko mažiausiai 24 savaites, visiškai ar visiškai nepatvirtintas atsakas gautas statistiškai patikimai dažniau negu kontrolinės grupės pacientams. Taip pat nustatyta, kad išgyvenamumo be ligos progresijos mediana piksantrono grupėje buvo statistiškai patikimai 2,7 mėn. ilgesnė negu kontrolinėje grupėje. Bendrasis

išgyvenamumas statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė. Vaisto poveikis gyvenimo kokybei netirtas.

Tyrimas turėjo reikšmingų trūkumų: į tyrimą įtraukta tik 140 pacientų vietoj planuotų 320 ir tik daliai pacientų (77% piksantrono grupės ir 70% kontrolinės grupės) retrospektyviai nepriklausomų patologų buvo patvirtinta agresyvios ligos diagnozė. Gydomo skirtumai buvo reikšmingai mažesni pacientams, kuriems agresyvi liga buvo patvirtinta patologų. Gydomas piksantronu buvo mažiau efektyvus rituksimabu gydytiems pacientams. Dėl to vaistas registruotas su sąlyga, kad registruotojas atliks ir pateiks rituksimabu gydytų pacientų klinikinio tyrimo (PIX 306) duomenis, kurie leistų įsitikinti vaisto efektyvumu rituksimabu gydytiems pacientams. Šių duomenų pareiškėjas nepateikė.

Piksantronas dažniau negu palyginamieji vaistai sukelia sunkių nepageidaujamų reakcijų bei didina ūminės mieloleukemijos ir mielodisplazinio sindromo riziką.

Klinikinio tyrimo trūkumai ir tyrimo rezultatai neleidžia tvirtinti, kad gydymas piksantronu yra pranašesnis už gydymą kitais vaistais. Todėl manoma, kad vaistas sukelia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininko pavaduotojas,  
laikintai vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas