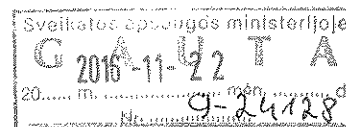


J. Tomasiūnas
2016-11-22



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-11-22 Nr. (118) ATK 71410

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

Cyramza (ramucirumabas) 10 mg/ml 10 ml koncentratas infuziniam tirpalui

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- *Cyramza*, vartojamas derinyje su paklitakseliu, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs (išplitęs) skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniais preparatais.
- Monoterapija *Cyramza* skirta suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ar fluoropirimidino vaistiniu preparatu, kuriems netinka gydymas derinyje su paklitakseliu.
- *Cyramza*, vartojamas kartu su FOLFIRI (irinotekanu, folino rūgštimi ir 5-fluorouracilu), yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (mGTV), kai liga progresuoja gydant arba po pirmesnio gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu.
- *Cyramza*, vartojamas kartu su docetakseliu, yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos, kurios pagrindą sudarė platinos preparatai.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10- AM kodai)
Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (C18-C20).

1.4. Siūlomi apribojimai
- pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai; ATC kodas – L01XC21

Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl., *the Vascular Endothelial Growth Factor* [VEGF]) 2 tipo receptorių yra pagrindinis VEGF sukeltos angiogenezės mediatorius. Ramucirumabas yra specifiskai prie žmogaus VEGF 2 tipo receptoriaus prisijungiantis antikūnas, kuris blokuoja VEGF-A, VEGF-C ir VEGF-D prisijungimą. Dėl to ramucirumabas slopina ligando stimuliuojamą VEGF 2 tipo receptoriaus aktyvinimą ir tolesnį signalo perdavimą, įskaitant p44/p42 mitogeno aktyvinamas proteinkinazes, neutralizuoja ligando sukeltą proliferaciją ir žmogaus endotelio ląstelių migraciją.

Dozavimas

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg ramucirumabo, suleidžiama kas 2 savaites infuzijos į veną būdu prieš vartojant FOLFIRI.

Gydymą rekomenduojama tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba 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 <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 patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Ramucirumabas yra prie žmogaus VEGF 2 tipo receptorių specifiskai prisijungiantis antikūnas ir blokuojantis VEGF-A, VEGF-C ir VEGF-D prisijungimą. Atsižvelgiant į tai, galima teigti, kad ramucirumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **RAISE (2015)**. Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with secondline FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508

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**		
RAISE (2015)	1	1		1	1		1	5

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Atliktas vienas III fazės tyrimas (RAISE (2015)).

RAISE tyrime, kuris buvo visame pasaulyje atliktas atsitiktinių imčių dvigubai koduotas Cyramza vartojimo kartu su FOLFIRI palyginimo su placebo vartojimu kartu su FOLFIRI tyrimas, dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas mGTV ir kurių liga progresavo pirmos eilės gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu metu arba po tokio gydymo. Pacientų VB pagal ECOG turėjo būti įvertinta 0 arba 1 ir liga turėjo progresuoti per 6 mėnesius po paskutiniosios pirmos eilės gydymo dozės vartojimo. Pacientams turėjo būti nustatytos pakankamos kepenų, inkstų ir kraujo krešėjimo funkcijos. Pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę nekontroliuojami kraujavimas arba trombozės sutrikimai dėl paveldimų ar įgytų priežasčių, neseniai patyrę sunkų (\geq 3-iojo sunkumo laipsnio) kraujavimą arba patyrę arterijų trombozės (AT) atvejį per 12 mėnesių iki atsitiktinės atrankos, nebuvo įtraukiami į tyrimą. Taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kurie buvo patyrę bet kurį iš šių reiškinų: AT, 4-ojo sunkumo laipsnio hipertenziją, 3-ojo sunkumo laipsnio proteinuriją, 3-4-ojo sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinį ar žarnos prakiurimą pirmos eilės gydymo bevacizumabu metu.

Iš viso 1 072 pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo paskirta vartoti arba Cyramza (n = 536) 8 mg/kg dozė, arba placebo (n = 536) kartu su FOLFIRI. Visi vaistiniai preparatai buvo leidžiami į veną. FOLFIRI gydymo planas buvo toks: 180 mg/m² irinotekano dozė, suleidžiama per 90 minučių, ir 400 mg/m² folino rūgšties dozė, suleidžiama tuo pačiu metu per 120 minučių, po to švirkštine pompa suleidžiama 400 mg/m² 5-fluorouracilo (5-FU) dozė per 2-4 minutes, po to leidžiama nepertraukiama 2 400 mg/m² 5-FU infuzija per 46-48 valandas. Gydymo ciklai į abi rankas buvo kartojami kas 2 savaites. Pacientams, kurie nutraukė vieno arba daugiau pagal gydymo planą vartojamų vaistinių preparatų vartojimą dėl atsiradusio nepageidaujamo reiškinio, buvo leista ir toliau tęsti gydymą kitais pagal gydymo planą vartojamais vaistiniais preparatais tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BI, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė ILNP, objektyvaus atsako dažnį (OAD) ir gyvenimo kokybę (GK) pagal Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (angl., *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC]*) QLQ-C30. Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama, atsižvelgiant į geografinį regioną, naviko KRAS

būklę (mutantinis ar natūralaus tipo [wild-type]) ir laikotarpį, po kurio liga pradėjo progresuoti (LLP) po to, kai buvo pradėtas pirmos eilės gydymas (< 6 mėnesių, palyginti su ≥ 6 mėnesiais).

Bendrasis išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pacientų, vartojusių ramucirumabo, palyginti su tais, kurie vartojo placebo (santykinė rizika 0,844; 95% PI 0,730-0,976; p=0,0219). Bendrojo išgyvenamumo mediana gydymo Ramucirumabum kartu su FOLFIRI grupėje pailgėjo 1,6 mėnesio: 13,3 mėnesio gydymo Ramucirumabum kartu su FOLFIRI grupėje ir 11,7 mėnesio placebo vartojimo kartu su FOLFIRI grupėje (žr. lentelę žemiau).

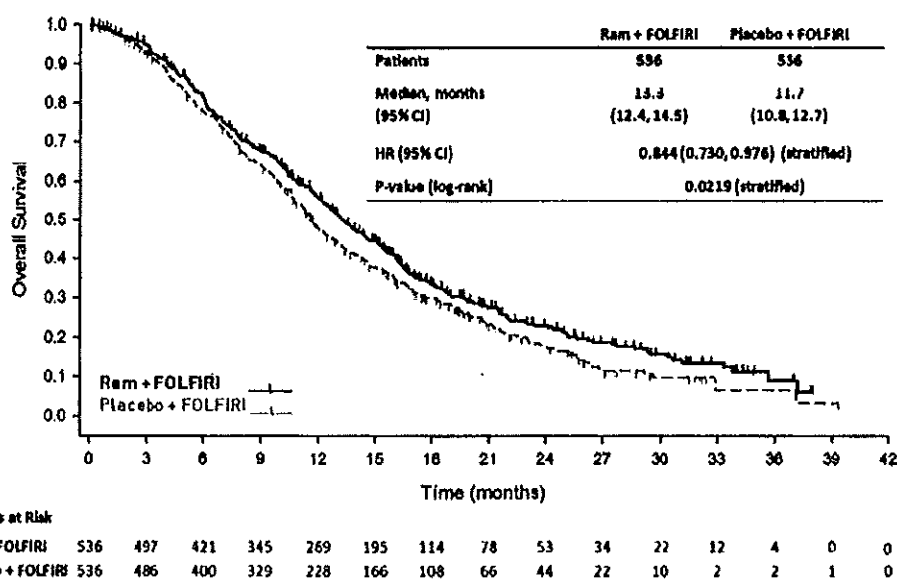
Lentelė. Bendrasis išgyvenamumas RAISE tyrime (ITT analizė)

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536	Placebo + FOLFIRI N = 536
Number of Deaths, n (%)	372 (69.4)	397 (74.1)
Number censored, n (%)	164 (30.6)	139 (25.9)
Median Survival – months (95% CI)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
Log-rank p-value		
Stratified	0.0219	
Hazard ratio (95% CI)		
Stratified	0.844 (0.730, 0.976)	

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients.

Note: Overall survival is the duration from randomization to death. For patients who are alive, overall survival is censored at the last contact.

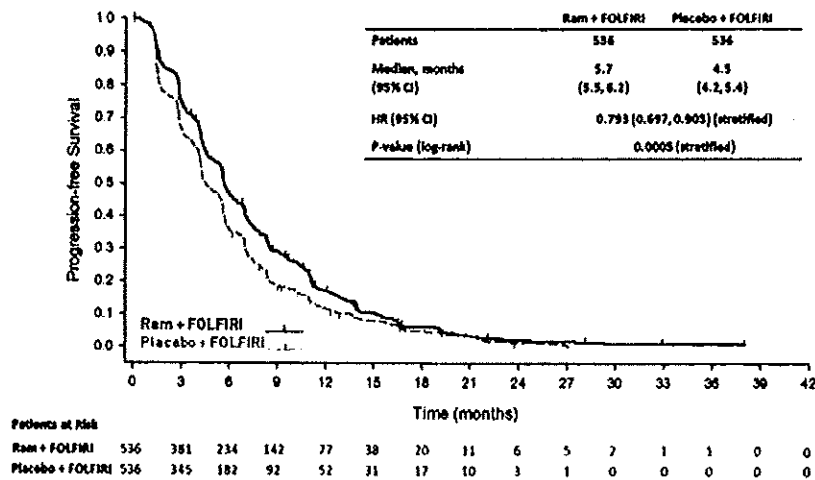
Figure 5. Kaplan-Meier graph of overall survival time by treatment group, ITT population, RAISE



Antrinės vertinamosios baigtys:

Išgyvenamumas ligai neprogresuojant. Išgyvenamumas ligai neprogresuojant buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo ar mirties. Išgyvenamumas ligai neprogresuojant buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pacientų, vartojusių ramucirumabo kartu su FOLFIRI, palyginti su tais, kurie vartojo placebo kartu su FOLFIRI (santykinė rizika 0,793; 95% PI 0,697-0,903; p=0,0005). Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana gydant ramucirumabu kartu su FOLFIRI buvo 5,7 mėnesio lyginant su 4,5 mėnesio vartojant placebo kartu su FOLFIRI (skirtumas - 1,2 mėnesio).

Figure 9. Kaplan-Meier graph of progression-free survival time by treatment group, ITT population, RAISE.



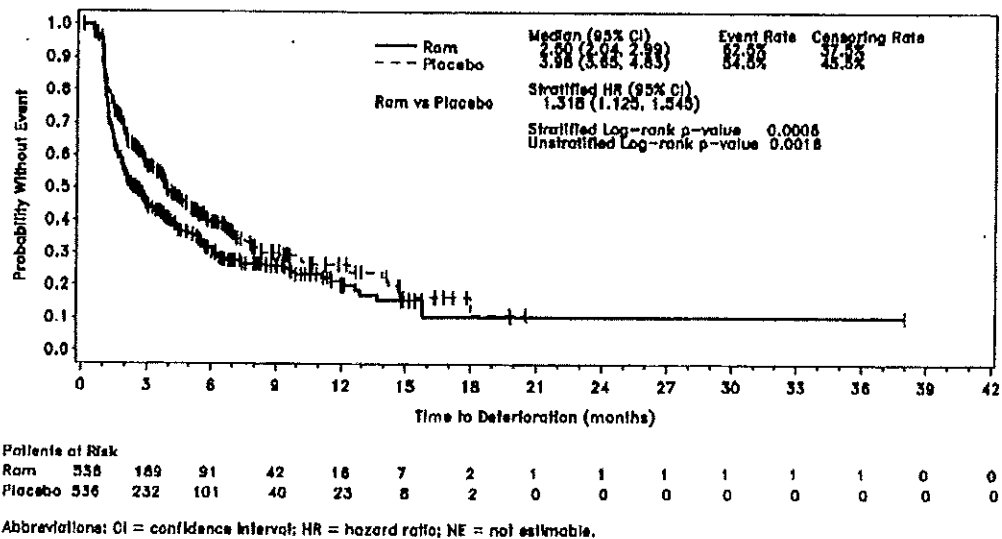
Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; Ram = ramucirumab.

Objektyvaus atsako dažnis. Objektyvaus atsako dažnis buvo apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems yra geriausias visiškasis arba dalinis atsakas. Objektyvaus atsako dažnis abiejose gydymo grupėse buvo panašūs (13,4% gydant ramucirumabu kartu su FOLFIRI, palyginti su 12,5% vartojant placebą kartu su FOLFIRI).

Ligos kontrolė. Ligos kontrolė buvo apibrėžiama kaip pacientų dalis, kuriems yra geriausias pilnas arba dalinis atsakas ar stabili liga. Ligos kontrolės dažnis skaitine reikšme buvo reikšmingai didesnis ramucirumabu kartu su FOLFIRI gydymų pacientų grupėje, palyginti su placebą kartu su FOLFIRI vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 74,1%, palyginti su 68,8%).

Gyvenimo kokybė. Gyvenimo kokybė buvo vertinama pagal Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (angl., the *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [EORTC]) QLQ-C30.

Figure 11. Kaplan Meier of time to deterioration (>10 points change from baseline) in EORTC QLQ-C30 (global health status/QOL).



Iš anksto numatyto pablogėjimo (apibrėžto >10 balų pokytis nuo pradinio lygmens) rizikos santykiai buvo >1 daugumai QLQ-C30 skalių; tai rodo trumpesnį laiką iki pablogėjimo remicirumabo ir FOLFIRI grupės pacientams (7 iš 15 skalių, 95% PI neapėmė 1 (globalinį) sveikatos būklės/gyvenimo kokybės, fizinio funkcionavimo, vaidmens funkcionavimo, emocinio funkcionavimo, nuovargio, apetito netekimo ir vidurių užkietėjimo), kuris skyrėsi statistiškai patikimai. Laikas iki pablogėjimo vertinant bendrą sveikatos būklę buvo 1,5 mėn. trumpesnis ramucirumabo+FOLFIRI grupėje (2,5 vs. 3,98 mėn.). Vertinant aukščiau pateiktą atsako analizę po pirmųjų dviejų vizitų po pradinio vertinimo nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatyti stabilios ligos ar pagerėjimo rodikliai, dalis buvo panaši abiejose grupėse. Todėl *post-hock* pasiūlytas alternatyvus „pablogėjimo“ apibūdinimas – „laikas iki nuolatinio pablogėjimo“. Laiko iki nuolatinio pablogėjimo mediana buvo panaši abiejose grupėse (remicirumabo - 7,69 mėn. [6,31- 8,61] ir placebo - 7,52 mėn. [6,51 -8,15]). Statistiškai patikimai skyrėsi trys skalės – emocinis funkcionavimas, nuovargis ir apetito netekimas.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos ramucirumabu gydytiems pacientams, buvo nuovargis / astenija, neutropenija, leukopenija, viduriavimas, kraujavimas iš nosies ir hipertenzija.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu ramucirumabu (vartojant vieną vaistinį preparatą arba vartojant kartu su citotoksine chemoterapija), buvo:

- virškinimo trakto perforacija;
- sunkus kraujavimas iš virškinimo trakto;
- arterijų tromboembolijos reiškiniai.

Bendras šalutinių simptomų ir sunkių šalutinių reiškinių dažnis skiriant ramucirumabo buvo panašus kaip ir skiriant placebo. Skiriant gydymą ramucirumabu dažniau buvo nustatomi kraujavimo/hemoraginiai įvykiai, kraujavimas iš nosies, hipertenzija, sumažėjęs apetitas, periferinė edema ir proteinurija, tačiau simptomai dažniausiai buvo lengvi (1-2 laipsnio). Ramucirumabo saugumas atitinka onkologinėms ligoms skiriamų chemoterapinių vaistų saugumo reikalavimus.

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, pograpiui	7(-1) ^{&} ■
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, pograpiui***	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.).

* Kadangi remicirumabas sukėlė papildomų nepageidaujamų poveikių bei pablogino pacientų gyvenimo kokybę, 1 balas minusuojamas.

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Ramucirumabas yra prie žmogaus VEGF 2 tipo receptorių specifiskai prisijungiantis antikūnas, kuris blokuoja VEGF-A, VEGF-C ir VEGF-D prisijungimą. Ramucirumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui, kuriam vaistai jau kompensuojami, gydyti.

Klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad ramucirumabas, skiriamas kartu su FOLFIRI metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems liga progresavo gydant arba po pirmesnio gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu, bendrąjį išgyvenamumą pailgino 1,2 mėnesio lyginant su placebo ir FOLFIRI. Tačiau gydymas ramucirumabu pablogino pacientų gyvenimo kokybę.

Viršininkas

 Gintautas Barcys