

J. Tomasič  
2016-06-28

veiklos apsaugos ministerijoje  
2016-06-28  
20... m. ... mėn. ... d.  
9-14562

# 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

2016-06-28 Nr. (118) VR-619  
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

**VOTUBIA** (everolimuzas), 2,5 mg tabletės N28

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusi inkstų angiomiolipoma

Votubia skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusi inkstų angiomiolipoma ir kuriems padidėjusi komplikacijų rizika (remiantis tokiais veiksniais, kaip auglio dydis arba nustatyta aneurizma arba nustatyti daugybiniai ar abiejų inkstų augliai), tačiau kai pacientų nereikia nedelsiant operuoti.  
Įrodymai pagrįsti angiomiolipomos suminio tūrio pokyčio analize.

Su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusi subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGLA)

Votubia skirtas gydyti pacientus, kuriems yra su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusi subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGLA) ir kuriems reikia gydymo, bet negalima atlikti operacijos.

Vaistinio preparato poveikis įrodytas SEGLA tūrio pokyčio analize. Papildomos klinikinės naudos, tokios kaip ligos sukeltų simptomų palengvėjimo, nenustatyta.

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

Su tuberozinės sklerozės kompleksu susijusi inkstų angiomiolipoma **vaikams ir suaugusiems**, kuriems padidėjusi komplikacijų rizika (remiantis tokiais veiksniais, kaip auglio dydis arba nustatyta

aneurizma arba nustatyti daugybiniai ar abiejų inkstų augliai), tačiau kai pacientų nereikia nedelsiant operuoti (TLK-10-AM kodas - Q85.1).

**Komentaras:**

*Votubia* saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma ir kuriems nėra SEGLA, neištirtas. Duomenų nėra. Todėl pareiškėjo siūlomas apribojimas nepriimtinas.

Nurodytas TLK-10-AM kodas - Q85.1 žymi tuberozinę sklerozę, o ne su tuberozinės sklerozės kompleksu susijusi inkstų angiomiolipoma. Tai turėtų atsispindėti apribojimuose.

#### 1.4. Siūlomi apribojimai

Netaikomi

#### 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplaziniai dariniai, kiti antineoplaziniai dariniai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE10.

##### Veikimo mechanizmas

Everolimuzas yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitorius. mTOR yra svarbiausia serino treonino kinazė, kurios aktyvumas daugelic žmonių vėžinių susirgimų atveju padidėja. Everolimuzas susijungia su viduląstelinu baltymu FKBP-12, sudarydamas kompleksą, kuris slopina mTOR komplekso-1 (mTORC1) aktyvumą. mTORC1 signalo perdavimo slopinimas susijęs su baltymų transliavimu ir sinteze, nes sumažėja S6 ribosominės proteinkinazės (S6K1) ir eukariotinio elongacijos faktoriaus 4E-prijungiančio baltymo (4EBP-1), reguliuojančio ląstelės cikle, angiogenezeje ir glikolizėje dalyvaujančius baltymus. aktyvumas. Everolimuzas gali mažinti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekį. Pacientams, turintiems TSK, gydymo everolimuzu metu didėja KEAF-A ir mažėja KEAF-D lygiai. Everolimuzas yra stiprus naviko ląstelių, endotelio ląstelių, fibroblastų ir su kraujagyslėmis susijusių lygiųjų raumenų ląstelių augimo ir proliferacijos inhibitorius bei *in vitro* ir *in vivo* sumažina solidinio naviko glikolizę.

##### Dozavimas

##### Su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma

Rekomenduojama everolimuzo dozė yra 10 mg kartą per parą. Gydymą tęsti tol, kol pasireiškia klinikinė nauda arba nepageidautinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę, pacientas neturi gerti papildomos dozės, kitą dozę reikia gerti įprastu laiku.

##### 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 patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSC) – tai įgimtas sutrikimas, kuris pasireiškia dėl vieno iš dviejų genų mutacijos: TSC1 geno (koduoja hamartiną/TSC1) ar TSC2 geno (koduoja tuberiną/TSC2). Ligos paplitimas Europos Bendrijoje yra maždaug 1 iš 6000 gyvagičių ir 1,04 atvejų 10000 asmenų. Angiomiolipomos (AMLs) yra dažniausia TSC inkstų forma, pasireiškianti maždaug 60-80% TSC sergančių pacientų.

Pagrindinis inkstų angioliipomos gydymo tikslas yra sumažinti simptomus, tokius kaip skausmas ir hemoragijos. Ši liga gydoma chirurgiškai. Alternatyva chirurginiam gydymui yra angiomiolipomų emboizacija. Pastaruoju metu embolizacija laikoma geriausiu didelių (>4 cm) angiomiolipomų gydymu. Tačiau, ji netinka, jei angiomiolipoma pažeidžia inksto parenchimą.

Everolimuzas yra nauja veiklioji medžiaga, skirta simptomiškai gydyti TSK, kai negalima chirurginė intervencija.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Bissler J et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-824.
2. Bissler J et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 0:1-9;doi: 10.1093/ndt/gfv249.
3. Kingswood JC et al. The effect of Everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1203-1210.

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. EXIST-II	1			1			1	3
2. EXIST-II tęsinys	1						1	2
3. EXIST-1	1	1					1	3

\*-viskas yra taip vertinama 1 balu (1-5 balų).

\*\*-Arkas yra taip vertinama 1 balu (1-5 balų).

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### EXIST-II

Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas everolimuzo ir placebo poveikis pacientams, sergantiems su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusia inkstų angiomiolipoma. Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 m. tuberozine skleroze sergantys

pacientai, kuriems naudojant KT ar MRT buvo nustatyta bent viena  $\geq 3$  cm ilgio (matuojant didžiausiam skersmenyje) angiomiolipoma. 118 pacientų santykiu 2:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: everolimuzo (n=79) ir placebo (n=39). Pacientai vartojo tiriamąjį preparatą iki angiomiolipomos progresijos, netoleruojamo toksiškumo ar sutikimo dalyvauti tyrime nutraukimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo angiomiolipomos atsako dažnis po 6 mėn., įvardytas kaip pacientų, kurių suminis visų pažeidimų dydžio sumažėjimas  $\geq 50\%$  ir kuriems nepasireiškė angiomiolipomos progresavimas, dalis. Angiomiolipomos progresavimas buvo fiksuojamas esant bent vienam požymiui: suminis visų angiomiolipomų padidėjimas  $\geq 25\%$ , naujos angiomiolipomos  $\geq 1$  cm diametro dydžio ilgiausiam skersmenyje atsiradimas, inksto padidėjimas  $\geq 20\%$  arba angiomiolipomos sukeltas  $\geq 2$  laipsnio kraujavimas (pagal, NCI CTCAE [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events] kriterijus). Antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki angiomiolipomos padidėjimo ir odos pažeidimų sumažėjimo dažnis.

Tiriamąjo vaistinio preparato vartojimo mediana everolimuzo grupėje buvo 38 sav., placebo grupėje 34 sav.

Pacientų, kuriems nustatytas angiomiolipomos atsakas, po 6 mėn., dalis everolimuzo grupėje buvo statistiškai patikimai didesnė nei placebo grupėje, atitinkamai 42% (33/79, 95% PI 31-53%) ir 0% (0/39, 95% PI 0-9%),  $p < 0,0001$ . Vidutinis laikas iki atsako pradžios buvo 2,9 mėn. Po 24 savaičių 55% everolimuzo grupės pacientų ir nė vienam placebo grupės pacientui nustatytas bent 50% sumažėjęs suminis angiomiolipomų dydis. Vidutinis laikas iki angiomiolipomos dydžio progresavimo everolimuzo grupėje buvo statistiškai patikimai ilgesnis nei placebo grupėje: rizikos santykis (HR – hazard ratio) 0,08 (95% PI 0,02-0,37;  $p < 0,0001$ ). Tyrimo pradžioje su tuberozine skleroze susijusių odos pažeidimų turėjo 114 pacientų. Everolimuzo grupėje stebėtas statistiškai patikimai dažnesnis odos pažeidimų sumažėjimas palyginus su placebo grupe: 26% vs 0%,  $p = 0,0002$ .

### EXIST-II tęsinys

Tai EXIST-II klinikinio tyrimo atviras tęsinys. Pacientai, kurie EXIST-II tyrime vartojo everolimuzo, galėjo dalyvauti atviraime tyrimo pratęsimu. Iš viso atviro tęstinio tyrimo metu 112 pacientų vartojo everolimuzo: 79 pacientai tęsė tiriamąjo vaistinio preparato vartojimą ir 33 pacientai iš placebo grupės pradėjo vartoti everolimuzą. Vidutinis pacientų, vartojusių everolimuzo, amžius buvo 32,2 metai, 65,2% buvo moterys, o 37,5% pacientų buvo taikytas chirurginis angiomiolipomos gydymas prieš pradėdant skirti everolimuzo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo angiomiolipomos suminio dydžio  $\geq 50\%$  sumažėjimo dažnis, nesant naujų  $\geq 1$  cm pažeidimų, inkstams nepadidėjus  $> 20\%$  ir nepasireiškus su angiomiolipoma susijusiam kraujavimui iš inkstų.

Duomenys iš abiejų EXIST-II tyrimo dalių (dvigubai aklos ir atviros) buvo apjungti ir analizuoti kartu. Iš visų 107 pacientų turėjusių angiomiolipomų, klinikinis atsakas pasireiškė 54% pacientų (everolimuzo vartojimo mediana 28,9 mėn.). Pacientų, kuriems po 96 savaičių angiomiolipomos suminis dydis sumažėjo  $\geq 30\%$  ir  $\geq 50\%$  dalis atitinkamai buvo 81,6% (62/76) ir 64,5% (49/76).

### EXIST-1

EXIST-1 (CRAD001M2301) tyrimas – randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris, III fazės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas Votubia efektyvumas ir saugumas SEGLA (su tuberozinės sklerozės kompleksu susijusi subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma) sergantiems pacientams. Daliai šių pacientų taip pat buvo inkstų angiomiolipoma. Tačiau tokių pacientų skaičius buvo mažas, ir everolimuzo poveikis šiems pacientams buvo tik žvalgomasis. Todėl šio tyrimo duomenys nepakankami everolimuzo terapinei naudai nustatyti gydant inkstų angiomiolipomą.

### 3.3 Vaistinio preparato saugumas

#### EXIST-II

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos everolimuzo ir placebo grupėse atitinkamai buvo stomatitas (48% ir 8%), nazofaringitas (24% ir 31%) ir į aknę panašus odos pažeidimas (22% ir 5%). 4% pacientų everolimuzo grupėje ir 10% placebo grupėje nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų. 17% pacientų placebo grupėje nutraukė dalyvavimą tyrime dėl simptomų progresavimo. Su inkstų funkcija susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo retesnės everolimuzo grupėje: proteinurija 4% vs 8%, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujo plazmoje 1% vs 8%.

#### EXIST-II-tęsinys

Nei vienam iš everolimuzo vartojusių pacientų nepasireškė kraujavimas iš inkstų. Naujų ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų, nei prieš tai atlikto klinikinio tyrimo metu nebuvo pastebėta. Nepageidaujamų reakcijų dažnis su laiku mažėjo.

#### EXIST-1

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo burnos ertmės gleivinės opos, stomatitas, nuovargis ir bėrimai (kiekvienos reakcijos pasireiškimo dažnis  $\geq 20\%$ ).

#### 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 type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" 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: 12 balų

Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSC) – tai įgimtas sutrikimas, kuris pasireiškia dėl vieno iš dviejų genų mutacijos: TSC1 geno (koduoja hamartiną/TSC1) ar TSC2 geno (koduoja tuberiną/TSC2). Ligos paplitimas Europos Bendrijoje yra maždaug 1 iš 6000 gyvagičių ir 1,04 atvejų 10000 asmenų. Angiomiolipomos (AMLs) yra dažniausia TSC inkstų forma, pasireiškianti maždaug 60-80% TSC sergančių pacientų.

Pagrindinis inkstų angioliipomos gydymo tikslas yra sumažinti simptomus, tokius kaip skausmas

ir hemoragijos. Ši liga gydoma chirurgiškai. Alternatyva chirurginiam gydymui yra angiomiolipomų emboizacija. Pastaruoju metu embolizacija laikoma geriausiu didelių (>4 cm) angiomiolipomų gydymu. Tačiau, ji netinka, jei angiomiolipoma pažeidžia inksto parenchimą.

Everolimuzas yra nauja veiklioji medžiaga, skirta simptomiškai gydyti TSK, kai negalima chirurginė intervencija.

Klinikinių tyrimų duomenimis everolimuzas statistiškai patikimai geriau negu placebo sumažina angiomiolipomų dydį. Ilgalaikė gydymo everolimuzu nauda – ligos sukeltų simptomų pagerėjimas, kraujavimų prevencija ir sumažėjęs embolizacijos/nefrektomijos poreikis, kol kas nežinoma. Europos vaistų agentūra yra įpareigojusi registruotoją ištirti ilgalaikį everolimuzo poveikį ligos simptomams.

Tarnyba atkreipia Komisijos dėmesį, kad pareiškėjo siūloma kompensuoti vaisto skyrimo indikacija yra platesnė negu registruota. Pareiškėjas siūlo įrašyti everolimuzą (*Votubia*) į kompensuojamųjų vaistų sąrašą gydyti **vaikams ir suaugusiesiems**, kuriems yra inkstų angiomiolipoma, susijusi su tuberozinės sklerozės kompleksu, ir kuriems padidėjusi komplikacijų rizika (remiantis tokiais veiksniais, kaip auglio dydis arba nustatyta aneurizma, arba nustatyti daugybiniai ar abiejų inkstų augliai), kai pacientų nereikia nedelsiant operuoti. Tačiau oficialioje vaistinio preparato informacijoje (preparato charakteristikų santraukoje) nurodyta, kad ***Votubia* saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma ir kuriems nėra SEGLA, neištirtas**. Todėl vaisto terapinė vertė nustatyta tik suaugusiems pacientams.

Pareiškėjo nurodytas TLK 10 AM kodas – Q85.1 – žymi tuberozinę sklerozę, o ne su tuberozinės sklerozės kompleksu susijusią inkstų angiomiolipomą. Tai turėtų atsispindėti vaisto skyrimo apribojimuose.

Viršininkas



Gintautas Barcys