



**PASTU 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

2017-04-03 Nr. 1181/AR-  
I 2016-12-01 Nr. (1.2.10.3-1105  
25)10-10014

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO ŠARŠUS VAISTINIO PREPARATO**  
**TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

**1. Bendroji informacija**

**1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas**

**BOSULIF (bosutinibas) 100 mg ir 500 mg plėvele dengtos tabletės.**

**1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos**

Bosutinibas skiriamas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra Philadelphia chromosomai teigiama lėtinės mieloidinės leukemijos (Ph+ LML), pirmiau gydytos vienu ar daugiau tirozino kinazės inhibitoriumi (-ių), lėtinė fazė (LF), akceleracijos fazė (AF) ir blastų fazė (BF), ir manoma, kad jiems netinka skirti gydymo imatinibu, nilotinibu arba dasatinibu.

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

Lėtinė mieloidinė leukemija (TLK-10-AM kodas C92.1).

Vaistinis preparatas būtų skiriamas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra Philadelphia chromosomai teigiama lėtinės mieloidinės leukemija (Ph+ LML), pirmiau gydytos vienu ar daugiau tirozino kinazės inhibitoriumi (-ių), lėtinė fazė (LF), akceleracijos fazė (AF) ir blastų fazė (BF), ir manoma, kad jiems netinka skirti gydymo imatinibu, nilotinibu arba dasatinibu.

**1.4. Siūlomi apribojimai**

Pagal indikaciją.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė priešnavikiniai vaistiniai preparatai, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE14.

Bosutinibas yra antros kartos tirozinkinazės inhibitorius, skirtas gydyti lėtinei mieloleukemijai (LML) – hematopoezinių kamieninių ląstelių ligai, kuri apibūdinama granulocitų ir jų nebrandžių prekursorių (taip pat ir blastų) proliferacija. Išskiriamos trys LML fazės: lėtinė fazė (LF), akceleracijos fazė (AF) ir blastų fazė (BF). Gyvenimo trukmė negydant CF LML yra apie 3-5 metus. Liga šiuo metu gydoma pirmos kartos tirozinkinazės inhibitoriumi imatinibu bei antros kartos tirozinkinazės inhibitoriais nilotinibu ir dasatinibu.

#### Veikimo mechanizmas

Bosutinibas priklauso vaistinių preparatų, vadinamų kinazės inhibitoriais, farmakologinei grupei. Bosutinibas slopina nenormalią Bcr-Abl kinazę, kuri skatina LML atsiradimą. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad bosutinibas prisijungia prie kinazės domeno Bcr-Abl. Be to, bosutinibas yra Src šeimos kinazių, įskaitant Src, Lyn ir Hck, inhibitorius. Bosutinibas minimaliai slopina PDGF receptorių ir c-Kit.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, bosutinibas slopina LML ląstelių, Ph+ ūminės limfoblastinės leukemijos ląstelių ir iš pacientų organizmo išskirtų pirminių primityviųjų LML ląstelių linijų proliferaciją ir išgyvenimą. Bosutinibas slopino 16 iš 18 imatinibui atsparių formų Bcr-Abl, išreikštų pelių mieloidinių ląstelių linijose. Gydymas bosutinibu sumažino augančių LML navikų dydį plikų pelių organizme ir slopino mieloidinių navikų su išreikštomis imatinibui atspariomis Bcr-Abl formomis augimą pelių organizmė. Be to, bosutinibas slopino receptorių tirozinkinazes c-Fms, EphA ir B receptoriuose, Trk šeimos kinazės, Axl šeimos kinazės, Tec šeimos kinazės, kai kuriuos ErbB šeimos atstovus, nereceptorinę tirozinkinazę Csk, Ste20 šeimos serin-/treoninkinazes ir dvi nuo kalmodulino priklausomas kinazes.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 500 mg bosutinibo vieną kartą per parą. Klinikinių tyrimų metu gydymas bosutinibu buvo tęsiamas tol, kol liga pradėjo progresuoti arba kol pacientas pradėjo jo netoleruoti

### 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 patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Vaistinis preparatas Bosutinibas (ATC kodas – L01XE14) yra nauja veikloji medžiaga, priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Šiuo metu šiai ligai gydyti kompensuojami vaistiniai preparatai imatinib, nilotinib ir dasatinib priklauso priešnavikinių vaistinių preparatų, balymo kinazės inhibitorių grupei, (ATC kodai - L01XE01, L01XE08 ir L01XE06 atitinkamai).

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Khoury JH et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012 Apr 12;119(15):3403-12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo akluo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Khoury JH, 2012	0			0			1	1

\* atskaitoma kaip vertinimas 1 balu, ne – 0 balu.  
\*\* atskaitoma kaip vertinimas 0 balu, ne – 1 balu

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateiktas vienas I/II fazės, atviras, vienos grupės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 571 Ph+ leukemija sergantis pacientas. Pirma tyrimo dalis buvo dozės didinimo tyrimas, kurio metu nustatyta maksimali toleruojama dozė, kuri vėliau vartota 2 tyrimo dalyje. Ši tyrimo dalis nevertinta.

Antroje tyrimo dalyje vertintas vaisto saugumas ir efektyvumas gydant pacientus su Ph+ LML, kurie jau buvo gydyti ir liga buvo toliau pažengusi. Į tyrimą buvo įtraukti amžius  $\geq 18$  metų pacientai su Ph+ LML ar Ph+ ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), kuriems gydymas imatinibu buvo neefektyvus (pirminis atsparumas visai imatinibo dozei [600 mg], kurių liga progresavo ar atsinaujimo vartojant visą imatinibo dozę, ar kurie jo netoleravo. Pacientų būklė pagal ECOG turėjo būti 0 arba 1 ir kurie negavo jokio antiproliferacinio ar antileukeminio gydymo 7 dienas iki gydymo busatinibu pradžios.

Pacientai vartojo 500 mg busatinibo vieną kartą per dieną iki ligos progresavimo (transformacijos į AF/BF LML ar gauto atsako praradimo), netoleruojamo toksiškumo ar sutikimo nutraukimo.

Efektyvumas buvo vertintas tokiose pogrūpiuose: LF LML (antraeilis gydymas; pacientams, kuriems buvo atsparumas imatinibui arba jie jo netoleravo, kitų TKI nevartojo, n=288); LF LML (trečiaeilis gydymas; pacientams, kuriems imatinibas buvo neefektyvus ir kurie gavo dasatinibą ir/ar nilotinimą, n=118), AF LML (n=76) ir BF LML (n=64)

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo reikšmingas citogeninis atsakas (MCyR, *major cytogenetic response*) dažnis po 24 savaitių gydymo imatinibui atspariems LF LML pacientams (antraeilis gydymas).

Reikšmingas citogenetinis atsakas apėmė dalinį ir visišką citogeninį atsaką ir apibūdintas 0-35% Ph+ metafazių. MCyR buvo gautas 31% pacientų (90/288); 33% imatinibui atsparių pacientų (66/200) ir 27% imatinibą netoleruojančių pacientų.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo: 1) bendrieji MCyR ir MMR (*major molecular response*) atsakai LF LML pacientams, prieš tai gydytiems tik imatinibu; 2) citogenetinio ir hematologinio LF LML pacientų, prieš tai gydytų imatinibu ir dasatinibu ir/arba nilotinibu, atsako dažnis; 3) Pažengusiomis (AF ir BP) LML stadijomis sergančių pacientų citogenetinio atsako dažnis; 4) LF LML pacientų, prieš tai gydytų imatinibu ir dasatinibu ir/arba nilotinibu, transformacijos į AF ar BF dažnis, AF LML sergančiųjų transformacijos į BF dažnis; jų išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas.

Antrinės vertinamosios baigtys pateiktos lentelėje žemiau. ALL rezultatai (n=24) ir antrinės vertinamosios baigtys LF LML antracilium gydymui nepateikiamos, nes jos neatitinka registruotos indikacijos.

Lentelė. LML pogrupių antrinės vertinamosios baigtys (iš *Scottish Medicine Consortium* vertinimo, 2015 vasario 15 d).

Lėtinė mieloleukemija (LML), pogrupiai			
	Lėtinė fazė LML (trečios eilės gydymas) (n=118)*	Akceleracijos fazė LML*** (n=76)	Blastų fazė LML (n=64)
<b>Kumuliacinis reikšmingas citogenetinis atsakas (MCyR)</b>			
% (n/N)	40% (40/110)**	35%	30%
95% PI	Nepateikta	24% iki 47%	18% iki 44%
<b>MCyR trukmė</b>			
K-M po 1 metų %	74	62	7.9
95% PI	57 iki 85	39 iki 79	0.5 iki 30
K-M po 2 metų %	71	---	---
95% PI	54 iki 83		
K-M po 3 metų %	64	---	---
95% PI	46 iki 78		
<b>Kumuliacinis visiškas hematologinis atsakas</b>			
% (n/N)	73 (85/1160)**	35	15
95% PI	neskelbta	24 iki 47	7,1 iki 27
<b>Išgyvenamumas be progresijos</b>			
Mediana	Nepasiekta	22,1 mėn.	5,5 mėn.
po 1 metų %	78	65	14
95% PI	68 iki 86	52 iki 75	6,0 iki 26
po 2 metų %	75	---	---
95% PI	64 iki 83		
<b>Bendras išgyvenamumas</b>			
Mediana	Nepasiekta	Nepasiekta	11,1 mėn.
po 1 metų %	91	76	44
95% PI	85 iki 95	65 iki 84	31 iki 65
po 2 metų %	84	---	---
95% PI	76 iki 90		

\* 2012 m. vasario 15 d. duomenys, jei nenurodyta kitaip; \*\* 2013 m. gegužės 15 d. duomenys; 2011 m. kovo 28 d. duomenys. PI – pasikliautinis intervalas, K-M – Kaplan Meier, --- duomenys konfidencialūs ir nepateikti

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bendras bosutinibo toksiškumas reikšmingai nepriklausė nuo LML fazės ir gydymo eilės. Skiriant

bosutinibo antrai, trečiaai/ketvirtai eilei sergantiesiems LF LML, dozę mažinti, daryti pertrauką ar gydymą nutraukti dėl nepageidaujamų poveikių, ypač trombocitopenijos, reikėjo dažniau prieš tai taikyto gydymo TKI netoleravusiems pacientams negu tiems, kam išsivystė atsparumas TKI. Mirties atvejai LF LML antros eilės gydymo kohortoje pasitaikė 0 pacientų iš 90 (30 dienų nuo paskutinės gautos vaisto dozės laikotarpiu) prieš tai gydymo kitu TKI netoleravusiems pacientams, lyginant su 7 iš 196, kuriems išsivystė atsparumas prieš tai taikytam gydymui TKI. Visose tiriamųjų kohortose (200-WW tyrimo) stebėtas gydymo nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų poveikių (LF LML 2L – 22%; LF LML 3L – 25%; ADV – 18%) buvo panašus į tą, kuris nurodomas pirmos eilės gydymo bosutinibu III fazės klinikiniam tyrimo, gydant naujai diagnozuotą LML (BELA tyrimas I), t.y. – 19%, esant gydymo trukmės medianai 13,8 mėnesio.

#### Komentaras:

Atlikus Pareiškėjo pateiktų bosutinibo klinikinių tyrimų vertinimą Europos vaistų agentūra (EVA) konstatavo, kad esamų duomenų nepakanka pagrįsti bosutinibo skyrimą pirmos eilės LML gydymui, o antros eilės gydymo efektyvumą patvirtinančių tyrimų nėra atlikta, todėl bosutinibas gali būti naudojamas kaip paskutinės eilės pasirinkimas LML sergantiems pacientams, atitinkantiems „nepatenkinto medicininio poreikio“ kriterijus. Dėl šios priežasties, iš visos tyrimo populiacijos (n=571) tolimesnei *post-hoc* efektyvumo analizei buvo atrinktas 52 pacientų pogrupis (atitinkantis „nepatenkinto medicininio poreikio“ kriterijus). EMA vertinime komentuojama, kad nors ir „nepatenkinto medicininio poreikio“ grupė nebuvo didelė, bet duomenys iš didesnių to paties tyrimo grupių (atskaitinė arba „reference“ populiacija) įrodo gydymo veiksmingumą. EMA vertinime taip pat pažymima, kad svarbi buvo ir ilgalaikio LF LML sergančiųjų atsako į trečios eilės gydymą gavusiųjų kohortoje reikšmė minimizuojant LF CMP transformacijos į AF ar BF riziką. Sąlyginis rinkodaros teisių suteikimas buvo patvirtintas kartu su įpareigojimu iki 2018 rugsėjo mėnesio atlikti patvirtinamąjį vienos grupės, atvirą, multicentrinį klinikinį tyrimą užregistruotai indikacijai patvirtinti.

Pareiškėjas pateikė duomenis, kurie publikuoti 2012 m. Tikėtina, kad pacientai buvo stebimi toliau ir yra daugiau duomenų apie preparato efektyvumą. Pareiškėjas turėtų pateikti vėliausius duomenis apie pacientų bendrąjį išgyvenamumą registruotai vaisto indikacijai.

#### 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 preparatu, 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 balais – nenustatyta.

Bosutinibas (Bosulif) yra naujas antros kartos tirozinkinazės inhibitorius, priklausantis jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas. Šiuo metu šiai ligai gydyti kompensuojami vaistiniai preparatai imatinib, nilotinib ir dasatinib priklauso priešnavikinių vaistinių preparatų, baltymo kinazės inhibitorių grupei, (ATC kodai atitinkamai L01XE01, L01XE08 ir L01XE06).

Pareiškėjas siūlo bosutinibą įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą gydyti pacientams, kuriems yra Ph+ lėtinės mieloidinės leukemijos lėtinė, akceleracijos ar blastų fazė, kurie jau buvo gydyti vienu ar daugiau tirozino kinazės inhibitoriumi, ir kuriems netinka gydymas imatinibu, nilotinibu arba dasatinibu.

Vertinimui pateikti vieno I/II fazės, nerandomizuoto, atviro, vienos grupės tyrimo duomenys. Vaisto efektyvumas ir saugumas nelygintas su kitais vaistiniais preparatais.

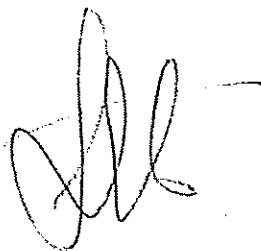
Šio tyrimo metu reikšmingas citogenetinis atsakas (pagrindinė vertinamoji baigtis), skiriant vaistą kaip antros eilės gydymą, gautas 31% pacientų (90/288): 33% imatinibui atsparių pacientų (66/200) ir 27% imatinibą netoleruojančių pacientų. Tačiau nežinoma, koks šio preparato efektyvumas šiems pacientams lyginant su dabar kompensuojamais vaistais nilotinibu ir dasatinibu. Taip pat nėra duomenų, kiek pacientų Lietuvoje negali vartoti imatinibo ar kitų tirozinkinazės inhibitorių.

Antrinės vertinamosios baigtys parodė, kad bosutinibo skiriant kaip trečios eilės gydymą LF LML sergantiems pacientams po dviejų metų gyveno 84% pacientų, bet bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. AF ir BF LML pacientų buvo mažai, nežinoma, kiek gydymų šie pacientai buvo gavę anksčiau, taip pat paskelbta mažai efektyvumo rezultatų, todėl neaišku, kokia galėtų būti bosutinibo terapinė nauda.

Pareiškėjas pateikė duomenis, kurie publikuoti 2012 m. Tikėtina, kad pacientai buvo stebimi toliau ir yra daugiau duomenų apie preparato efektyvumą. Pareiškėjas turėtų pateikti vėliausius duomenis apie pacientų bendrąjį išgyvenamumą registruotai vaisto indikacijai.

Tarnybos nuomone, bosutinibo terapinei naudai nustatyti būtina papildoma informacija iš specialistų apie bosutinibo vietą gydant LML ir jos formas, imatinibo, dasatinibo ir nilotinibo neefektyvumo ir netoleravimo paplitimą.

Viršininko pavaduotojas,  
 laikinai vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas