

Sveikatos apsaugos ministerijoje
GAUTA
2017-05-17
Nr. 9-11250



PASŲ 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

2017-05-04 Nr. (1.18)2R-1925
[2017-01-04 Nr. (1.2.10.3-25)
10-81

**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

ADCETRIS (bretuksimabo vedotinas), 50 mg, milteliai infuziniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Bretuksimabas vedotinas skirtas suaugusiesiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba gydymui atsparia CD30+ Hodžkino limfoma, gydyti:

- 1. po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (AUTOKKLT) arba
- 2. po mažiausiai dviejų anksčiau taikytų gydymo metodų, kuomet AUTOKKLT arba chemoterapija daugeliu vaistinių preparatų nėra gydymo pasirinkimas.

Bretuksimabas vedotinas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems CD30+ Hodžkino limfoma, kuriems padidėjusi atkryčio ar progresavimo po AUTOKKLT rizika.

Bretuksimabas vedotinas skirtas suaugusiesiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui atsparia sisteminė anaplazine didelių ląstelių limfoma (sADLL), gydyti.

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

Bretuksimabas vedotinas skirtas suaugusiesiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia CD30+ Hodžkino limfoma (TLK-10-AM kodas – C81.0- C81.9), gydyti

po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (AUTOKKLT) arba po mažiausiai dviejų anksčiau taikytų gydymo metodų, kuomet AUTOKKLT arba chemoterapija daugeliu vaistinių preparatų nėra gydymo pasirinkimas.

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 vaistai; kiti priešnavikiniai vaistai; monokloniniai antikūnai, ATC kodas: L01XC12.

Veikimo mechanizmas

Brentuksimabas - tai vaisto monometilauristatino E (MMAE) ir antikūno (IgG1), kuris perneša priešnavikinį preparatą, nulemiantį apoptozinę CD30 išreiškiančių navikų ląstelių žūtį, junginys, kuris prisijungia prie CD30, esančio ant ląstelių paviršiaus, ir sukelia ADC-CD30 komplekso internalizaciją, kuris vėliau pernešamas į lizosomų kompleksą. Ląstelės viduje proteolizės metu išlaisvintas MMAE prisijungia prie tubulino ir sutrikdo mikrotubulių tinklo veiklą, sustabdo ląstelės ciklą ir nulemia apoptozinę CD30 išreiškiančio naviko ląstelių žūtį.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1,8 mg/kg, kuri per 30 minučių sulašinama į veną kas 3 savaites.

Gydymą reikia tęsti, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas. Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar gydymui atsparia HL arba sADLL, kuriems liga stabilizuojasi arba jų būklė pagerėja turi būti skiriami mažiausiai 8 ciklai, bet ne daugiau nei 16 ciklų. Pacientams, sergantiems HL esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo rizikai po AKLT, gydymas ADCETRIS turi būti pradėtas pasveikus po AKLT, atsižvelgiant į klinikinę būklę. Šiems pacientams turi būti skiriama iki 16 ciklų.

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 patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3.

Brentuksimabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, skirtas suaugusiesiems pacientams, sergantiems Hodžkino limfoma (TLK-10-AM kodas – C81.0- C81.9), gydyti, kuriems vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. SG035-0003: Younes A et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18):2183-9.
2. Gopal AK et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 25(8): 1236-43.
3. Chen R et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-1566

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai akklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
SG035-0003	0			0			1

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

SG035-0003 – atviras, nerandomizuotas II fazės vienos tiriamosios grupės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 102 tiriamieji iš 25 centrų JAV, Kanadoje ir Europoje. Tyrimas vykdytas nuo 2009 vasario mėn. iki 2010 rugpjūčio mėn. Stebėjimo trukmė: 24 mėn. (pirminis vertinimas); 3 metų išgyvenamumo vertinimas; 5 metų išgyvenamumo vertinimas. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 12 metų amžiaus (JAV centruose, kitur – vyresni nei 18 metų amžiaus) pacientai, kuriems nustatyta recidyvuojanti ar gydymui atspari Hodžkino limfoma, anksčiau gydyta chemoterapija bei AUTOKKLT, histologiškai patvirtintos CD30+ Hodžkino Reed-Sternberg ląstelės, kompiuterine tomografija patvirtintas $\geq 1,5$ cm navikas, fluordezoksigliukozę kaupiantis liga pagal pozitronų emisijos tomografiją, ir funkcinė būklė pagal ECOG 0 arba 1. Be to laboratorinių tyrimų rodikliai turėjo būti: absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1000/\mu\text{l}$; trombocitų skaičius $\geq 50.000/\mu\text{l}$, kreatinino koncentracija serume $\leq 1,5x$ virš normos, ALT ir AST $\leq 2,5x$ virš normos. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai: atlikta ALOKLT, nėštumas, ankstesnis gydymas brentuksimabu vedotinu, širdies nepakankamumas, kitas piktybinis navikas, smegenų ar smegenų dangalų liga.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: nepriklausomo duomenų monitoringo komiteto įvertintas objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR), kuris apibūdintas daliniu (didesnė nei 50 proc. išmatuojamų darinių regresija) ir visišku (visų ligos simptomų išnykimas) atsaku.

Antrinės vertinamosios baigtys: atsako į gydymą trukmė; visiškos remisijos dažnis; išgyvenamumas be ligos progresavimo; bendras išgyvenamumas; šalutinių poveikių dažnis ir sunkumas.

Tyrimo dalyvavo tik viena pacientų grupė, 20 pacientų gydymą tiriamuoju vaistu nutraukė pasireiškus nepageidaujamiems poveikiams.

Rezultatai. Objektyvus atsako dažnis: pirminis vertinimas - 75 proc. (95 proc. PI 64,9 – 82,6); vertinimas po 3 metų stebėjimo - 72 proc. Atsako į gydymą trukmės mediana: 6,7 mėn. (95 proc. PI 3,6 – 14,8). Visiškos remisijos dažnis: pirminis vertinimas - 34 proc. (95 proc. PI 25,2 – 44,4); vertinimas po 3 metų stebėjimo - 18 proc. (12 proc. netaikant papildomo gydymo); vertinimas po 5 metų stebėjimo - 13 proc. (9 proc. netaikant papildomo gydymo). Išgyvenamumo be ligos

progresavimo mediana: pirminis vertinimas 5,6 mėn. (95 proc. PI 5,0 – 9,0); vertinimas po 3 metų stebėjimo 9,3 mėn. (95 proc. PI 7,1 – 12,2). Bendro išgyvenamumo mediana: pirminis vertinimas 22,4 mėn. (95 proc. PI 21,7 – nepasiekta); vertinimas po 3 metų stebėjimo: 40,5 mėn. (95 proc. PI 28,7 – nepasiekta); vertinimas po 5 metų stebėjimo - 40,5 mėn. (95 proc. PI 28,7 – 61,9).

Remiantis atliktos pacientų pogrupių analizės duomenimis statistiškai reikšmingai didesnę mirties riziką patyrė vyresni pacientai, taip pat pacientai, kuriems praeityje taikyta daugiau gydymo metodų, blogesnės funkcinės būklės pacientai, pacientai, kuriems nustatyti didesni kaulų čiulpų pažeidimai. Suminio navikų dydžio sumažėjimas buvo užfiksuotas 96 pacientams (94 proc. nuo visų dalyvavusių tyrime). Keturi tyrime dalyvavę pacientai nebuvo įtraukti į šią analizę, nes trims iš jų galimybės įvertinti navikų dydį nebuvo, o vienam pacientui nebuvo atliktas antrinis navikų dydžio vertinimas.

Klinikiniame tyrime SG035-0003 buvo tik viena tiriamųjų grupė dėl itin mažos recidyvuojančia ar gydymui atsparia Hodžkino limfoma po AUTOKKLT sergančių pacientų populiacijos ir standartinio alternatyvaus gydymo nebuvimo. Nors pateiktųjų rezultatų tiesioginis lyginimas su kitų klinikinių tyrimų rezultatais nėra visiškai korektiškas, pažymėtina, kad bendrojo išgyvenamumo mediana gydant brentuksimabu vedotinu buvo 40,5 mėn., tuo tarpu Horning su bendraautoriais atliktos retrospektyvinės transplantacijos centrų registro duomenų (n=2200 pacientų) analizės duomenimis pacientų, kurių liga atsinaujina po AUTOKKLT, bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 28,8 mėn. (abiem atvejais naudoti ilgesnio nei 3 metų stebėjimo duomenys).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dėl vaisto vartojimo ištikusių mirčių 30 dienų laikotarpiu po paskutinės injekcijos nebuvo pastebėta. Dėl nepageidaujamų poveikių gydymas buvo nutrauktas 19 proc. brentuksimabą vedotiną vartojusių pacientų. Sunkūs nepageidaujami poveikiai, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas dviem ar daugiau pacientų buvo periferinė sensorinė neuropatija (6 proc.) ir periferinė motorinė neuropatija (2 proc.). Nepageidaujami poveikiai, dėl kurių buvo atidėta kita dozė ne ilgiau nei 3 savaitėms, daugiau nei 5 proc. pacientų – neutropenija (14 proc.) ir periferinė sensorinė neuropatija (11 proc.). Nepageidaujamas poveikis, dėl kurio buvo sumažinta dozė daugiau nei 5 proc. pacientų buvo periferinė sensorinė neuropatija (8 proc.). Pagrindiniai nepageidaujami poveikiai, pasireiškę vartojant brentuksimabą vedotiną, sumažėja ar visai išnyksta sumažinus vaisto dozę.

Dažniausiai stebėtos (≥ 20 %) nepageidaujamos reakcijos buvo: periferinė sensorinė neuropatija, nuovargis, pykinimas, viduriavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, neutropenija ir kosulys, vėmimas ir karščiavimas. 3-4 laipsnio nepageidaujami poveikiai, pasireiškę ≥ 10 proc. pacientų buvo neutropenija, nuovargis, pireksija.

Labai dažnai pasitaikė sunkios infekcijos ir oportunistinės infekcijos, ypač *herpes zoster* ir *herpes simplex*. Kitos sunkios reakcijos buvo: pneumonija, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, galvos skausmas, neutropenija, trombocitopenija, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas, pykinimas, karščiavimas, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, hiperglikemija, demielinizuojanti polineuropatija, tumorio lizės sindromas ir Stivenso-Džonsono sindromas.

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	7 <input type="checkbox"/>

nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input checked="" type="checkbox"/> (-1) ¹
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtine terapine 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 Vaistas sukelia gana sunkių nepageidaujamų reakcijų, kurios reikalauja specialaus gydymo, be to vykdomas poregistracinis saugumo tyrimas, kurio rezultatai bus pateikti 2020 m.

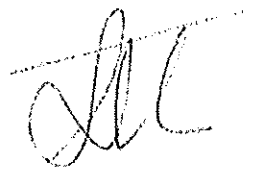
4. Išvada

Terapinė vertė balais – 12.

Brentuksimabas vedotinas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, skirta suaugusiesiems pacientams, sergantiems CD30+ Hodžkino limfoma, kuriems liga recidyvavo po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos arba po mažiausiai dviejų anksčiau taikytų gydymo metodų, kai AUTOKKLT ar chemoterapija nėra gydymo pasirinkimas.

Remiantis pateiktis įrodymais galima teigti, kad pacientams, sergantiems recidyvavusia ar gydymui atsparia CD30+ Hodžkino limfoma, po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos brentuksimabas vedotinas yra vienintelė alternatyva, galinti daliai pacientų suteikti reikšmingą pridėtine terapine naudą, galbūt ir išgyjimą. Tačiau vaistas gali sukelti sunkių ir gyvybei pavojų keliančių nepageidaujamų reakcijų, reikalaujančių ypatingo budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas