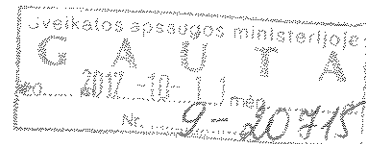




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



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

2017-10-05

Į 2017-03-31

Nr. (118) 88-
Nr. (1.2.10.3-2630
25)10-2797

**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

CABOMETRYX (kabozantinibas), plėvele dengtos tabletės, 20 mg, 40 mg, 60 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

CABOMETRYX skirtas gydyti suaugusiųjų išplitusią inkstų ląstelių karcinomą (ILKILK) po ankstesnio prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreipto gydymo.

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

Inkstų ląstelių karcinoma (C64-C65).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nėra.

Pastaba. Siūloma kompensuoti indikacija platesnė nei registruota indikacija

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE26.

Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, slopinanti kelių receptorių tirozinkinazes, dalyvaujančias naviko augimo ir angiogenezės, patologinio kaulų remodeliavimo, atsparumo vaistiniams preparatams ir vėžio metastazavimo procesuose. Buvo įvertintas kabozantinibo slopinamasis poveikis įvairioms kinazėms; nustatyta, kad jis slopina MET (hepatocitų augimo faktoriaus receptoriaus baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) receptorius. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozino kinazes, įskaitant GAS6 receptorių (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kamieninių ląstelių veiksnio receptorių (KIT), TRKB, ir Fms panašią tirozino kinazę-3 (FLT3) ir TIE-2.

Dozavimas

Rekomenduojama Cabometyx dozė yra 60 mg kartą per parą. Gydytą reikia tęsti tol, kol jis pacientui yra naudingas klinikinio požiūriu arba kol neatsiranda 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 ■
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. Kabozantinibas yra proteinkinazės inhibitorius. Šiuo metu suaugusiems sergantiems išplitusia inkstų ląstelių karcinoma antraeiliam gydymui yra kompensuojamas – aksitinibas, kuris priklauso tai pačiai ATC grupei, tačiau negalima tvirtinti, kad jų veikimo mechanizmas yra tas pats.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. METEOR (2015). *Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1814-23.*
2. METEOR (2016). *Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Published Online June 5, 2016.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai				
	Ar tyrimas	Aprašytas randomizacijos metodas	Ar tyrimas	Aprašytas dvigubo aklumo metodas	Ar aprašyta, kiek Balų suma

		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
METEOR	1						1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

METEOR

Tai randomizuotas III fazės atviras klinikinis tyrimas, lyginantis kabozantinibo ir everolimuzo efektyvumą ir saugumą pacientams, sergantiems inkstų ląstelių karcinoma, progresavusia po gydymo kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriais. Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 18 m. pacientai. Visi pacientai anksčiau turėjo būti gydyti bent vienu tirozinkinazės inhibitoriumi ir turėję radiologiškai patvirtintą vėžio progresavimą (gydymo metu ar praėjus ne daugiau nei 6 mėn. po paskutinės vaisto dozės). Taip pat pacientams prieš tai galėjo būti taikyta citokinų terapija, chemoterapija ar gydymas monokloniniais antikūnais.

Į tyrimą buvo atrinkti pacientai, kurių Karnovskio indeksas buvo $\geq 70\%$. Buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kuriems skirtas gydymas smegenų metastazėms kontroliuoti. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai prieš tai vartoję mTOR inhibitorių (įskaitant everolimuzą) ar kabozantinibo. Pacientai buvo stratifikuoti atsižvelgiant į prieš tai taikytą anti KEAF terapijų skaičių (1 ar ≥ 2). Progresuojant ligai pacientams nebuvo leidžiama pereiti į kitą gydymo grupę.

Pacientai santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes: kabozantinibo 60 mg/d. (n=187) ir everolimuzo 10 mg/d. (n=188).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (ang. *progression free survival*, PFS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (ang. *overall survival*, OS) ir objektyvus atsako dažnis (ang. *objective response rate*, ORR).

Efektyvumas buvo vertinamas dvejose tiriamųjų populiacijose pagal ketinimo gydytis principą (ang. *intention to treat*, ITT). Bendrasis išgyvenamumas buvo vertintas visai ITT populiacijai, PFS vertinta tik 375 pirmiems randomizuotiems pacientams (iš anksto įvertinus kiek pacientų reikės statistiškai reikšmingam skirtumui tarp grupių įrodyti).

PFS mediana buvo statistiškai patikimai ilgesnė kabozantinibo grupėje nei everolimuzo grupėje, atitinkamai 7,4 mėn. vs 3,8 mėn. (HR=0,58, 95% PI 0,45 iki 0,75, $p<0,001$).

ORR taip pat buvo didesnis kabozantinibo grupėje palyginus su everolimuzo grupe, atitinkamai 21% ir 5% ($p<0,001$).

Tarpinės analizės metu bendrasis išgyvenamumas (OS) buvo ilgesnis kabozantinibo grupėje palyginus su everolimuzo, tačiau neperžengė statistiškai reikšmingos ribos, HR=0,67, 95% PI 0,51 iki 0,89; $p=0,005$. Mažiausia pacientų stebėjimo dėl bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo 6 mėn.

Žvalgomųjų PFS ir OS analizių ITT populiacijoje rezultatai taip pat buvo panašūs ir palankesni kabozantinibo grupėje, palyginti su everolimuzu, skirtingose amžiaus grupėse (< 65 ir ≥ 65 metų amžiaus) ir grupėse pagal lytį, MSKCC rizikos grupę (palanki, vidutinė, prasta), ECOG būklę (0 ar 1), laiką nuo diagnozės nustatymo iki atsitiktinės atrankos (< 1 metai ir ≥ 1 metai), naviko MET lygį (didelis, mažas arba nežinomas), metastazes kauluose (nėra arba yra), metastazes pilvo

organuose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose ir kauluose (nėra arba yra), anksčiau vartotų KEAF -TKI kieki (1 arba ≥ 2), pirmojo KEAF -TKI vartojimo trukmę (≤ 6 mėnesiai arba > 6 mėnesiai).

Pacientų stebėjimo mediana dėl PFS kabozantinibo ir everolimuzo grupėse atitinkamai buvo 11,4 mėn. ir 11,5 mėn. Kabozantinibo grupėje stebėtas statistiškai patikimai ilgesnis PFS nei everolimuzo grupėje, atitinkamai 7,4 mėn. ir 3,9 mėn., HR= 0,51 (95% PI 0,41–0,62), $p<0,0001$ ir didesnis objektyvaus atsako dažnis (ORR): kabozantinibo grupėje 17% (13–22) palyginti su everolimuzo grupe 3% (2 – 6), $p<0,0001$.

Pacientų stebėjimo dėl OS mediana kabozantinibo grupėje buvo 18,7 mėn. ir 18,8 mėn everolimuzo grupėje. Bendrojo išgyvenamumo (OS) mediana buvo statistiškai patikimai ilgesnė kabozantinibo grupėje nei everolimuzo grupėje, atitinkamai 21,4 mėn. (95% PI 18,7- nepasiektas) ir 16,5 mėn. (95% PI 14,7 – 18,8); HR=0,66 (95% PI 0,53 – 0,83); $p=0,00026$.

Pažymėtina, kad pasibaigus tyrimui kitų priešvėžinių vaistų kabozantinibo ir everolimuzo grupėje pradėjo vartoti atitinkamai 165 (50%) ir 181 (55%) pacientų. Tai galėjo paveikti galutinius bendrojo išgyvenamumo rezultatus.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

METEOR

Dėl nepageidaujamų reakcijų kabozantinibo ir everolimuzo grupėse vaistinio preparato dozės buvo sumažintos atitinkamai 60% ir 25% pacientų. Tyrimo dėl nepageidaujamų reakcijų kabozantinibo ir everolimuzo grupėse nebaigė atitinkamai 9% ir 10% pacientų.

Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos kabozantinibo ir everolimuzo grupėje buvo atitinkamai hipertenzija (49 [15%] ir 12 [4%]), viduriavimas (43 [13%] ir 7 [2%]), nuovargis (36 [11%] ir 24 [7%]), delnų-pačių eritrodistezijos sindromas (27 [8%] ir 3 [1%]), anemija (19 [6%] ir 52 [17%]), hiperglikemija (3 [1%] ir 16 [5%]) ir hipomagnezemija (16 [5%] ir 0). ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis kabozantinibo ir everolimuzo grupėse buvo panašus, atitinkamai 130 (39%) ir 129 (40%).

Pacientų, kuriems pasireiškė bent viena 3-4 laipsnio su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija kabozantinibo grupėje buvo daugiau nei everolimuzo, atitinkamai 59% ir 41%.

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., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų

Kabozantinibas yra proteinkinazės inhibitorius, skiriamas gydyti suaugusiųjų išplitusią inkstų ląstelių karcinomą (ILKILK) po ankstesnio prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreipto gydymo.

Vertinimui buvo pateikti klinikinio tyrimo METEOR duomenys. Kabozantinibas statistiškai patikimai 3,6 mėn. prailgino išgyvenamumo be ligos progresijos medianą ir bendrojo išgyvenamumo medianą 4,9 mėn. palyginus su everolimuzo grupe. Šiuo metu suaugusiems sergantiems išplitusia inkstų ląstelių karcinoma antraeiliam gydymui yra kompensuojamas aksitinibas. Kabozantinibas suteikia dar vieną pasirinkimą kitos – ne pirmos - eilės suaugusiųjų, sergančių išplitusia inkstų ląstelių karcinoma (ILKILK) gydymui, po ankstesnio prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreipto gydymo.

Viršininko pavaduotojas,
laikinei vykdančiai viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas