

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G 2017-06-19  
U T A  
Nr. 9-13332

**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

2017-06-19 Nr. (118) R. R.  
I 2017-01-26 Nr. (1.2.10.3-1695/25)10-726

**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

**KYPROLIS (karfilzomibas), 60 mg milteliai infuziniam tirpalui.**

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Kyprolis derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu yra skirtas suaugusių pacientų, kuriems jau buvo taikytas gydymas bent vienu vaistiniu preparatu, dauginės mielomos gydymui.

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

Dauginė mieloma (C90.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nėra.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX45

Veikimo mechanizmas

Karfilzomibas yra tetrapeptido epoksiketonas - proteosomos inhibitorius, selektyviai ir visam laikui prisijungiantis prie aktyvių 20S proteosomos (26S proteosomos proteolizinės centrinės dalelės) sričių, kuriose N gale yra treoninas, ir kitų klasių proteazėms sukeltantis mažą poveikį arba jo



nesukeliantis. Karfilzomibas sukėlė antiproliferacinį ir proapoptozinį poveikį kraujo navikams ikiklinikinių tyrimų metu. Tyrimų su gyvūnais metu karfilzomibas slopino proteosomos aktyvumą kraujyje ir audiniuose bei lėtino naviko augimą lėtinės mielomos modeliuose. Nustatyta, kad *in vitro* karfilzomibas sukelia minimalų neurotoksinį poveikį ir minimalią neproteosominių proteazių reakciją.

#### Dozavimas

Karfilzomibas skiriamas kas savaitę atliekant 10 minučių trukmės infuziją į veną dvi dienas iš eilės taip kartojant tris savaites (1, 2, 8, 9, 15 ir 16 dienomis), po to daroma 12 dienų pertrauka (17-28 dienos). Kiekvienas 28 dienų laikotarpis yra laikomas vienu ciklu.

Pirmo ciklo 1 ir 2 dienomis vartojama pradinė 20 mg/m<sup>2</sup> karfilzomibo dozė (maksimali dozė yra 44 mg). Jei ji toleruojama, pirmo ciklo 8 dienos dozę reikia didinti iki 27 mg/m<sup>2</sup> (maksimali dozė yra 60 mg).

Gydymą galima tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba atsiranda nepriimtinas toksinis poveikis. Sprendimas dėl ilgesnio kaip 18 ciklų gydymo karfilzomibu kartu su lenalidomidu ir deksametazonu turi būti priimtas įvertinus individualią naudą ir riziką, nes duomenų apie karfilzomibo toleravimą ir toksinį poveikį skiriant jį ilgiau kaip 18 ciklų, nepakanka.

Dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) prieš pradėdant gydymą. Pacientai, kurių KPP yra didesnis kaip 2,2 m<sup>2</sup>, turi vartoti dozę, apskaičiuotą 2,2 m<sup>2</sup> KPP. Jei kūno svoris pakito ≤ 20 %, dozės koreguoti nereikia. Nuo trylikto ciklo 8 ir 9 dienų karfilzomibo dozės yra praleidžiamos.

Derinyje su karfilzomibu, 28 dienų ciklo 1–21 dienomis turi būti skiriama 25 mg geriamojo lenalidomido, o 1, 8, 15 ir 22 dienomis – 40 mg geriamojo ar į veną leidžiamo deksametazono. Dėl pradinės lenalidomido dozės mažinimo reikia nuspręsti atsižvelgiant į galiojančios lenalidomido preparato charakteristikų santraukos rekomendacijas, pvz., jei pacientui prieš gydymą yra inkstų funkcijos sutrikimas. Deksametazonas turi būti vartojamas iki karfilzomibo infuzijos likus laikotarpiui nuo 30 minučių iki 4 valandų.

#### 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. Karfilzomibas (ATC kodas – L01XX45) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, dauginėi mielomai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

#### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **ASPIRE (2015)**. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
- **ENDEAVOR (2016)**. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38

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**		
ASPIRE (2015)	1			0			1	2
ENDEAVOR (2016)	1			0			1	2

\* Ar tyrimas taip vertinamas: <http://www.jadad.org/>

\*\* Ar tyrimas taip vertinamas: <http://www.jadad.org/>

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateikti dviejų atsitiktinių imčių, atvirų, daugiacentrių tyrimų duomenys.

#### ASPIRE (2015)

3 fazės, atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 792 pacientai, sergantys recidyvuojančia daugine mieloma. Dauginė mieloma apibrėžta pagal tokius kriterijus: kraujo serumo M-baltymas  $\geq 0.5\text{g/dL}$  arba Bence-Jones baltymas šlapime  $\geq 200\text{mg}/24\text{ val}$ ; pacientai prieš tai gavę nuo 1 iki 3 gydymo kursų; buvo pasiektas atsakas po bent vieno gydymo kurso arba ligos progresija ar atkrytis gydymo metu arba po bet kurio iš gydymo kursų; visų pacientų funkcinė būklė pagal ECOG turėjo būti nuo 0 iki 2. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal beta-2 mikroglobulino koncentraciją ( $< 2.5\text{mg/L}$  vs.  $\geq 2.5\text{mg/L}$ ), prieš tyrimą vartotą bortezomibą ir lenalidomidą. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į grupes, iš kurių vienai grupei buvo skirtas karfilzomibas su lenalidomidu (25 mg per/os nuo 1 iki 21 dienos) ir deksametazonu (40 mg IV/per/os 1, 8, 15 ir 22 dienomis), o kitai – kontrolinei grupei – gydymas lenalidomidu su deksametazonu. Karfilzomibas skirtas du kartus per savaitę; pradinė dozė –  $20\text{ mg}/\text{m}^2$ , kuri pirmo ciklo 8 dieną buvo didinama iki  $27\text{ mg}/\text{m}^2$  ir gydymas tęsiamas 3 savaites iš 4. Buvo skiriama ne daugiau kaip 18 gydymo karfilzomibu ciklų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo, apibrėžta kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties arba patvirtinto ligos progresavimo. Karfilzomibą, lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų grupėje nustatytas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (26,3 mėn., 95% PI 23,3-30,5) lyginant su lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų grupe (17,6 mėn., 95% PI 15,0-20,6); rizikos santykis 0,69,  $p < 0,0001$ ; tai atitinka 45% ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo arba reiškinio rizikos sumažėjimą 31%. Palankus poveikis vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo taikant gydymą karfilzomibu, lenalidomidu ir deksametazonu buvo stabilus visuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurių amžius buvo  $\geq 75$  metai ( $n=96$ ), kurie turėjo didelės rizikos ( $n=100$ ) ar nežinomos rizikos ( $n=375$ ) genetinių mutacijų, bei kurių pradinis kreatinino klirensas buvo  $30 - < 50\text{ ml}/\text{min}$ . ( $n=56$ ).

Antrinės vertinamosios baigtys: bendrasis išgyvenamumas, bendrasis atsako dažnis, atsako trukmė, gyvenimo kokybė pagal EORTC QLQ-C30.

Bendrojo išgyvenamumo mediana tyrimo metu nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje. 24 mėn. karfilzomibo grupėje išgyveno 73,3% pacientų (95% PI 68,6-77,5), o kontrolinėje grupėje – 65,0% pacientų (95% PI 59,9-69,5); rizikos santykis 0,79, 95% PI 0,63-0,99,  $p=0,04$ .

Bendrasis atsako dažnis karfilzomibo grupėje buvo 87,1% (95% PI 83,4-90,3), o kontrolinėje grupėje – 66,7% (95% PI 61,8-71,3),  $p<0,001$ .

Atsako trukmė karfilzomibo grupėje buvo 28,6 mėn., o kontrolinėje grupėje – 21,2 mėn.,  $p<0,001$ .

Karfilzomibo grupės pacientų gyvenimo kokybė buvo geresnė negu kontrolinės grupės pacientų ( $p=0,0001$ ), vertinant pagal EORTC QLQ-C30 (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*).

### ENDEAVOR (2016)

Tai 3 fazės, randomizuotas, atviras, daugiacentris tyrimas, kuriame karfilzomibo ir deksametazono derinio efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su bortezomibo ir deksametazono deriniu. Kadangi šiame tyrime karfilzomibo vartojimo būdas neatitinka registruoto vartojimo būdo (kartu su lenalidomidu ir deksametazonu), šio tyrimo rezultatai negali būti naudojami terapinei naudai nustatyti.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

ASPIRE (2015) klinikinio tyrimo duomenimis, karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje bei lenalidomido ir deksametazono grupėje bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo atitinkamai 97 ir 98%, o su gydymu susijusių – 85% abeiose grupėse. Bent 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų buvo 84% karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje, lyginant su 81% - lenalidomido ir deksametazono grupėje. Sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo atitinkamai 60% ir 54%, o reakcijų dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą buvo atitinkamai 26% ir 25%.

Hematologinių nepageidaujamų reakcijų daugiau stebėta karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje negu lenalidomido ir deksametazono grupėje: atitinkamai 29% ir 23% ( $\geq 3$  laipsnio, 17% ir 12%), neutropenija atitinkamai - 38% ir 34% ( $\geq 3$  laipsnio, 30% ir 26%) ir anemija atitinkamai 43% ir 40% ( $\geq 3$  laipsnio, 18% ir 17%). Nustatyti kardiovaskuliniai reiškiniai karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje bei lenalidomido ir deksametazono grupėje tokie kaip: hipertenzija (atitinkamai 14% ir 6,9%;  $\geq 3$  laipsnio, 4,3% ir 1,8%), širdies nepakankamumas (6,4% ir 4,1%;  $\geq 3$  laipsnio, 3,8% ir 1,8%), išeminė širdies liga (atitinkamai 5,9% ir 4,6%;  $\geq 3$  laipsnio, 3,3% ir 2,1%). Viršutinių kvėpavimo takų infekcijų užregistruota tiek karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje, tiek lenalidomido ir deksametazono grupėje (49% ir 38%;  $\geq 3$  laipsnio, 3,1% ir 1,8%), apatinių kvėpavimo takų infekcijų buvo atitinkamai 39% ir 30% ( $\geq 3$  laipsnio, 17% ir 14%), šlapimo takų infekcijų buvo atitinkamai 7% ir 5,4% ( $\geq 3$  laipsnio, 1,0% ir 0,3%). Virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje stebėta daugiau nei lenalidomido ir deksametazono grupėje, atitinkamai 66% ir 57% (viduriavimas - 42% ir 34%; pykinimas - 20% ir 14%; vidurių užkietėjimas - 20% ir 17%; vėmimas - 12% ir 8,2%). Periferinių neuropatijų nustatyta abeiose gydymo grupėse, tiek karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono grupėje, tiek lenalidomido ir deksametazono grupėje, atitinkamai 29% ir 28% ( $\geq 3$  laipsnio, 4,3% ir 5,4%).

### 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, pogrūpiui	7 ■ (-1) <sup>1</sup>
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, pogrūpiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*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 pogrūpis – 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 daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, kurios reikalauja specialaus gydymo.

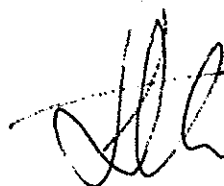
#### 4. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų.

Karfilzomibas (ATC kodas – L01XX45) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, dauginei mielomai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Klinikinio tyrimo duomenimis karfilzomibas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu statistiškai patikimai pailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo lyginant su lenalidomido ir deksametazono deriniu (atitinkamai 26,3 mėn., 95% PI 23,3-30,5 ir 17,6 mėn., 95% PI 15,0-20,6; rizikos santykis 0,69,  $p < 0,0001$ ). Bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje, tačiau 24 mėn. išgyvenamumas karfilzomibo grupėje buvo 73,3% (95% PI 68,6-77,5), o kontrolinėje grupėje – 65,0% (95% PI 59,9-69,5); rizikos santykis 0,79, 95% PI 0,63-0,99,  $p = 0,04$ . Tačiau karfilzomibo grupėje stebėta daugiau sunkių ir gyvybei pavojų keliančių nepageidaujamų reakcijų, reikalaujančių budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių.

Viršininko pavaduotojas,  
laikiniai vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas