



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2017-08-25

Nr. (118) AR-
2113

**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

CYRAMZA (*ramucirumabas*), 10 mg/ml 10 ml koncentratas infuziniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Cyramza, vartojamas derinyje su paklitakseliu, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs (išplitęs) skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniais preparatais.
- Monoterapija Cyramza skirta suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ar fluoropirimidino vaistiniu preparatu, kuriems netinka gydymas derinyje su paklitakseliu.
- Cyramza, vartojamas kartu su FOLFIRI (irinotekanu, folino rūgštimi ir 5-fluorouracilu), yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (mGTV), kai liga progresuoja gydant arba po pirmesnio gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu.
- *Cyramza, vartojamas kartu su docetakseliu, yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos, kurios pagrindą sudarė platinos preparatai.*

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

Plaučių vėžys (C34).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai; ATC kodas – L01XC21.

Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl., the Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]) 2 tipo receptorių yra pagrindinis VEGF sukeltos angiogenezės mediatorius. Ramucirumabas yra prie žmogaus receptorių prisijungiantis antikūnas, specifiskai prisijungiantis prie VEGF 2 tipo receptoriaus ir blokuojantis VEGF-A, VEGF-C ir VEGF-D prisijungimą. Dėl to ramucirumabas slopina ligando stimuliuojamą VEGF 2 tipo receptoriaus aktyvinimą ir jo tolesnio signalizavimo sudedamuosius elementus, įskaitant p44/p42 mitogeno aktyvinamas proteinkinazes, neutralizuoja ligando sukeltą proliferaciją ir žmogaus endotelio ląstelių migraciją.

Dozavimas

Jeigu ramucirumabas vartojamas su docetakseliu, rekomenduojama dozė yra 10 mg/kg kūno svorio; ją reikia suleisti 1-ą 21 dienos ciklo dieną, prieš sulašinant docetakselį. Gydymą reikia tęsti kuo ilgiau, kol liga nepaūmėja arba kol nepasireiškia pernelyg sunkus šalutinis poveikis.

Prieš ramucirumabo infuziją, rekomenduojama premedikacija histamino H₁ receptorių blokatoriumi (pvz., difenhidraminu). Jeigu pacientui pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo laipsnio pagal NCI CTCAE kriterijus (angl., *the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) su infuzija susijusi reakcija, būtina skirti premedikaciją prieš visas vėliau leidžiamas infuzijas. Jeigu pacientui antrą kartą pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo laipsnio su infuzija susijusi reakcija, reikia skirti deksametazono (arba ekvivalentiško vaistinio preparato). Tada prieš kitas infuzijas reikia skirti premedikaciją toliau išvardytais arba ekvivalentiškais vaistiniais preparatais: į veną leidžiamu histamino H₁ receptorių blokatoriumi (pvz., difenhidramino hidrochloridu), paracetamoliu ir deksametazonu.

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 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti | 5 <input type="checkbox"/> |

2.3.

Ramucirumabas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas – L01XC21), su nauju veikimo mechanizmu skirta plaučių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti, kai liga progresuoja po pirmojo gydymo platinos preparatais. Šiuo metu nesmulkiąsčiai vėžiui gydyti, kai liga progresuoja po ankstesnio gydymo, kurio sudėtyje buvo platinos preparatų, kompensuojamas gydymas docetakseliu, pemetreksedu (neplokščialąstelinis navikas).

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- REVEL (2014). Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 665–73.

| Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data | Jadad kriterijai | | | | | | Balų suma | |
|---|----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------|---|
| | Ar tyrimas randomizuotas?* | Aprašytas randomizacijos metodas | | Ar tyrimas dvigubai aklas?* | Aprašytas dvigubo aklumo metodas | | | |
| | | Tinkamas* | Netinkamas** | | Tinkamas* | Netinkamas** | | |
| REVEL (2014) | 1 | 0 | | 1 | 1 | | 1 | 4 |

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateiktas randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris 3 fazės tyrimas, kuriame ramucirumabo ir docetakselio derinys lyginamas su placebo ir docetakselio deriniu.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 1253 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plokščiųjų ląstelių arba neplokščiųjų ląstelių nesmulkiąsčiai plaučių vėžys, kai liga progresavo gydant chemoterapija, kurios pagrindą sudarė platinos preparatai, arba po vieno pastarojo gydymo kurso. Įtraukti pacientai buvo vyresni nei 18 metų amžiaus, jų funkcinė būklė pagal ECOG buvo nuo 0 iki 1.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į dvi grupes. Tiriamajai grupei buvo skirtas gydymas ramucirumabu 10 mg/kg kartu su docetakseliu 75 mg/m² pirmą 21 dienos ciklo dieną.

Kontrolinės grupės pacientams skirtas gydymas placebo su docetakseliu 75 mg/m² pirmą 21 dienos ciklo dieną. Gydymas buvo skiriamas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo, arba pačiam pacientui ar tyrėjui nusprendus nutraukti gydymą.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas. Bendrojo išgyvenamumo mediana ramucirumabo grupėje buvo 10,5 mėnesio, o placebo grupėje - 9,1 mėnesio. Gydymas

ramucirumabu kartu su docetakseliu bendrą išgyvenamumą pagerino 1,4 mėnesio lyginant su gydymu placebo ir docetakseliu (santykinė rizika 0,857; 95% PI 0,751-0,979; $p=0,024$).

Bendras išgyvenamumas vertintas tiriamųjų pogrupiuose: 1) sergančiųjų neplokščialąstelinio plaučių vėžiu ir 2) sergančiųjų plokščialąstelinio plaučių vėžiu. Svarbu paminėti, kad tiriamieji, sergantys neplokščialąstelinio plaučių vėžiu, sudarė apie 74% visos tiriamųjų populiacijos ramucirumabo ir docetakselio grupėje, bei 72% placebo ir docetakselio grupėje.

Neplokščialąstelinio plaučių vėžio pogrupyje gydymas ramucirumabu kartu su docetakseliu bendrą išgyvenamumą pagerino 1,4 mėnesio lyginant su gydymu placebo ir docetakseliu (santykinė rizika 0,83; $p=0,02$).

Plokščialąstelinio plaučių vėžio pogrupyje gydymas ramucirumabu kartu su docetakseliu bendrą išgyvenamumą pagerino 1,3 mėnesio (santykinė rizika 0,88; $p=0,319$).

Vertinant bendrą išgyvenamumą amžiaus pogrupiuose (<65 m. ir ≥65 m.), ramucirumabu su docetakseliu nauda buvo pastebėta tik jaunesnių kaip 65 m. amžiaus grupėje (santykinė rizika 0,74, 95% PI: 0,62; 0,87; bendrojo išgyvenamumo mediana: 11,3 mėn. palyginti su 8,9 mėn.). Vyresniems kaip 65 m. amžiaus asmenims gydymas ramucirumabu su docetakseliu reikšmingai bendrojo išgyvenamumo nepagerino.

Antrinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas ligai neprogresuojant ir objektyvaus atsako dažnis. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana ramucirumabu grupėje pailgėjo 1,5 mėnesio: 4,5 mėnesio ramucirumabo ir docetakselio grupėje ir 3,0 mėnesiai placebo ir docetakseliu grupėje ($p<0,001$). Neplokščialąstelinio plaučių vėžio pogrupyje ramucirumabas kartu su docetakseliu išgyvenamumą ligai neprogresuojant pagerino 0,9 mėnesio lyginant su placebo ir docetakseliu (santykinė rizika 0,77; $p<0,001$). Plokščialąstelinio plaučių vėžio pogrupyje gydymas ramucirumabu kartu su docetakseliu išgyvenamumą ligai neprogresuojant pagerino 1,5 mėnesio (santykinė rizika 0,76; $p=0,019$).

Objektyvaus atsako dažnis buvo didesnis pacientams, vartojusiems ramucirumabą kartu su docetakseliu, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo kartu su docetakseliu (22,9 %, palyginti su 13,6 %; $p<0,001$).

Buvo atliktas gyvenimo kokybės įvertinimas pagal REVEL (2014) tyrimo duomenis. Buvo nustatyta, kad gydymas su ramucirumabu kartu su docetakseliu neturi jokios įtakos pacientų gyvenimo kokybei, simptomams ir funkcionavimui.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vertinant REVEL tyrimo duomenis, dažniausi šalutiniai reiškiniai, dėl kurių reikėjo keisti vaistų dozes lyginant ramucirumabo ir docetakselio grupę su placebo ir docetakselio grupe, buvo neutropenija (atitinkamai 77 [12%] pacientų ramucirumabo grupėje ir 55 [9%] kontrolinėje grupėje), nuovargis (atitinkamai 54 [9%] ir 34 [6%]), febrili neutropenija (atitinkamai 44 [7%] ir 28 [5%]).

Mažiausiai 10% ramucirumabo grupės pacientų pasireiškė ≥3 laipsnio hematologinių nepageidaujamų reakcijų: neutropenija, febrili neutropenija, leukopenija. 231 (37%) ramucirumabo grupėje ir 171 (28%) kontrolinėje grupėje pasireiškė 4 laipsnio neutropenija. Febrilios neutropenijos atvejų pasireiškė daugiau ramucirumabo grupėje nei kontrolinėje grupėje (3 laipsnio, atitinkamai: 61 [10%] ir 40 [6%]; 4 laipsnio, atitinkamai: 39 [6%] ir 22 [4%]). 82 (13%) pacientai ramucirumabo grupėje ir 50 (8%) pacientų kontrolinėje grupėje buvo hospitalizuoti dėl febrilios neutropenijos. Ramucirumabo grupės tiriamiesiems dažniau pasireiškė įvairaus laipsnio kraujavimo atvejų nei kontrolinės grupės tiriamiesiems, atitinkamai 181 [29%] ir 94 [15%]. Sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis abiejose grupėse buvo panašus, 269 [43%] ramucirumabo grupėje ir 262 [42%] kontrolinėje grupėje.

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 ■ (-1) ¹ |
| 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 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.).

¹ – vaistas sukelia daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, kurios reikalauja specialaus gydymo.

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 (4+7-1)

Ramucirumabas yra nauja veiklioji medžiaga, su nauju veikimo mechanizmu skirta antraeiliam nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Ramucirumabas, skiriamas kartu su docetakseliu suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai liga progresuoja po anksstesnės chemoterapijos, kurios pagrindą sudarė platinos preparatai, prailgina bendrą išgyvenamumą 1,4 mėnesio (p=0,024) ir išgyvenamumą be ligos progresavimo 1,5 mėnesio (p<0,001) lyginant su placebo ir docetakseliu bendroje nesmulkiąstelinio plaučių vėžio tiriamųjų populiacijoje.

Ramucirumabo skyrimas su docetakseliu yra susijęs su toksiškumo padidėjimu, lyginant su placebo ir docetakseliu. Tai reikalauja papildomo gydymą skiriančių specialistų budrumo ir riziką mažinančių priemonių.

Viršininkas



Gintautas Barcys