

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G A U T A  
2017-02-21  
20... Nr. ... mėn. ... d.  
9-4876  
Nr. ....

# 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

2017-02-21 Nr. (118)AR-GA  
| Nr.

### 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

**IMBRUVICA** (ibrutinibas), kietosios kapsulės, 140 mg N90.

#### 1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Ibrutinibas kaip monoterapija yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, gydymui.
- Ibrutinibas yra skirtas LLL sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui.
- Ibrutinibas yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui.
- Ibrutinibas yra skirtas Valdenštrems (Waldenström) makroglobulinemija (VM) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija.

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

Lėtine limfocitine leukemija (C91.1).

#### 1.4. Siūlomi apribojimai

Ibrutinibas monoterapija skiriamas LLL sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kuriems netinka chemoimunoterapija ir yra LLL gydymo indikacijos.

#### 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,  
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteino kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE27.

### Veikimo mechanizmas

Tec kinazių šeimai priklausanti Brutono tirozino kinazės (BTK) yra svarbi B ląstelių antigeno receptoriaus (angl., B-cell antigen receptor [BCR]) ir citokino receptoriaus mechanizmų signalinė molekulė. BTK yra ekspresuojama hemopoezės ląstelėse bei B limfocituose. Defektyvus įgytas BCR signalinio mechanizmas yra įtrauktas į kelių B ląstelių piktybinių navikų, įskaitant MLL, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos (DDBLL), folikulinės limfomos ir LLL, patogenezę. LLL patogenezei yra ypatingai svarbi BCR kelio aktyvacija, kurioje dalyvauja šio kelio kinazės, įskaitant ir BTK. Dėl BTK pagrindinio poveikio signalų perdavimui per B ląstelių paviršiaus receptorių aktyvuojasi mechanizmai, būtini B ląstelių informacijos apskaitimui, chemotaksiui ir adhezijai.

Ibrutinibas yra stiprus mažos molekulės BTK inhibitorius. Ibrutinibas kovalentine jungtimi susiriša su BTK aktyvios vietos cisteino liekana (Cys-481), dėl to atsiranda nepertraukiamas BTK fermentinio aktyvumo slopinimas. Ibrutinibas veiksmingai slopina piktybinių B ląstelių proliferaciją ir išgyvenimą in vivo, taip pat ląstelių migraciją ir substrato adheziją in vitro. [12]

### Dozavimas

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti skiriamas ir prižiūrimas gydytojo, turinčio gydymo antinavikiniais vaistiniais preparatais patirties.

### Lėtinė limfocitinė leukemija

Rekomenduojama dozė gydyti LLL yra 420 mg (trys kapsulės) vieną kartą per parą.

Gydymas turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba iki tol, kai pacientas daugiau nebetoleruoja gydymo.

## 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 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezėiškai gydyti	5 □

2.3. Ibrutinibas neseniai buvo įrašytas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija ir yra lėtinės limfocitinės leukemijos (toliau – LLL) gydymo indikacijų (šios genetinės aberacijos rodo LLL biologinį atsparumą fludarabinui bei alkilintiems vaistams); taip pat jau anksčiau gydytiems LLL sergantiems pacientams, kuriems gydymas fludarabinu netinka ir yra LLL gydymo indikacijos, t. y. kai LLL progresuoja per 36 mėn. nuo gydymo fludarabinu ar fludarabinas kontraindikuotinas arba 12 mėn. po kito gydymo, t. y. refrakteriniams pacientams.

Kadangi šia paraiška prašoma išplėsti vaisto kompensavimo indikaciją, naujumas iš naujo nevertinamas.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

RESONATE-2: Burger JA et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25):2425-37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388. Epub 2015 Dec 6. PubMed PMID: 26639149; PubMed Central PMCID: PMC4722809.

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**		
<i>Burger (2015)</i>	1			0			1	2

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

*Burger (2015)* - randomizuotas, atviras, paralelinių grupių, III fazės ibrutinibo saugumo ir efektyvumo lyginant jį su chlorambucilu klinikinis tyrimas. Pacientai į tyrimą įtraukti nuo 2013 m. kovo mėn., duomenys analizei surinkti 2015 m. gegužės mėn. Tyrimo centrai pasirinkti Š. Amerikoje, Europoje, Izraelyje, Kinijoje, Australijoje, Naujojoje Zelandijoje. Po Nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) patvirtinto ligos progresavimo pacientai buvo įtraukti į tęstinio gydymo (PCYC-116-CA) tyrimą stebėjimui ir antros eilės gydymui tyrėjų pasirinkimu (chlorambucilu gydyti tinkami pacientai galėjo būti gydomi ibrutinibu). Pacientai randomizuoti santykiu 1:1 gydyti ibrutinibu arba chlorambucilu. Vienai tiriamųjų grupei (n=136) buvo skirta gerti ibrutinibo po 420 mg per parą iki ligos progresavimo arba iki netoleruojamo toksinio poveikio pasireiškimo, antrai grupei (n=133) buvo skirta gerti chlorambucilo, iš pradžių po 0,5 mg/kg 1-ą ir 15-ą kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo dieną (daugiausiai 12 ciklų), prireikus dozė galima buvo didinti iki 0,8 mg/kg priklausomai nuo toleravimo. Patvirtinus ligos progresavimą, pacientai, galėjo pradėti vartoti ibrutinibo. Tyrime naudota centrinė randomizacija. Randomizacija buvo blokinė pagal geografinį rajoną (JAV vs ne-JAV) ir stratifikuota pagal ECOG būklės įvertinimą (0,1 vs 2) bei ligos išplitimą (Rai stadijos ≤ II vs III-IV). Randomizacija atlikta naudojant interaktyvaus atsakiklio technologijos (angl. Interactive Response Technology, IRT)/interaktyvios interneto atsako sistemos (angl. Interactive Web Response System, IWRS) struktūrą, kuri rėmėsi klinikinio centro darbuotojų įvesta informacija randomizavimo metu.

Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo: 1) vyrai ir moterys ≥ 65 m., sergantys LLL; 2) 65-70 m. amžiaus turėjo turėti bent 1 papildomą susirgimą, kuris neleido skirti gydymo fludarabinu-ciklofosfamidū-rituksimabu (FCR): kreatinino kliransas < 70 ml/min; trombocitų < 100,000 μl ar hemoglobino < 10 g/dl, kliniškai pasireiškianti autoimuninė citopenija (autoimuninė hemolizinė anemija ar imuninė trombocitopenija), ECOG PS balas – 1 ar 2; 3) aktyvi liga, bent vienas iwCLL (angl., *the International Workshop on CLL*) 2008 kriterijus gydymo skyrimui; 4) kompiuterinės tomografijos (toliau - KT) būdu nustatytas ligos išplitimas į limfmazgius; 5) ECOG būklės įvertinimas 0-2; 6) Tinkami laboratorinių tyrimų duomenys. Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo: 1) anksčiau gydyta LLL; 2) CNS limfoma ar leukemija; 3) buvę ar esantys Richter

transformacijos ar prolimfocitinės leukemijos požymiai; 4) 17p delecija; 5) reikalingas gydymas varfarinu.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (angl. *progression-free survival*, PFS) NPK vertinimu pagal iwCLL kriterijus. Su gydymu susijusi izoliuota limfocitozė (be klinikinių, KT ar laboratorinių ligos progresavimo įrodymų) nebuvo vertinama kaip ligos progresavimas.

Antrinės vertinamosios baigtys: bendrasis atsakas (BA); bendrasis išgyvenamumas (BI); hematologinių rodiklių ilgalaikio pagerėjimo dažnis (*pagerėjimas stebimas bent 56 dienas be transfuzijos ar augimo faktorių: trombocitų ar absoliutus neutrofilų sk. padidėjimas 50% nuo pradinio, arba hemoglobino padidėjimas nuo pradinio per  $\geq$  2g decilitre, arba pacientams su pradine citopenija hemoglobino padidėjimas  $>11$ g decilitrui, arba trombocitų skaičius  $>100.000/mm^2$ , arba neutrofilų skaičius  $>1500/mm^2$ ); saugumas.*

Į efektyvumo analizę buvo įtraukti visi randomizuoti pacientai. Uždarant tyrimą RESONATE-2, visi tyrime likę pacientai perėjo į tęstinio gydymo tyrimą PCYC-1116-CA atitinkamai ilgalaikiam stebėjimui ir gydymui ibrutinibu.

Ibrutinibas reikšmingai prailgino *išgyvenamumą ligai neprogresuojant lyginant su chlorambucilu (mediana nepasiekta vs 18,9 mėn.)*, ligos progresavimo ar mirties santykinė rizika buvo 84% mažesnė nei gydant chlorambucilu (rizikos santykis [RS] 0,16; 95% PI 0,09-0,28;  $P<0,001$ ). 18 mėnesių PFS dažnis buvo 90% ibrutinibo grupėje vs 52% chlorambucilio grupėje.

Ibrutinibas reikšmingai pailgino *bendrąjį išgyvenamumą* (mediana nepasiekta nei vienoje grupėje). BI dažnis po 24 mėn. buvo 98% ibrutinibo grupėje vs 85% chlorambucilio, santykinė mirties rizika ibrutinibo grupėje buvo 84% mažesnė, nei chlorambucilio (RS 0,16; 95% PI 0,05-0,56;  $P=0,001$ ). Per 18,4 mėn. stebėjimo medianą ibrutinibo grupėje mirė 3 pacientai, o chlorambucilio grupėje mirė 17 pacientų. Ibrutinibo grupėje 1 pacientas mirė nuo *Klebsiella* infekcijos, o 2 mirė dėl nežinomų priežasčių. Chlorambucilio grupėje dažniausia mirties priežastis buvo ligos progresavimas ir infekcija. Stebėjimo laikotarpiu nei vienas pacientas ibrutinibo grupėje su progresuojančia liga nemirė.

Ilgalaikio atsako dažnis NPK vertinimu buvo reikšmingai didesnis ibrutinibo grupėje lyginant su chlorambucilu (86% vs 35%). 4% pacientų ibrutinibo grupėje turėjo dalinį atsaką su limfocitoze. Pilnas atsakas buvo 4% pacientų ibrutinibo grupėje ir 2% chlorambucilio.

Ilgalaikis hematologinių rodiklių pagerėjimas buvo reikšmingai dažnesnis ibrutinibo grupėje lyginant su chlorambucilu. Tarp pacientų su pradine anemija ilgalaikio hemoglobino lygio padidėjimas dažnesnis buvo ibrutinibo grupėje (84% vs 45%,  $P<0,001$ ). Tarp pacientų su pradine trombocitopenija ibrutinibo grupėje reikšmingai daugiau pacientų buvo stebėtas ilgalaikis trombocitų skaičiaus padidėjimas (77% vs 43%,  $P=0,005$ ).

Pateiktame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo vyresni pacientai su papildomais susirgimais, gydymas ibrutinibu buvo efektyvesnis už gydymą chlorambuciluu vertinant PFS ir BI, atsako dažnį, ilgalaikį hematologinių rodiklių pagerėjimą. Santykinė ligos progresavimo rizika 84% mažesnė, mirties rizika taip pat 84% mažesnė lyginant gydymą ibrutinibu su gydymu chlorambucilu. Daugeliui pacientų ibrutinibo toksiškumo pasireiškimas buvo nedidelis, nes 87% pacientų tęsė gydymą ibrutinibu po 18,4 mėn. stebėjimo medianos.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Į saugumo analizę klinikiniame tyrime RESONATE-2 buvo įtraukti visi randomizuoti pacientai, kurie gavo bent vieną paskirto gydymo dozę. Gydymo laikotarpio mediana tyrimo vaistais buvo 17,4 mėn. (diapazonas 0,7-24,7) ibrutinibo grupėje ir 7,1 mėn. (0,5-11,7) chlorambucilio grupėje, todėl atitinkamai nepageidaujamų poveikių (NP) vertinimo laikotarpis buvo ilgesnis ibrutinibo grupėje.

Nehematologiniai NP vertinti pagal bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.03).

Ibrutinibo grupėje dažniausias NP buvo viduriavimas (42% pacientų; 3 laipsnio 4% pacientų). Kiti NP, pasireiškę  $\geq 20\%$  pacientų, ibrutinibo grupėje buvo pykinimas, silpnumas ir kosulys.

Chlorambucilio grupėje  $\geq 20\%$  pacientų pasireiškė pykinimas, silpnumas, neutropenija, anemija ir vėmimas (visų dažnis didesnis, nei ibrutinibo grupėje).

Gydymas dėl NP rečiau buvo nutraukiamas ibrutinibo grupėje, lyginant su chlorambucilo grupe (9% vs 23% pacientų). Hipertenzija pasireiškė 14% pacientų ibrutinibo grupėje, o 3 laipsnio hipertenzija pasireiškė 4%, 4 ir 5 laipsnio nebuvo. Visi šeši pacientai su 3 laipsnio hipertenzija gydyti vaistais, ibrutinibo dozė nemažinta ir gydymas nebuvo nutrauktas. Keturi šių pacientų hipertenzija sirgo anksčiau.

3-io laipsnio prieširdžių virpėjimas pasireiškė 2 pacientams, dar 6 pacientams buvo 2-o laipsnio įvykis. Dviem pacientams įvykis suvaldytas nutraukus gydymą ibrutinibu, kitiems ibrutinibo dozavimas nebuvo keičiamas. Chlorambucilo grupėje prieširdžių virpėjimas pasireiškė 1 pacientui. Didelės hemoragijos pasireiškė 6 pacientams (4%) ibrutinibo grupėje (per 17,4 mėn. gydymo laikotarpį), gydymas buvo nutrauktas trims iš jų. Trys iš šešių pacientų įvykio metu vartojo kraujo krešumą veikiančius vaistus. Chlorambucilo grupėje didelės hemoragijos pasireiškė 2% pacientų (per 7,1 mėn. gydymo laikotarpį).

Klinikiniame tyrime RESONATE-2 pacientai dėl kitų susirgimų negalėjo būti gydomi citotoksine chemoterapija. Tyrimo planavimo metu vyresniems pacientams standartinis pirmos eilės LLL gydymas buvo chlorambucilo monoterapija.

### 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 preparatu, pogrupiui	7 <input 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 balais – 12.

Ibrutinibas neseniai buvo įrašytas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija ir yra lėtinės limfocitinės leukemijos (toliau – LLL) gydymo indikacijų (šios genetinės aberacijos rodo LLL biologinį atsparumą fludarabinui bei alkilinantiesiems vaistams); taip pat jau anksčiau gydytiems LLL sergantiems pacientams, kuriems gydymas fludarabinu netinka ir yra LLL gydymo indikacijos, t. y. kai LLL progresuoja per 36 mėn. nuo

gydymo fludarabinu ar fludarabinas kontraindikuotinas arba 12 mėn. po kito gydymo, t. y. refrakteriniams pacientams. Kadangi šia paraiška prašoma išplėsti vaisto kompensavimo indikaciją, naujumas iš naujo nevertinamas.

Ibrutinibo veiksmingumas ir saugumas gydant LLL sergančius dar negydytus pacientus, kuriems netinka gydymas chemoimunoterapija, įrodytas III fazės klinikinio tyrimo metu. Šio tyrimo metu nustatyta, kad gydymas ibrutinibu buvo efektyvesnis už gydymą chlorambuciliu vertinant išgyvenamumą ligai neprogresuojant (PFS) ir bendrą išgyvenamumą (BI), atsako dažnį, ilgalaikį hematologinių rodiklių pagerėjimą.

Įvertinus turimus duomenis, manoma, kad ibrutinibas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija.

Viršininkas



Gintautas Barcys