

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G 2017-01-26 T A
20... m. ... mėn. ... d.
Nr. 9-2606

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

2017-01-26 Nr. (118) VK-183
I 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

XALKORI (krizotinibas) 250 mg kietosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- *Xalkori* skirtas pirmos eilės gydymui suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV).
- *Xalkori* skirtas gydyti suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu anksčiau gydytu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV).
- *Xalkori* skirtas gydyti suaugusiesiems, sergantiems teigiamu ROS1 atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV).

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

Plaučių vėžys (TLK-10-AM kodas C34).

1.4. Siūlomi apribojimai

Vaistinis preparatas skiriamas pirmos eilės gydymui suaugusiesiems, sergantiems ALK arba ROS1 teigiamu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV).

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE16.

Veikimo mechanizmas

Krizotinibas yra mažamolekulinis, selektyvus tirozinkinazės ALK receptorių (TKR) ir jų onkogeninių variantų (ALK fuzijos ir selektyvių ALK mutacijų) inhibitorius. Be to, krizotinibas yra hepatocitų augimo faktoriaus receptoriaus (angl., *Hepatocyte Growth Factor Receptor*, HGFR, c-Met) TKR, ROS1 (c-ros) ir *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) TKR inhibitorius. Nustatyta, kad priklausomai nuo koncentracijos krizotinibas slopina ALK, ROS1 ir c-Met kinazės aktyvumą biologiniuose mėginiuose, slopina fosforilinimą ir moduliuoja nuo kinazės priklausomus fenotipus ląstelių mėginiuose. Nustatyta, kad krizotinibas stipriai ir selektyviai slopina naviko ląstelių linijų, kuriose pasireiškia ALK fuzija (įskaitant su dygiaodžių mikrovamzdeliais susijusios į baltymą panašios 4 [angl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*, EML4]-ALK ir nukleozomo [NPM]-ALK) ROS1 fuzija arba genų *ALK* arba *MET* lokuso amplifikacija, augimą ir indukuoja jų apoptozę. Stebėtas krizotinibo priešnavikinis veiksmingumas, įskaitant žymų citoredukcinį priešnavikinį aktyvumą, pelių navikų ksenotransplantato audiniuose su ALK fuzijos baltymų raiška. Krizotinibo priešnavikinis veiksmingumas priklausė nuo dozės ir buvo susijęs su farmakodinaminiu ALK fuzijos baltymų (įskaitant EML4-ALK ir NPM-ALK) fosforilinimo slopinimu navikuose *in vivo*. Krizotinibas taip pat parodė didelį priešnavikinį aktyvumą atliekant pelių ksenotransplantatų tyrimus, kuriuose augliai buvo sukurti naudojant NIH-3T3 ląstelių eilių rinkinį, sukurtą išreikšti pagrindines žmogaus navikuose nustatytas ROS1 fuzijas. Krizotinibo priešnavikinis veiksmingumas priklausė nuo dozės ir *in vivo* koreliavosi su ROS1 fosforilinimo slopinimu.

Dozavimas

Rekomenduojama *Xalkori* skirti po 250 mg du kartus per parą (500 mg per parą) nepertraukiamai. Pacientams atrinkti, būtina nustatyti ALK arba ROS1 tiksliais ir validuotais metodais.

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 įrašyti 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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Šiuo metu suaugusiųjų, sergančių teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) ar ROS1 atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymui yra kompensuojami chemoterapiniai preparatai.

Krizotinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu NSLPV gydyti, kuriam 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. PROFILE 1014. Benjamin J. Solomon et al. First-line Crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer NEJM. 2014 Dec 04; Vol.371 No.23
2. Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer N Engl J Med 2014; 371:1963-1971 November 20, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1406766

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**	
1. PROFILE 1014	1					1	2
2. Shaw	1					1	2

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

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• PROFILE 1014

Tai atviras 3 fazės klinikinis tyrimas, lyginantis krizotinibo ir standartinės chemoterapijos efektyvumą ir saugumą skiriant prieš tai negydytiems, >18m. pacientams, sergantiems ALK teigiamu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPPV). 62% pacientų buvo moterys, amžiaus mediana – 53 m., tyrimo pradžioje bendra būklė pagal ECOG vertinimą buvo 0 arba 1 (95%), ECOG 2 (5%); 51% baltaodžių, 46% kilusių iš Azijos, 4% sudarė rūkantieji, 32% rūkė praityje, 64 % nerūkė niekada. Bendrosios tyrimo populiacijos ligos charakteristikos: 98 % pacientų sirgo metastazuojančia ligos forma, 92 % auglių pagal histologinę struktūrą buvo adenokarcinomos, 27 % pacientų metastazių rasta galvos smegenyse.

343 pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: krizotinibo (n=172) 250 mg 2xd ar standartinės chemoterapijos (n=171) pemetreksedo + karboplatinos (46%) arba pemetreksedo + cisplatinos (54%) derinio, iki 6 gydymo ciklų. Ligai progresavus, pacientai turėjo galimybę pereiti iš chemoterapijos grupės į krizotinibo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (PFS – *progression free survival*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis atsako dažnis ir bendrasis išgyvenamumas.

PFS laiko mediana buvo statistiškai patikimai ilgesnė krizotinibo grupėje, palyginus su chemoterapijos, atitinkamai 10,9 mėn. vs 7 mėn., rizikos santykis 0,45 (0,35 – 0,6); p<0,001. Naudingas krizotinibo poveikis PFS trukmei buvo pastebėtas visuose pacientų pogrupiuose pagal jų charakteristikas tyrimo pradžioje – amžių, lytį, rasę, rūkymo būseną, laiką nuo diagnozės nustatymo, bendrą būklę pagal ECOG ir metastazių galvos smegenyse buvimą. Objektyvaus atsako dažnis krizotinibo grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis palyginus su chemoterapijos grupe, atitinkamai 74% ir 45%, p<0,001. Krizotinibo grupėje atsako trukmės mediana buvo didesnė nei chemoterapijos grupėje, atitinkamai 11,3 mėn. ir 5,3 mėn. Statistiškai reikšmingo bendrojo išgyvenamumo skirtumo tarp tiriamųjų grupių nebuvo (rizikos santykis 0,82, p=0,36). Pacientų pateikti simptomų ir bendros gyvenimo kokybės vertinimai surinkti naudojant klausimyną EORTC

QLQ-C30 ir jo modulį plaučių vėžiui (EORTC QLQ-LC13). Tyrimo pradžioje ir mažiausiai per vieną paskesnę vizitą EORTC QLQ-C30 ir LC13 klausimynus užpildė iš viso 166 krizotinibo vartoję pacientai ir 163 chemoterapija gydyti pacientai. Krizotinibo grupėje, palyginti su chemoterapija gydytų pacientų grupe, bendra gyvenimo kokybė reikšmingai labiau pagerėjo: bendras balo pokyčio nuo tyrimo pradžios skirtumas 13,8; $p < 0,0001$.

Laikas iki būklės blogėjimo (angl. Time to Deterioration – TTD) buvo iš anksto apibrėžtas, kaip pirmą kartą nustatytas skausmo krūtinėje, kosulio ar dusulio, vertinamų pagal EORTC QLQ-LC13 klausimyną, įvertinimo padidėjimas ≥ 10 balų nuo tyrimo pradžios.

Krizotinibas sukėlė teigiamą poveikį simptomams, reikšmingai pailgindamas TTD, palyginti su chemoterapija (mediana 2,1 mėnesių, palyginti su 0,5 mėnesio; RS = 0,59; 95 % PI: 0,45, 0,77; Hochbergo koreguotas logaritminio rango dvipusis testas, p -vertė = 0,0005).

- Shaw

Tai 1 fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 50 pacientų ne jaunesnių nei 18 m. amžiaus, sergančių pažengusiu teigiamu ROS1 atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV). Tyrimo pradžioje bendra būklė pagal ECOG vertinimą buvo 0 (44%), 1 (54%) arba 2 (2%). Iš visų tyrime dalyvavusių pacientų 39 (78%) pacientai buvo nerūkantys, 11 (22%) anksčiau rūkė. Pacientai vartojo 250 mg krizotinibo 2xd. iki ligos progresavimo, netoleruojamo toksinio poveikio, atsisakymo toliau dalyvauti tyrime ar mirties. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis. Ligos progresavimas buvo vertinamas remiantis solidinių navikų gydymo poveikio kriterijais (RECIST v.1.0). Vidutinė gydymo krizotinibu trukmė buvo 64,5 sav.

Objektyvaus atsako dažnis buvo 72% (95% PI 58 – 84%), 3-ims pacientams (6%) pasireiškė visiškas atsakas, 33-ims pacientams (66%) pasireiškė dalinis atsakas, 9-iems liga buvo stabili. Laiko iki pirmo atsako pasireiškimo mediana buvo 7,9 mėn. Pasireiškusio atsako trukmės mediana buvo 17,6 mėn. Laiko iki ligos progresavimo (PFS) mediana buvo 19,8 mėn. Krizotinibas pasižymėjo priešvėžiniu poveikiu gydant pacientus, sergančius teigiamu ROS1 atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- PROFILE 1014

Krizotinibo grupėje gydymo trukmės mediana buvo 10,9 mėn., chemoterapijos grupėje – 4,1 mėn. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos krizotinibo grupėje, pasitaikiusios bent 5% daugiau pacientų lyginant su chemoterapijos grupe buvo regėjimo sutrikimai (71%), viduriavimas (61%), edema (49%). Chemoterapijos grupėje bent 5% dažniau pasireiškė nuovargis (38%), anemija (32%) ir neutropenija (30%). Dauguma nepageidajamų reakcijų abiejose grupėse buvo 1 ar 2 laipsnio. Kepenų ALT koncentracijos padidėjimas kraujyje pasireiškė 24 (14%) pacientams krizotinibo grupėje ir 4 (2%) chemoterapijos grupėje. 3-4 laipsnio neutropenija pasireiškė 11% pacientų krizotinibo grupėje ir 15% pacientų chemoterapijos grupėje, febrili neutropenija nepasireiškė nei vienam pacientui vartojusiam krizotinibo ir dviems pacientams chemoterapijos grupėje. Bendras nepageidajamų reakcijų dėl kurių reikėjo nutraukti tiriamojo preparato skyrimą dažnis krizotinibo grupėje buvo 12% pacientų, chemoterapijos grupėje 14% pacientų.

- Shaw

Nepageidajamų reakcijų pobūdis nesiskyrė nuo pasireiškusių PROFILE 1014 tyrime. Su gydymu susijusios nepageidajamos reakcijos pasireiškė 10 % pacientų. Dažniausios nepageidajamos reakcijos buvo regėjimo sutrikimai (82 %), viduriavimas (44 %), pykinimas (40 %), periferinė edema (40 %), vidurių užkietėjimas (34 %), vėmimas (34 %), aspartataminotransferazės (AST) koncentracijos kraujyje padidėjimas (22%). Iš visų 388 su gydymu susijusių reakcijų, 365 (94 %) buvo 1 arba 2 laipsnio. 3 laipsnio nepageidajamos reakcijos pasireiškė 4 % pacientų ir dažniausiai

buvo hipofosfatemija (10 %), neutropenija (10 %) ir AST koncentracijos kraujyje padidėjimas (4 %). 4 ir 5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų nebuvo.

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, pogrupiui	7 ■
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.).

4. Išvada

Terapinė vertė:

- pirmos eilės gydymui suaugusiesiems, sergantiems ALK teigiamu išplitusiu nesmulkiaūstelinių plaučių vėžiu - 11 balų
- suaugusiesiems, sergantiems ROS1 teigiamu išplitusiu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu - nenustatyta

Krizotinibas yra priešnavikinis vaistinis preparatas – selektyvus tirozinkinazės ALK receptorių ir jų onkogeninių variantų inhibitorius bei hepatocitų augimo faktoriaus receptoriaus ROS1 inhibitorius. Jis pasižymintis stipriu selektyviu augimą slopinančiu aktyvumu ir apoptozės indukcija naviko ląstelių linijose.

Krizotinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu NSLPV gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo suaugusieji sergantys ALK teigiamu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, duomenys parodė, kad krizotinibas prailgina išgyvenamumą be ligos progresijos 3,9 mėn. palygti su standartine pemetreksedo + platinos chemoterapija. Krizotinibo grupėje buvo stebima bendrojo išgyvenamumo ilgėjimo tendencija, tačiau galutinės analizės metu duomenys nebuvo brandūs ir statistiškai reikšmingi. Taip pat nustatyta, kad bendra gyvenimo kokybė reikšmingai labiau pagerėjo (13,8 balo) ir bendras pavyčio skirtumas nuo tyrimo pradžios viršijo mažiausią kliniškai reikšmingą 10 balų ribą krizotinibo grupėje. Atsižvelgus į gautus rezultatus, manoma, kad krizotinibas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, sergančių ALK teigiamu išplitusiu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu, kurie gali būti gydomi nauju vaistu, pogrupiui.

Pareiškėjas papildomai pateikė I fazės nelyginamąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugusieji, sergantys ROS1 teigiamu išplitusiu NSLPV. Remiantis šio klinikinio tyrimo rezultatais, objektyvus atsakas pasireiškė 72% krizotinibu gydytų pacientų. Kadangi tyrimas yra I fazės, nekontroliuojamas, neaišku, ar vaistas turi įtakos pacientų išgyvenamumui ir gyvenimo kokybei, todėl objektyviai terapinės naudos nustatyti negalima.

Viršininkas



Gintautas Barcys