

J. Tamošiūnas  
2017-01-16

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G A U T A  
2017-01-16 mėn.  
Nr. 9-1358



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

2017-01-16 Nr. 11.10) RR-128  
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

*HALAVEN* (eribulinas) 0,44 mg/ml injekcinis tirpalas

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

*Halaven* skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip vieno išplitusios ligos chemoterapijos kurso. Prieš tai turėjo būti taikomas gydymas antraciklinu ir taksanu pagal adjuvantinio arba metastazinių vėžio formų gydymo schemą, išskyrus atvejus, kai pacientui toks gydymas nėra tinkamas.

*Halaven* skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotina liposarkoma, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas antraciklinu (išskyrus atvejus, kai toks gydymas nėra tinkamas), progresavusiai (išplitusiai) ar metastazavusiai ligai gydyti.

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

Krūties vėžys (C50).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pacientėms, sergančioms HER2-negatyviu lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip dviejų išplitusios ligos chemoterapijos kursų. Prieš tai turėjo būti

taikomas gydymas antraciklinu ir taksanu, išskyrus atvejus, kai pacientei toks gydymas nėra tinkamas.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX41.

#### Veikimo mechanizmas

Eribulino mesilatas yra mikrovamzdelių dinamikos inhibitorius, priklausantis antineoplastinių medžiagų halichondrinų klasei. Tai yra supaprastintos struktūros sintetinis halichondrino B – natūralaus produkto, išskirto iš jūrų pnties *Halichondria okadae*, – analogas.

Eribulinas slopina mikrovamzdelių augimo fazę, neveikdamas trumpėjimo fazės ir izoliuoja tubuliną į neproduktyvius agregatus. Eribulinas veikia per tubulinu pagrįstą antimitotinį mechanizmą, sukeldamą G2/M ląstelių ciklo blokavimą, mitozės verpsčių pažeidimą ir, galiausiai, – apoptozinių ląstelių žūtį po ilgalaikio ir negrįžtamo mitozinių ląstelių blokavimo.

#### Dozavimas

Rekomenduojama paruošto vartoti eribulino tirpalo dozė yra 1,23 mg/m<sup>2</sup>, kuri turi būti suleidžiama į veną per 2–5 minutes kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną.

### 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 patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Eribulinas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu pacientėms su lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip vieno išplitusios ligos chemoterapijos kurso gydyti; šiai ligai 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) *EMBRACE (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. The Lancet 2011, 377: 914 – 923.*
- 2) *Twelves (2014). Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. Breast Cancer Res Treat (2014) 148:553–561.*

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**		
1. EMBRACE (2011)	1						1	2
2. Twelves (2014)	Bendra trečios fazės klinikinių tyrimų analizė							

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateiktos trys to paties klinikinio tyrimo publikacijos:

- *EMBRACE (2011)*

Tai 3 fazės, atviras klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 762 moterys, sergančios lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, prieš tai gydytos 2-5 chemoterapijos kursais, įskaitant antraciklino ir taksano terapijas. Tyrimo pradžioje visoms pacientėms per 6 mėn. nuo paskutinio chemoterapijos kurso liga buvo progresavusi. Pacienčių HER2 būseną buvo: 16,1 % teigiama, 74,2 % neigiama ir 9,7 % nežinoma, tuo tarpu 18,9 % pacienčių buvo trigubai neigiama.

Tiriamosios santykiu 2:1 buvo randomizuotos į 2 grupes: eribulino mesilato (1,4 mg/m<sup>2</sup> suleidžiamo į veną per 2–5 minutes kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją ir 8-ąją dieną, n=508) ir GPP (gydytojo parinktas preparatas, n=254). GPP sudarė 97 % chemoterapiją (26 % – vinorelbino, 18 % – gemcitabino, 18 % – kapecitabino, 16 % taksano, 9 % antraciklino, 10 % – kita chemoterapija) arba 3 % – hormoninis gydymas. Randomizacija buvo stratifikuota pagal ankstesnį gydymą kapecitabinu ir HER-2 receptoriaus statusą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (*overall survival* – OS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (*progression free survival* – PFS) ir objektyvaus atsako dažnis. Gydymo įtaka gyvenimo kokybei vertinta nebuvo.

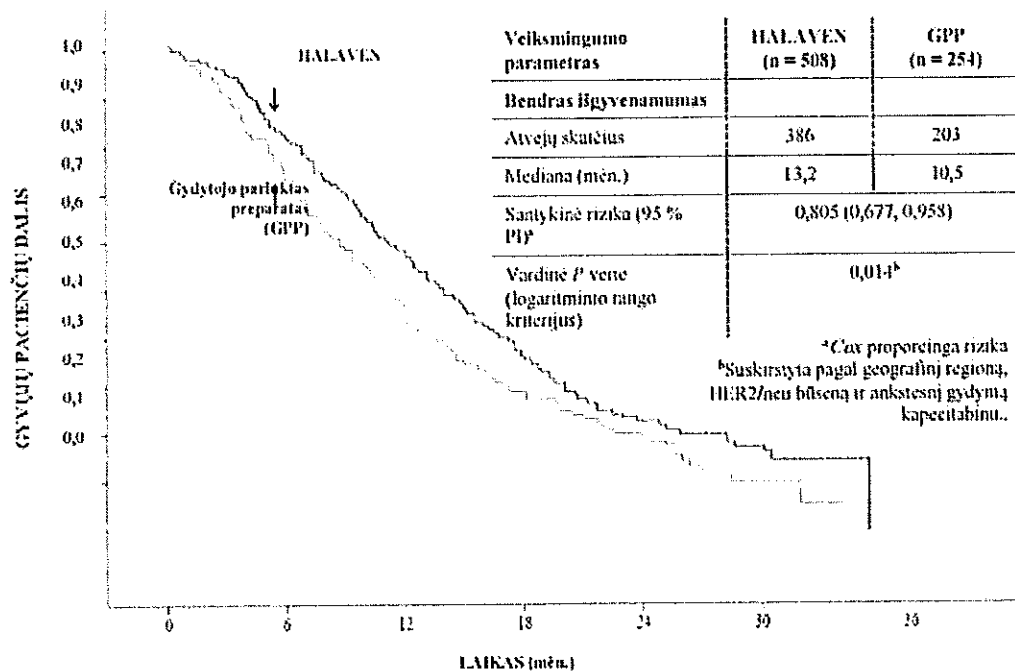
Gydymo eribulino trukmės mediana buvo 3,9 mėn., GPP grupėje gydymo trukmės mediana buvo 2,1 mėn. pacientėms gaunančioms chemoterapiją ir 1 mėn. gaunančioms hormoninę terapiją.

Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo statistiškai patikimai ilgesnė eribulino grupėje nei GPP grupėje, atitinkamai 13,1 mėn. (95% PI 11,8 – 14,3 mėn.) vs 10,6 mėn (95% PI 9,3 – 12,5 mėn.); p=0,041, HR (rizikos santykis –RS) 0,81.

PFS laiko mediana eribulino grupėje buvo 3,7 mėn. (95% PI 3,3 – 3,9), GPP grupėje 2,2 mėn (95 % PI 2,1-3,4 mėn.), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Objektyvaus atsako dažnis eribulino grupėje buvo statistiškai patikimai didesnis palyginus su PGG grupe, atitinkamai 57 (12 %) iš 468 ir 10 (5 %) iš 214 pacienčių.

Galutiniai tyrimo rezultatai pateikti paveikslėlyje

Tyrimas 305: atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys (IIG populiacija)



		PACIENČIŲ, KURIOMS YRA RIZIKA, SKAIČIUS						
HALAVEN	508	406	274	132	54	11	0	
GPP	251	178	106	61	26	3	0	

• Twelves (2014)

Šioje publikacijoje pateikiama dviejų 3 fazės klinikinių tyrimų rezultatų analizė, skirta įvertinti eribulino naudą specifiniams pacienčių pogrupiams, prieš tai gydytiems antracikliniais ir taksanais. Į šią analizę buvo įtrauktas prieš tai aprašytas EMBRACE tyrimas bei tyrimas Nr. 301. Tyrime Nr. 301 buvo įtrauktos pacientės, prieš tai gavusios iki 2 chemoterapijos kursų ir randomizuotos į eribulino ir kapecitabino (1,25 g/m<sup>2</sup>2k./d. 1-14 dienomis, kas 21 dieną) grupes. Analizėje buvo vertinamas bendrasis išgyvenamumas (OS), PFS bei atsako dažnis.

1062 pacientės sudarė eribulino grupę ir 802 pacientės sudarė kontrolinę grupę. Eribulino grupėje pacienčių HER-2 būseną buvo: 15,9 % teigiama, 70,4 % neigiama ir 13,7 % nežinoma. Kontrolinėje grupėje pacienčių HER-2 būseną buvo: 15,3 % teigiama, 71,3 % neigiama ir 13,3 % nežinoma. Atsparumo taksanams dažnis eribulino grupėje buvo 49,9 %, kontrolinėje grupėje 50 %.

OS mediana eribulino grupėje buvo 15,2 mėn. palyginus su 12,8 mėn. kontrolinėje grupėje, rizikos santykis 0,85 (95% PI 0,77 – 0,95), p=0,003. Visuose eribulino pogrupiuose buvo stebimas ilgesnis OS, ypačingai pogrupyje, kurį sudarė pacientės su neigiama HER-2 receptoriaus būseną, kuriame bendrasis išgyvenamumas buvo 2,9 mėn. ilgesnis (p=0,002). Tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo pogrupyje, kurį sudarė pacientės su neigiama HER-2 būseną ir teigiamu hormonų receptorių rodikliu (p=0,06).

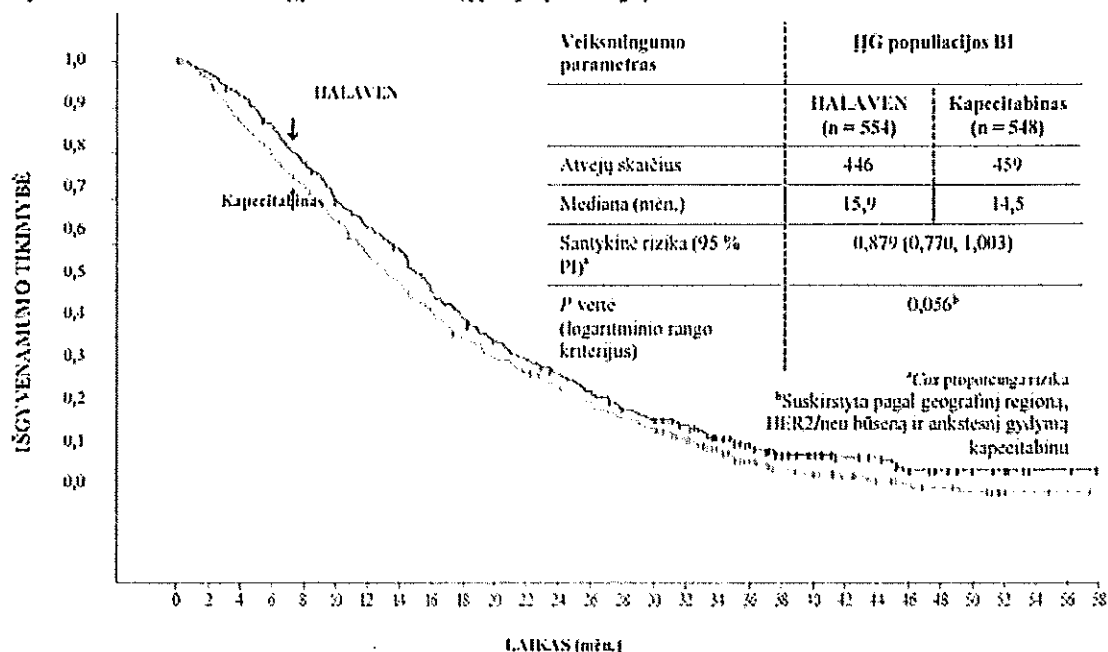
*Komentaras: pateiktame tyrime atlikta bendra trečios fazės tyrimų analizė. Analizuojant duomenis pagal tokį metodą, neatsižvelgiama į tyrimų skirtumus, todėl gautus rezultatus sunku vertinti.*

*Ankstesnio vertinimo metu pareiškėjas buvo pateikęs dar vieno tyrimo, kuriame eribulinas lygintas su kapecitabinu rezultatus, tačiau šioje paraiškoje šio tyrimo neteikia.*

Toliau pateikiami minėto tyrimo (301) rezultatai.

Antrasis ankstesnės linijos metastazavusio krūties vėžio 3 fazės tyrimas 301 buvo atvirasis, randomizuotas (atsižvelgiant į HER2 būklę ir geografinį regioną) tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai ( $n = 1\ 102$ ), sergantys lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, siekiant iširti HALAVEN monoterapijos veiksmingumą, palyginti su kapecitabino monoterapija, vertinant pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus – BI ir ILN. Pacientams anksčiau buvo taikomi ne daugiau kaip trys ankstesnės chemoterapijos kursai, įskaitant gydymą antraciklinu ir taksamu, bei ne daugiau kaip du kursai pažengusiai ligai gydyti, iš kurių atitinkamai 20,0 %, 52,0 % arba 27,2 % anksčiau buvo taikyti 0, 1 arba 2 chemoterapijos kursai metastazavusiam krūties vėžiui gydyti. Pacientų HER2 būseną buvo: 15,3 % teigiama, 68,5 % neigiama ir 16,2 % nežinoma, tuo tarpu 25,8 % pacientų buvo trigubai neigiama.

#### Tyrimas 301: bendras išgyvenamumas (IIG populiacija)



#### PACIENŲ, KI RIOMIS YRA RIZIKA, SKAIČIUS

HALAVEN	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Kapecitabinas	548	513	466	426	391	352	308	277	242	211	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Pagal nepriklausomą vertinimą išgyvenamumas ligai neprogresuojant vartojant eribuliną ir kapecitabiną buvo panašus, mediana buvo atitinkamai 4,1 mėnesio, palyginti su 4,2 mėnesio (SR 1,08, 95 % PI: 0,932, 1,250J). Pagal nepriklausomą vertinimą objektyvus atsako rodiklis vartojant eribuliną ir kapecitabiną taip pat buvo panašus: 11,0 % (95 % PI: 8,5, 13,9) eribulino grupėje ir 11,5 % (95 % PI: 8,9, 14,5) kapecitabino grupėje.

Be to, šio tyrimo metu buvo atliktas ir gyvenimo kokybės vertinimas, tačiau skirtumų tarp grupių nepastebėta.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- EMBRACE (2011)

Dažniausia nepageidaujama reakcija abiejose tiriamųjų grupėse buvo astenija ar bendras silpnumas, pasireiškęs eribulino ir GPP grupėse atitinkamai 270 (54 %) iš 503 pacienčių ir 98 (40 %) iš 247 pacienčių GPP grupėje bei neutropenija eribulino ir GPP grupėse pasireiškusiai atitinkamai, 260 (52 %) ir 73 (30 %). Eribulino grupėje dažniausia gydymo nutraukimo priežastis buvo periferinė neuropatija, pasireiškusiai 24 (5 %) iš 503 pacienčių. Leukopenija pasireiškė 116 (23 %) pacientams eribulino grupėje ir 28 (11 %) GPP grupėje.

- *Twelves (2014)*

Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis eribulino ir kontrolinėje grupėse buvo panašus, atitinkamai 21,1 % ir 22,6 %. Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių gydymo nutraukimą eribulino ir kontrolinėje grupėse atitinkamai buvo 10,5 % ir 12 %.

### 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 checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, 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 sukellamas 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. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

Eribulino mesilatas (*Halaven*) yra ne taksanų klasės, mikrovamzdelių dinamikos inhibitorius, kuris gali būti skiriamas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip vieno chemoterapijos kurso (taksanu ir antraciklinu).

Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad eribulinas, skiriamas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip dviejų išplitusios ligos chemoterapijos kursų, statistiškai patikimai pailgino bendrąjį išgyvenamumą (medianų skirtumas 2,7 mėn.), lyginant su gydytojo parinktu gydymu. Kito tyrimo, kuriame eribulinas buvo lygintas su

kapecitabinu, metu nustatyta, kad bendrojo išgyvenamumo mediana bei gyvenimo kokybė tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaistą pacientėms, sergančioms HER2-negatyviu lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kuris progresavo po ne mažiau kaip dviejų išplitusios ligos chemoterapijos kursų. Prieš tai turėjo būti taikomas gydymas antraciklinu ir taksanu, išskyrus atvejus, kai pacientei toks gydymas nėra tinkamas. Neaišku, kuo remiantis siūloma vadovautis HER2 rodikliu. Tyrimuose randomizacija buvo stratifikuota pagal HER2, ER, PER ir kt., tačiau nebuvo iš anksto planuota atskirų pogrupių analizė. Pareiškėjas turėtų pagrįsti siūlomą apribojimą.

Viršininkas



Gintautas Bareys