



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2018-10-23

Nr. (118) 2R-
306A

Kopija:

Į 2018-07-25

Nr.SD-331

UAB „Johnson & Johnson”
lt@its.jnj.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI IMBRUVICA
(IBRUTINIBAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Johnson&Johnson” (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Imbruvica* (ibrutinibo) terapinės vertės, kuriuo prašoma patikslinti *Imbruvica* terapinę vertę skiriant mantijos ląstelių limfomai (MLL) gydyti (TLK-10-AM kodas C83.1).

Šiuo metu MLL (TLK-10-AM kodas C83.1) kompensuojamas gydymas ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu, prednizolonu (CHOP schema), centralizuotai perkama rituksimabo.

Pirminiame *Imbruvica* terapinės vertės protokole ibrutinibas buvo įvertintas kaip suteikiantis pridėtinę terapinę naudą pacientų, sergančių MLL, pogrupiui, tačiau vertinimui pateiktame RAY (2016) [1] klinikiniame tyrime pasirinkta pagrindinė vertinamoji baigtis – surogatinė (PFS, angl. *progression free survival*) bei nepakako bendrojo išgyvenamumo (OS, angl. *overall survival*) duomenų, todėl terapinė vertė sumažinta vienu balu.

Pareiškėjas papildomai pateikė raštą, kuriame nesutinka su terapinė vertės balu, bei papildomą medžiagą:

- pagrindinio III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo RAY tolesnio 3 metų stebėjimo rezultatus (RAY (2018) [2]). *Rule S. et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from phase 3, international, randomized, open label RAY study. Leukemia 02 February 2018. Published online, available: <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0023-2>;*
- praktinių įrodymų (RWE – *real world evidence*), kurie atlikti Jungtinėje Karalystėje ir Prancūzijoje, rezultatus ir išvadas [3]. *Smith, A., et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). British Journal of Hematology 2018. Published electronically, available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.15170>;*
- stendinį pranešimą [4]. *Sarkozy C et al. Comparative effectiveness of single-agent ibrutinib in the RAY trial versus real-world treatment in the Lyon-Sud database in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Poster 2770.;*

- ESMO gaires [5]. Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx223;
- Goy A et al. straipsnį recenzuojamame žurnale apie MLL ir jos gydymą [6]. Goy A et al. Mantle cell lymphoma: The promise of new treatment options. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 80 (2011) 69–86.

Klinikiniame tyrime RAY (2018) [2] lyginant ibrutinibo ir temsirolimuzo, skiriant kaip antros eilės gydymą, bendrojo išgyvenamumo (angl. *overall survival* - OS) medianas (atitinkamai 30,3 ir 23,5 mėn., $p=0,0621$) statistiškai reikšmingas skirtumas nenustatytas, PFS (pagrindinė vertinamoji baigtis) 3 metų stebėjimo laikotarpiu pagerėjo, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas (atitinkamai 15,6 ir 6,2 mėn., $p<0,001$), bendrasis atsako dažnis (ORR, angl. *overall response rate*) išliko panašus kaip pirminėje analizėje – 77 proc. ibrutinibo grupėje ir 47 proc. temsirolimuzo grupėje; šansų santykis 4,27 [2,47-7,39], $p<0,001$. Pareiškėjo teigimu, gali būti, kad tyrime dalyvaujant didesniai skaičiui pacientų ir neatlikus *crossover*, OS pasiektų statistiškai reikšmingą reikšmę, tačiau patvirtinančių duomenų šiuo metu nėra. Nors bendras išgyvenamumas (OS) nepasiektas ir pasirinktas kaip surogatinė baigtis, tačiau pacientų, kuriems skiriamas ibrutinibas, grupėje stebima 6,8 mėn. didesnė OS mediana, PFS statistiškai reikšmingai pagerėjo, ORR išliko stabilus.

Smith *et al.* (2018) [3] recenzuojamajame straipsnyje pateikė praktinių įrodymų apie Jungtinėje Karalystėje vartojamą refrakterinės MLL gydymą ibrutinibu. Remiantis šiais duomenimis, ibrutinibu gydytų pacientų amžiaus mediana 77,5 metų, bendras 1 metų išgyvenamumas 60,6 proc. pacientų. Tačiau trūksta ilgesnio stebėjimo nei vieneri metai, klinikinio tyrimo sąlygomis, norint pasiekti OS medianą.

Pareiškėjas pateikė nuorodą į stendinį pranešimą [4]. Tarnyba pažymi, kad santraukos, stendiniai pranešimai, pristatomi įvairiose konferencijose ir kongresuose, nevertinami.

ESMO gairėse [5] rekomenduojama antraeiliam MLL gydymui skirti temsirolimuzą, ibrutinibą, bortezomibą ar lenalidomidą kombinuojant su rituksimabu. Gairėse pateikiami ibrutinibo OS duomenys sutampa su aptartais aukščiau [2].

Goy A et al. [6] recenzuojamame straipsnyje nėra rašoma apie ibrutinibo vartojimą MLL gydymui, todėl šis straipsnis nepateikia naujos informacijos turinčios įtakos terapinei vertei.

Remiantis pateiktais duomenimis, po trejų metų stebėjimo, pacientų, kuriems skiriamas ibrutinibas, grupėje stebima 6,8 mėn. didesnė OS mediana, PFS statistiškai reikšmingai pagerėjo, ORR išliko stabilus. Temsirolimuzas yra tinkamas palyginamasis vaistas ibrutinibui, tačiau Lietuvoje nevartojamas. Šiuo metu Lietuvoje nėra refrakterinės MLL gydymo galimybių. Tarnybos nuomone, *Imbruvica* (ibrutinibas) suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, sergančių MLL, pogrupiui, sukelia papildomą teigiamą poveikį, todėl terapinė vertė vertinama 11 (4+7) balų.

Šaltiniai:

1. Dreyling, M., et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: an international, randomized, open label, phase 3 study. *Lancet* 2016. 387:770-778
2. Rule, S., et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from phase 3, international, randomized, open label RAY study. *Leukemia* 02 February 2018. Published online, available: <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0023-2>
3. Smith, A., et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *British Journal of Hematology* 2018. Published electronically, available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.15170>
4. Sarkozy C et al. Comparative effectiveness of single-agent ibrutinib in the RAY trial versus real-world treatment in the Lyon-Sud database in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Poster 2770.
5. Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx223
6. Goy A et al. Mantle cell lymphoma: The promise of new treatment options. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 80 (2011) 69–86.

