

Sveikatos apsaugos ministerijoje			
G	A	U	A
20	2018	-10-	30
m.		mėn.	d.
Nr. 9-19.067			

Originalas nebus siunčiamas



**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- 30

Nr. (118) PR -
3804

2018-09-05 Nr. 4-132/2018

Kopija:

UAB „AstraZeneca Lietuva“
astrazeneca.lithuania@astrazeneca.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI TAGRISSO
(OSIMERTINIBAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo AstraZeneca atstovybės Lietuvoje (toliau – Pareiškėjas) prašymą iš naujo įvertinti osimertinibo (*Tagrisso*) terapinę vertę atsižvelgiant į gamintojo pateiktą papildomą medžiagą dėl preparato terapinės naudos.

Tarnyba primena, kad osimertinibas yra skirtas suaugusiems pacientams lokaliai progresavusio ar metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio, turinčio epidermio augimo faktoriaus receptorių mutaciją T790M, kai per gydymą ar po gydymo tirozinkinazės inhibitoriais (TKI), slopinančiais epiderminio augimo faktoriaus receptorius (EGFR), liga progresavo.

2018 m. birželio mėn. įvertinus pateiktą paraišką nustatyta osimertinibo terapinė vertė buvo 10 balų (4+7-1). Terapinės naudos vertinimui buvo pateikti atviro III fazės klinikinio tyrimo (AURA3) rezultatai. Pirminio vertinimo protokolo išvada: klinikiniam efektyvumui vertinti pasirinkta surogatinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo, duomenų apie bendrąjį išgyvenamumą pateikta nebuvo. Dėl šios priežasties terapinė vertė buvo sumažinta 1 balu. Šio tyrimo metu nustatyta statistiškai reikšmingai ilgesnė pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana osimertinibo grupėje lyginant su kontroline grupe, atitinkamai: 10,1 mėn. ir 4,4 mėn., $p < 0,001$, tačiau informacijos apie bendrąjį išgyvenamumą nebuvo. Pareiškėjo paprašyta pateikti duomenų apie vaisto poveikį bendrajam išgyvenamumui.

Tarnyba taip pat primena, kad šiuo metu nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui, esant EGFR tirozinkinazę aktyvinančioms mutacijoms, Lietuvoje kompensuojami EGFR inhibitoriai: erlotinibas, gefitinibas, afatinibas.

Pareiškėjas 2018 m. rugsėjo mėn. pateikė papildomos medžiagos siekiant iš naujo įvertinti osimertinibo terapinę naudą:

1. Mann H, Andersohn F, Bodnar C, Mitsudomi T, Mok TSK, Yang JCH, et al. *Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKI. Clin Drug Invest 2018;38:319–31.*

Pateiktame straipsnyje aprašomas osimertinibo ir platinos chemoterapijos koreguotas netiesioginis palyginimas (angl. *propensity score*), kuris buvo atliktas siekiant įvertinti efektyvumo baigtis, ypač bendrąjį išgyvenamumą, pacientams, sergantiems EGFR T790M+ NSLP, kuris progresavo po gydymo EGFR TKI. Buvo lyginti du nerandomizuoti individualūs duomenų paketai: apjungti pacientai iš pratęsto AURA tyrimo ir AURA2 tyrimo (osimertinibas 80 mg, n=405, su patvirtinta T790M mutacija audiniuose) su IMPRESS tyrimo kontrolinės grupės pacientais (n=61; platinos pagrindu dviguba chemoterapija, su patvirtinta T790M mutacija nustatčius plazmoje cirkuliuojančią tumoro DNR).

Atlikus koreguotą netiesioginį duomenų palyginimą (angl. *propensity score matching*) tarp AURA ir IMPRESS tyrimų gauti rezultatai: iš viso 288 pacientų duomenys analizuoti osimertinibo grupėje, 53 pacientai chemoterapijos grupėje, iš šių pacientų osimertinibas (n=92) ir chemoterapija (n=53) buvo skirta kaip antraeilis gydymas (lentelė 1). PFS mediana osimertinibo ir chemoterapijos grupėse buvo atitinkamai 10,9 ir 5,3 mėn., (rizikos santykis 0,278; 95 % PI 0,188–0,409, p<0,0001), antraeilio gydymo osimertinibo ir chemoterapijos PFS mediana buvo atitinkamai 9,7 ir 5,3 mėnesiai (rizikos santykis 0,251, 95 % PI 0,155–0,405, p<0,0001). Objektyvaus atsako dažnis ir ligos kontrolės dažnis vertintas tarp pacientų, kuriems buvo pasiektas atsakas į gydymą (osimertinibas n = 277, chemoterapijos grupė n = 48). Objektyvaus atsako dažnis buvo 64,3 % osimertinibu grupėje ir 33,3% chemoterapijos grupėje (šansų santykis 5,31; 95 % PI 2,47–11,40; p<0,001). Ligos kontrolės dažnis osimertinibo grupėje buvo 92,1 %, chemoterapijos grupėje 75,0 % (šansų santykis 4,72; 95% PI 1,92–11,58; p<0,001).

Bendrojo išgyvenamumo mediana osimertinibo grupėje nenustatyta, chemoterapijos grupėje – 14,1 mėn. (rizikos santykis 0,412; 95 % PI 0,273–0,622; p=0,0001). Tarp pacientų, kuriems gydymas osimertinibu ar platinos dupletu chemoterapija buvo skirta antraeiliam gydymui, pogrupio bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 26,5 mėn. osimertinibo grupėje ir 14,1 mėn. chemoterapijos grupėje (rizikos santykis 0,459; 95 % PI 0,279–0,754; p=0,0025).

1 lentelė. Analizuotų klinikinių tyrimų duomenys

Charakteristikos	AURA ex	AURA2	IMPRESS
Klinikinio tyrimo nr.	NCT01802632	NCT02094261	NCT01544179
Tyrimo tipas	II fazės, atviras, vienos šakos, multicentrinis	II fazės, atviras, vienos šakos	III fazės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas multicentrinis
Pagrindinė vertinamoji baigtis	Objektyvaus atsako dažnis pagal RECIST 1.1 kriterijus	Objektyvaus atsako dažnis pagal RECIST 1.1 kriterijus	Laikas iki ligos progresavimo tęsiant gydymą platina+gefitinibas vs. platinos dupletas
Antrinės vertinamosios baigtys	Ligos kontrolės dažnis, atsako trukmė, laikas iki pirmos dokumentacijos apie objektyvų atsaką,	Ligos kontrolės dažnis, atsako trukmė, laikas iki pirmos dokumentacijos apie objektyvų atsaką,	Bendras išgyvenamumas, objektyvaus atsako dažnis, ligos kontrolės dažnis tęsiant gydymą

	naviko dydžio pokyčiai, laikas iki ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas	naviko dydžio pokyčiai, laikas iki ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas	platina+gefitinibas vs. platinos dupletas
Vaisto dozavimas	Osimertinibas 80 mg 1 tab/d	Osimertinibas 80 mg 1 tab/d	Kontrolinė grupė gavo standartinę pemetreksedo ir cisplatinos chemoterapiją (maksimalus kiekis 6 ciklai, intraveniškai pirmąją ciklo dieną)
Pacientų grupės	Antros eilės gydymo (anksčiau gydyti vienu iš EGFR-TKI ar gavę kitokį gydymą), n = 61. Trečios eilės gydymo (anksčiau gydyti vienu iš EGFR-TKI ir prieš tai gavę pirmo pasirinkimo gydymą, n = 140	Antros eilės gydymo (anksčiau gydyti vienu iš EGFR-TKI ar gavę kitokį gydymą), n = 68. Trečios eilės gydymo (anksčiau gydyti vienu iš EGFR-TKI ir prieš tai gavę platinos chemoterapiją, n = 142	Iš viso gydymą baigė O čia antraeilis? N = 86
Tyrimo trukmė	Pirma vaisto dozė pirmam pacientui: 2014 m. gegužė, pirma dozė paskutiniam pacientui: 2014 m. spalio	Pirma vaisto dozė pirmam pacientui:, 2014 m. birželis, pirma dozė paskutiniam pacientui: 2014 m. spalio	Pirmas įtrauktas pacientas: 2012 m. kovas, paskutinis įtrauktas pacientas: 2013 m. gruodis
Baigiasi duomenys	2016 m. lapkritis	2016 m. lapkritis	2015 m. lapkritis

Pareiškėjo papildomai pateikta medžiaga yra koreguotas netiesioginis osimertinibo ir chemoterapijos palyginimas statistiniais metodais. Tiesioginio palyginimo, rodančio osimertinibo terapinį efektyvumą lyginant su chemoterapijos grupe nėra, papildomai tyrimai taip pat nebuvo atlikti.

Pagal pateiktas KM (*Kaplan–Meier*) kreives po atlikto koreguoto netiesioginio palyginimo pacientų, vartojusių osimertinibą antraeiliam gydymui, išgyvenamumas atrodo statistiškai patikimai ilgesnis nei chemoterapijos grupėje. Palankiai atrinkus pacientus tiek osimertinibo, tiek chemoterapijos grupėse, gauti statistiškai reikšmingi rezultatai, rodantys osimertinibo pranašumą. Tačiau svarbu atsižvelgti į abiejų pacientų grupių parametrų netolygumus, kurie daro įtaką vertinant terapinį efektyvumą abiejose grupėse. Osimertinibo grupėje pacientai buvo vyresni nei chemoterapijos grupėje (amžiaus mediana osimertinibo grupėje 60,6 metai, chemoterapijos – 56,7 metai), tolimosios metastazės buvo nustatytos dažniau chemoterapijos grupėje (91,8 % lyginant su 75,8 %), metastazavimas į regioninius limfmazgius taip pat dažniau buvo nustatytas chemoterapijos grupėje lyginant su osimertinibo grupe, atitinkamai 44,3 % ir 25,4 %. Chemoterapijos grupėje buvo palyginti mažai pacientų (tik 19), kuriems pradinė naviko lokalizacija nustatyta plaučiuose, tai sudarė 35,8 % visų tiriamųjų, todėl sunku palyginti plaučių vėžio gydymo efektyvumą tarp abiejų grupių. Didžioji dalis pacientų abiejose grupėse buvo azijiečių rasės: osimertinibo grupėje – 67,0 % (tarp gaunančių antraeilį gydymą), chemoterapijos – 75,5%, kuriems dažniau pasitaiko ši

mutacija (Ahn et al. 2015). Europos regione ši mutacija pasitaiko rečiau- apie 10 % visų nesmulkiąstelinio plaučių vėžio atvejų yra susiję su EGFR mutacija (Barlesi et al 2013). Tarnybos nuomone, rasti kliniškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių bei parinktos palankios pacientų imtys gali turėti įtakos klaidingam rezultatų interpretavimui. Naujų tyrimų nebuvo atlikta, trūksta įrodymų apie gydymo osimertinibu pranašumą, todėl terapinis vertinimas išlieka nepakitęs – 10 balų (4+7-1).

Viršininkas



Gintautas Barcys