



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-07-17 Mz. (118) AR-2025

Kopija:

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

Į 2018-04-04

Nr. (1.2.10.3-  
25)10-2699

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
ADCETRIS (BRENTUKSIMABO VEDOTINAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO  
PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

*ADCETRIS (brentuksimabo vedotinas) - 50 mg, milteliai infuziniam tirpalui.*

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Brentuksimabas vedotinas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia CD30+ Hodžkino limfoma (HL), gydyti:

1. Po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) arba
2. Po mažiausiai dviejų anksčiau taikytų gydymo metodų, kuomet AKLT arba chemoterapija daugeliu vaistinių preparatų nėra gydymo pasirinkimas.

Brentuksimabas vedotinas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems CD30+ HL, esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo po AKLT rizikai, gydyti.

Brentuksimabas vedotinas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia sisteme anaplastine didelių ląstelių limfoma (sADLL), gydyti.

Breutuksimabas vedotinas skirtas suaugusiems, CD30+ odos T ląstelių limfoma (OTLL) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas bent 1 sisteminio poveikio gydymo būdas, gydyti.

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

Suaugusiems pacientams, sergantiems CD30+ Hodžkino limfoma (TLK-10-AM – C81.0-81.9), esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo po AKLT rizikai, gydyti.

Pastaba: kadangi indikacija neiškiria HL formos, todėl rekomenduojama taikyti TLK-10-AM kodą – C.81

### 1.4. Siūlomi apribojimai

Suaugusiems pacientams, sergantiems CD30+ Hodžkino limfoma, esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo po AKLT rizikai, gydyti.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistai; kiti priešnavikiniai vaistai; monokloniniai antikūnai, ATC kodas: L01XC12.

#### Veikimo mechanizmas

Breutuksimabas vedotinas – tai vaisto monometilauristatino E (MMAE) ir antikūno (IgG1), kuris perneša priešnavikinį preparatą, nulemiantį apoptozinę CD30 išreiškiančių navikų ląstelių žūtį, junginys. Jis prisijungia prie CD30, esančio ant ląstelių paviršiaus, ir sukelia ADC-CD30 komplekso internalizaciją, kuris vėliau pernešamas į lizosomų kompleksą. Ląstelės viduje proteolizės metu išlaisvintas MMAE prisijungia prie tubulino ir sutrikdo mikrotubulių tinklo veiklą, sustabdo ląstelės ciklą ir nulemia CD30 išreiškiančio naviko ląstelių žūtį.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1,8 mg/kg, kuri per 30 minučių sulašinama į veną kas 3 savaites.

Gydymą reikia tęsti, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas. Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar gydymui atsparia HL arba sADLL, kuriems liga stabilizuojasi arba jų būklė pagerėja turi būti skiriami mažiausiai 8 ciklai, bet ne daugiau nei 16 ciklų.

Pacientams, sergantiems HL esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo rizikai po AKLT, gydymas breutuksimabo vedotinu turi būti pradėtas pasveikus po AKLT, atsižvelgiant į klinikinę būklę. Šiems pacientams turi būti skiriama iki 16 ciklų.

### 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 <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 patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

## 2.3.

Bretuksimabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems Hodžkino limfoma, gydyti, kuriems vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

*AETHERA. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 9;385(9980):1853-62*

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**		
AETHERA	1	0		1			1	3

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

## 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

## AETHERA

III fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 2 paralelinių gydymo grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 329 suaugę pacientai iš 78 centrų Š. Amerikoje ir Europoje, sergantys Hodžkino limfoma, esant ligos atkryčio ar progresavimo rizikai po AKLT. Į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, sergantys žinoma smegenų / smegenų dangalų liga.

Tyrimas vykdytas nuo 2010 m. balandžio 6 d. iki 2012 m. rugsejo 21 d. Stebėjimo trukmė – 24 mėn. (pirminis vertinimas). Tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes, kurioms skirtas gydymas arba tiriamuoju vaistiniu preparatu, arba placebo. Randomizacija atlikta stratifikuojant pagal geriausią klinikinį atsaką po gelbstinčios chemoterapijos (visiškas atsakas, dalinis atsakas

arba stabili liga) ir ligos eigą (pirminė RR HL arba ligos atkrytis anksčiau nei po 12 mėn. po pirmo pasirinkimo gydymo, arba ligos atkrytis po 12 mėn. ir vėliau pabaigus gydymą).

Tiriamosios grupės pacientams skirtas brentuksimabo vedotinas 1,8 mg/kg į veną kartą per 3 sav., iki 16-os ciklą. Tyrimo metu pacientai gavo pirmą dozę pasveikę po AKLT (po AKLT praėjus 30–45 dienoms).

Kontrolinės grupės pacientams skirtas placebo į veną tokiu pačiu režimu kaip tiriamasis preparatas. Pagrindinė vertinamoji baigtis - išgyvenamumas be ligos progresavimo (vertintas tyrėjo ir nepriklausomo vertintojo), t.y., laikas nuo randomizacijos iki pirmos dokumentuotos naviko progresijos ar mirties.

Antrinės vertinamosios baigtys - bendras išgyvenamumas ir saugumas (vertinta tyrėjo ir nepriklausomo vertintojo). Bendras išgyvenamumas vertintas nuo įtraukimo į klinikinį tyrimą iki mirties nuo bet kokios priežasties. Bendras išgyvenamumas vertintas po 6-ių metų nuo pirmo paciento gydymo pradžios. Nepageidaujami poveikiai buvo rūšiuojami pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NVI CTCAE), 4.0 versija.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo įvertintas nepriklausomo vertintojo brentuksimabo grupėje buvo 42,9 mėn. (95% PI 30,4–42,9), o placebo grupėje - 24,1 mėn. (95% PI 11,5–nepasiekta). Stratifikuotas rizikos santykis - 0,57 (95% PI 0,40–0,81;  $p=0,0013$ ). Tyrėjo vertinimu šis santykis buvo 0,5 (95% PI 0,36–0,7). Nepriklausomo vertintojo apskaičiuota 2 metus išgyvenusiųjų be ligos progresavimo pacientų dalis brentuksimabo grupėje sudarė 63% (95% PI 55–70), o placebo grupėje 51% (95% PI 43–59). Tyrėjo įvertinta 2 metus išgyvenusiųjų be ligos progresavimo dalis, brentuksimabo vedotino grupėje sudarė 65% (95% PI 57–72), placebo grupėje - 45% (95% PI 37–52). Stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,55 (95% PI 0,39–0,77).

Trejų metų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklis buvo 61% brentuksimabo grupėje (95% PI 53–68), o placebo grupėje - 43% (95% PI 36–51),  $SR=0,58$  (95% PI 0,41–0,81).

Išgyvenamumo mediana tyrėjo vertinimu brentuksimabo grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje ji buvo 15,8 mėn. (95% PI 8,5–44,0); ( $SR=0,52$ ; 95% PI: 0,37–0,71).

Statistiškai reikšmingo bendro išgyvenamumo skirtumo tarp abiejų grupių nebuvo. Reikalingi tolimesni bendro išgyvenamumo rezultatų duomenys.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Periferinė neuropatija nustatyta 112 (67%) pacientų brentuksimabo grupėje ir 31 (19%) pacientui placebo grupėje. Daugiausiai periferinės neuropatijos atvejų brentuksimabo vedotino grupėje buvo sensorinio tipo, 1–2 sunkumo laipsnio; 3-io sunkumo laipsnio atvejai buvo registruoti 22 (13%) pacientams; 4-o sunkumo laipsnio nei vienam pacientui. Laiko iki periferinės neuropatijos pasireiškimo mediana brentuksimabo vedotino grupėje buvo 13,7 savaitės (nuo 0,1 iki 47,4 savaičių). Dėl šio nepageidaujamo poveikio gydymas brentuksimabo vedotino buvo nutrauktas 38 (23%) pacientams, o vaisto dozę reikėjo modifikuoti (sumažinti ar pavėlinti) 51 (31%) pacientui. Iš 51-o paciento, kuriems reikėjo modifikuoti dozę, 13 (25%) nutraukė gydymą dėl periferinės neuropatijos ir 29 (57%) pabaigė visus 16 gydymo ciklą. Pacientų, kurie buvo gydyti mažiau nei 16 ciklą, jų skaičiaus mediana brentuksimabo vedotino grupėje buvo 10,5 ciklą (nuo 2 iki 15). 95 (85%) iš 112 pacientų brentuksimabo vedotino grupėje neuropatijos simptomai išnyko ar pagerėjo, o laiko iki pagerėjimo ar išnykimo mediana buvo 23,4 savaitės (nuo 0,1 iki 138).

Neutropenija buvo stebėta dažniau brentuksimabo vedotino grupėje. 3-io ar didesnio laipsnio neutropenija buvo registruota 49 (29%) pacientams brentuksimabo vedotino grupėje; tik vienam (1%) šios grupės pacientui pasireiškė febrilinė neutropenija. Dėl neutropenijos vaisto dozė buvo atidėta 36 (22%) pacientams brentuksimabo vedotino grupėje, tačiau dozių nereikėjo mažinti ar gydymą nutraukti. 42 (25%) pacientams brentuksimabo vedotino grupėje ir 17 (11%) pacientų placebo grupėje buvo skirtas palaikomasis gydymas augimo faktoriumi. 3-io ir aukštesnio laipsnio

infekcijos stebėtos 11 (7%) pacientų brenktuksimabo vedotino grupėje ir devyniems (6%) – placebo grupėje.

Iš viso, 13 (4%) iš 327 pacientų buvo registruotas gydymo reikalaujantis plaučių toksinis pažeidimas: aštuoniems (5%) brenktuksimabo vedotino grupėje ir penkiems (3%) – placebo grupėje.

Vienas pacientas brenktuksimabo vedotino grupėje mirė per 30 gydymo dienų nuo su gydymu susijusio ūmaus kvėpavimo distreso sindromo (ARDS), susijusio su pneumonitu. Kitas pacientas šioje grupėje mirė nuo ARDS po su gydymu susijusio ūmaus pankreatito, kuris buvo tinkamai išgydytas prieš paciento mirtį. Analizės metu 53 (16%) pacientai buvo mirę: 28 (17%) brenktuksimabo vedotino grupėje ir 25 (16%) - placebo grupėje.

Pacientų, mirusių dėl su liga susijusių nepageidaujamų poveikių proporcijos buvo vienodos abiejose gydymo grupėse - 18 (11%) mirčių brenktuksimabo vedotino grupėje ir 17 (11%) mirčių placebo grupėje.

### 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 preparatu, pogrupiui	7 ■ (-1) <sup>1</sup> (-1) <sup>2</sup>
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.).

1 – Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – tyrėjų nustatytas išgyvenamumas be ligos progresavimo – tai netiesioginė (*surrogate*) vertinamoji baigtis. Duomenys apie tiesioginę vertinamąją baigtį – bendrąjį išgyvenamumą – nepasiekti, t.y. statistiškai reikšmingo bendro išgyvenamumo skirtumo tarp abiejų grupių nebuvo. Reikalingi tolimesni bendro išgyvenamumo rezultatų duomenys.

2 - Vaistas sukelia daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, kurios reikalauja specialaus gydymo.

### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9

Brentuksimabo vedotinas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems Hodžkino limfoma, esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo po AKLT rizikai, gydyti. Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaistinio preparato suaugusiems pacientams, sergantiems CD30+ Hodžkino limfoma, esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo po AKLT rizikai, gydyti.

Remiantis vertinimui pateikto klinikinio tyrimo duomenimis, brentuksimabo vedotinas reikšmingai prailgino išgyvenamumą be ligos progresavimo (brentuksimabo grupėje - 42,9 mėn. [95% PI 30,4–42,9], placebo grupėje - 24,1 mėn. [95% PI 11,5– nepasiekta]). Tačiau statistškai reikšmingo bendrojo išgyvenamumo skirtumo tarp abiejų grupių nebuvo. Reikalingi tolimesni bendrojo išgyvenamumo rezultatų duomenys. Be to, vaistinis preparatas gali sukelti sunkių ir gyvybei pavojų keliančių nepageidaujamų reakcijų, reikalaujančių ypatingo budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių.

Kitų agentūrų vertinimai ir sprendimai pateikti lentelėje.

CADTH (Kanada)	<p>pERC recommends reimbursement of brentuximab vedotin for the post-autologous stem cell transplant consolidation treatment of patients with Hodgkin lymphoma at increased risk of relapse or progression, conditional on cost-effectiveness being improved to an acceptable level.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkins-lymphoma-post-asct-resubmission-details">https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkins-lymphoma-post-asct-resubmission-details</a></p>
SMC (Škotija)	<p>Brentuximab vedotin (Adcetris®) is not recommended for use within NHSScotland. Indication under review: Treatment of adult patients with CD30+ Hodgkin lymphoma at increased risk of relapse or progression following autologous stem cell transplant.</p> <p>The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-nonsub-smc2085/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-nonsub-smc2085/</a></p>
HAS (Prancūzija)	<p>Substantial clinical benefit in the treatment of CD30+ Hodgkin's lymphoma with increased risk of relapse or progression following autologous stem cell transplant and minor clinical added value in the management of this disease.</p> <p>Its efficacy has been demonstrated compared with placebo in terms of progression-free survival.</p> <p>gain in overall survival has not been demonstrated to date, and so the benefit of this preventive strategy for post-ASCT recurrence cannot be determined compared with the treatment of the relapse with brentuximab vedotin.</p> <p>Serious adverse events may occur during treatment with brentuximab vedotin.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2761868/en/adcetris-brentuximab-vedotin-mono-clonal-antibody">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2761868/en/adcetris-brentuximab-vedotin-mono-clonal-antibody</a></p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Brentuximab vedotin is recommended as an option for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma in adults with relapsed or refractory disease, only if: they have already had autologous stem cell transplant or</p>

	<p>they have already had at least 2 previous therapies when autologous stem cell transplant or multi-agent chemotherapy are not suitable and the company provides brentuximab vedotin according to the commercial arrangement.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta524">https://www.nice.org.uk/guidance/ta524</a></p>
TLV (Švedija)	<p>Adcetris should be subsidized and included in high-cost protection only as pre-treatment for patients undergoing an allogeneic stem cell transplant if the patient is expected to need a maximum of 6 treatment cycles, as well as in monotherapy.</p> <p><a href="https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=adcetris&amp;submitButton=S%C3%B6k">https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=adcetris&amp;submitButton=S%C3%B6k</a></p>

Viršciniko pavaduotojas,  
laikīnai vykdančis viršciniko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas

