

Originalas nebus siunčiamas



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**



2018-07-09 Nr. 1118) LR-
1005

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

I 2017-12-07 Nr.(1.2.10.3-
25)10-9874

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
IMBRUVICA (IBRUTINIBAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

IMBRUVICA (ibrutinibas) 140 mg kietoji kapsulė.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- kaip monoterapija yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui;
- kaip monoterapija yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, gydymui;
- kaip monoterapija arba kartu su bendamustinu ir rituksimabu (BR) yra skirtas LLL sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui;
- yra kaip monoterapija yra skirtas Valdenštremo (*Waldenström*) makroglobulinemija (VM) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems netinka chemoterapija.

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

Mantijos ląstelių limfoma (C83.1).

1.4. Siūlomi apribojimai

Kaip monoterapija gydyti suaugusius pacientus, sergančius recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL).

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteino kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE27.

Veikimo mechanizmas

Ibrutinibas yra stiprus mažos molekulos Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius. Ibrutinibas kovalentine jungtimi susiriša su BTK aktyvios vietos cisteino liekana (Cys-481), dėl to atsiranda nepertraukiamas BTK fermentinio aktyvumo slopinimas. Tėc kinazių šeimai priklausanti BTK yra 9 svarbi B ląstelių antigeno receptoriaus (angl., B-cell antigen receptor [BCR]) ir citokino receptoriaus mechanizmų signalinė molekule. BCR mechanizmas yra įtrauktas į kelių B ląstelių piktybinių navikų, įskaitant MLL, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos (DBL), folikulinės limfomos ir LLL, patogenezę. Dėl BTK pagrindinio poveikio signalų perdavimui per B ląstelių paviršiaus receptorių aktyvuojasi mechanizmai, būtini B ląstelių informacijos apskaitimui, chemotaksiui ir adhezijai. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad ibrutinibas veiksmingai slopina piktybinių B ląstelių proliferaciją ir išgyvenimą in vivo, taip pat ląstelių migraciją ir substrato adheziją in vitro

Dozavimas

Rekomenduojama dozė gydyti MLL yra 560 mg (keturios kapsulės) vieną kartą per parą.

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 patogenezėiškai gydyti	5 □

2.3. Ibrutinibas yra Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius ir priklauso proteino kinazės inhibitorių grupei. Šiai grupei taip pat priklauso ir temsirolimuzas, kuris yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio) inhibitorius ir jungiasi prie vidinio ląstelės baltymo (FKBP-12), o baltymo ir temsirolimuzo kompleksas prisijungia prie ląstelių dalijimąsi kontroliuojančio mTOR ir slopina jo veiklą. Ibrutinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- RAY 2016. Dreyling M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8. doi:10.1016/S0140-6736(15)00667-4.

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?*	
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
RAY 2016	1			0			1	2

RAY tai daugiacentrinis, randomizuotas, atviras, paralelinių grupių, III fazės saugumo ir efektyvumo klinikinis tyrimas.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Ibrutinibo efektyvumas ir saugumas recidyvuojančia ar refrakterine MLL sergantiems pacientams buvo įvertinti randomizuotame atviraime paralelinių grupių III fazės tyrime. Tiriamiesiems prieš tai turėjo būti taikyta bent viena chemoterapija rituksimabu, užfiksuotas atkrytis ar ligos progresija po paskutinio gydymo bei funkcinės būklės įvertinimas 0-1 balų pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (angl., *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę. 67 % pacientų prieš tai buvo gavę 1-2 terapijas, 31 % pacientų 3-5 terapijas ir 2% pacientų buvo gydyti >5 terapijomis. Vidutinis pacientų amžius buvo 68 metai, 62 % pacientų buvo virš 65 m., 74 % buvo vyriškos lyties, daugumos (82%) liga buvo pažengusi iki IV stadijos. Tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: ibrutinibo 560 mg (n=139) ir temsirolimuzo 175 mg i/v (n=141).

Pagrindinė vertinamoji baigtis tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo: bendrasis atsako dažnis (ang. overall response rate, ORR), bendrasis išgyvenamumas, vienerių metų išgyvenamumas.

Gydymo trukmės mediana ibrutinibo šakoje buvo 14,39 mėn. (0,0 – 28,2) ir skirtas 21 gydymo ciklas (1 – 41), o temsirolimuzo – 3,02 mėn. (0,0 – 27,0) ir 5 gydymo ciklai (1 – 40). PFS ibrutinibo grupėje buvo statistiškai patikimai ilgesnis palyginus su temsirolimuzo grupe, atitinkamai 14,6 mėn. (95% PI 10,4 - neapskaičiuojamas) ir 6,2 mėn. Po dviejų metų PFS dažnis ibrutinibo grupėje buvo 41%, o temsirolimuzo grupėje – 7%.

Bendras atsako dažnis ibrutinibo grupėje buvo 71,9% (n=100), temsirolimuzo grupėje 40,4% (n=57), p<0,0001. Pilnas atsakas nustatytas 26 (18,7%) gydytiems ibrutinibu ir 2 (1,4%) gydytiems temsirolimuzo pacientams (šansų santykis 3,98 [2,38 – 6,65]). Po 18 mėnesių apskaičiuotas besitęsiančio atsako dažnis buvo 58% (46 – 68) ibrutinibo grupėje ir 20% (9 - 35) temsirolimuzo grupėje. Bendro išgyvenamumo mediana ibrutinibo šakoje nebuvo pasiekta, o temsirolimuzo šakoje buvo 21,3 mėn. (RS 0,76 [95% PI 0,53 – 1,09], p=0,1324). Vienerių metų išgyvenamumo dažnis ibrutinibo šakoje buvo 68%, o temsirolimuzo – 61%. Ibrutinibas statistiškai patikimai prailgino

išgyvenamumą be ligos progresavimo, tačiau duomenų apie jo įtaką bendram išgyvenamumui nepakanka.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Abejose tiriamųjų grupėse nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 99% pacientų. ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos ibrutinibo ir temsirolimuzo grupėse pasireiškė atitinkamai 68% ir 87% pacientų. Nepageidaujamos reakcijos dėl kurių buvo nutrauktas tyrimas ibrutinibo ir temsirolimuzo grupėse atitinkamai pasireiškė 6% ir 26% pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ibrutinibo grupėje buvo viduriavimas (29%), kosulys (22%) ir nuovargis (22%). Temsirolimuzo grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (56%), anemija (43%), viduriavimas (31%), nuovargis (29%), neutropenija (26%), kraujavimas iš nosies (24%), kosulys (22%), periferinės edemos (22%), pykinimas (22%), karščiavimas (21%) ir stomatitas (21%).

≥ 3 laipsnio prieširdžių virpėjimas ibrutinibo ir temsirolimuzo grupėse pasireiškė atitinkamai 5 (4%) ir 2 (1%) pacientams. Stiprus kraujavimas ibrutinibo ir temsirolimuzo grupėse atitinkamai pasireiškė 14 (10%) ir 9 (6%) pacientų.

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 (-1) [#] ■
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 sukeltas 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 gydytų vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Pateikta surogatinė vertinamoji baigtis. Bendrojo išgyvenamumo duomenų nėra.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai

SMC (Škotija)	Ibrutinib (<i>Imbruvica</i> ®) is accepted for use within NHS Scotland. Indication under review: Treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). In a randomised, open-label, phase III study ibrutinib significantly prolonged progression-free survival, the primary endpoint, compared to a chemotherapy treatment, in patients with relapsed or refractory MCL.
------------------	--

	<p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of ibrutinib. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1806/ibrutinib_imbruvica_mcl_final_july_2016_for_website.pdf</p>
HAS (Prancūzija)	<p><i>Imbruvica</i> has Marketing Authorisation in the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL). In one study, <i>Imbruvica</i> shows benefit in terms of progression-free survival compared to temsirolimus, without any difference in terms of overall survival between the <i>Imbruvica</i> and temsirolimus arms, in this disease where the medical need is partially covered. <i>Imbruvica</i> has shown a less unfavourable safety profile compared to temsirolimus in terms of grade ≥ 3 adverse events (67.6% versus 87.1%, respectively). The actual benefit* of <i>Imbruvica</i> is substantial. <i>Imbruvica</i> provides moderate clinical added value** (CAV III) compared to temsirolimus.</p> <p>The available data do not answer the question of the success rate of a possible haematopoietic stem cell transplant after treatment with <i>Imbruvica</i>.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/imbruvica_lcm_summary_ct15990.pdf</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Ibrutinib is recommended as an option for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma in adults, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • they have had only 1 previous line of therapy and • the company provides ibrutinib with the discount agreed in the commercial access agreement. <p>The committee noted that the evidence from trials and clinical experience suggest that ibrutinib is most effective in people who have had only 1 previous line of therapy. It concluded that ibrutinib is a cost-effective use of NHS resources for this subgroup.</p> <p>The committee concluded that ibrutinib met all the criteria to be considered a life-extending end-of-life treatment.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/resources/ibrutinib-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82606716182725</p>
iQwig (Vokietija)	

Positive effects	Negative effects
<p>Morbidity (non-serious/non-severe symptoms/fat complications)</p> <ul style="list-style-type: none"> Health status (EQ-5D VAS): hint of an added benefit – extent: “considerable” <p>Health-related quality of life</p> <ul style="list-style-type: none"> FACT-G: hint of an added benefit – extent: “major” FACT-LymS: hint of an added benefit – extent: “major” <p>Serious/severe side effects</p> <ul style="list-style-type: none"> SAEs: indication of lesser harm – extent: “major” Severe AEs (CTCAE grade 3/4): indication of lesser harm – extent: “major” 	–
<p>AE: adverse event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; MCL: mantle cell lymphoma; SAE: serious adverse event; VAS: visual analogue scale</p>	
<p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p>	

4. Išvada

Terapinė vertė– 10 (4+7-1) balų

Ibrutinibas yra Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius, kaip monoterapija skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui. Pareiškėjas siūlo kompensuoti ibrutinibo kaip monoterapija gydyti suaugusius pacientus, sergančius recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL). Remiantis vertinimui pateikto klinikinio tyrimo duomenimis, ibrutinibo vartojusių pacientų grupėje stebėtas statistiškai patikimai 8,4 mėn. ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresijos palyginus su temsirolizumo grupe. Bendras atsako dažnis ibrutinibo grupėje taip pat buvo statistiškai patikimai didesnis palyginus su temsirolimuzo grupe, atitinkamai 71,9% ir 40,4%. Tačiau duomenų apie ibrutinibo įtaką bendram išgyvenamumui nepakanka.

Viršinininkas



Gintautas Barcys

