

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
 prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2019 m. liepos
 įsakymo Nr.(1.4)1A–1128
 5 priedas

STANDARTIZUOTA FORMA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ POZICIJAI PATEIKTI	
Organizacijos pavadinimas	Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugija
Organizacijos teisinė forma	Asociacija
Formą užpildžiusio asmens kontaktai	a.cesas@kul.lt 846 3965863
Vaistinio preparato pavadinimas (sugalvotas pavadinimas ir farmacinė forma)	Brigatinibas (Alunbrig, plėvele dengta tabletė)
Indikacija (kokiai ligai ar būklei gydyti skirtas vaistas)	Alunbrig kaip monoterapija skirtas gydyti teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ALK inhibitorium.
Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas	Nėra
Klausimyno pateikimo data	2021-04-28
Ar rengiant šį atsakymą jums teikė pagalbą asmenys, kurie nepriklauso jūsų organizacijai? Prašome nurodyti visus asmenis, kurie padėjo parengti informaciją ir užpildyti šią formą.	
Ne	
Kokios šiuo metu yra prieinamos gydymo galimybės indikacijai, kuriai ketinamas skirti vaistinis preparatas (įskaitant ir nemedikamentines priemones)? Prašome pažymėti, koks yra dominuojantis gydymo pasirinkimas ir kokiam gydymui yra teikiama pirmenybė? Paaiškinkite kodėl.	
Šiai dienai, kai nustatomas NSLPV, kuris turi ALK raišką, galima skirti registruotus ir kompensuojamus sekančius medikamentus: Krizotinib, Alektinib ir Ceretinib.	
Ar šiuo metu galioja kokios nors gydymo gairės ar yra rengiamos naujos, kuriose jau yra ar bus minimas analizuojamas vaistinis preparatas, ir kurios gali daryti įtaką analizuojamo vaisto skyrimo sąlygai? Jei galite, pateikite nuorodas į vertinamąjį vaistiniu preparatu gydomos ligos gydymo gaires	
Yra SAM patvirtintas plaučių piktybinių navikų gydymo aprašas, kuriuo vadovaujamesi šiuo metu.	
Jei šis vaistinis preparatas bus kompensuojamas, kokius kitus (ar kitą) vaistinius (-į) preparatus (-ą) jis pakeis, jei bus skiriamas pagal siūlomą indikaciją ir pasiūlytą apribojimą?	
Jei bus skiriamas I-mos eilės gydymui Brigatinibas, nebus skiriami Alektinibas, Ceretinibas ar Krizotinibas. Jie yra konkuruojantys tarpusavyje ir vis gali būti skiriami pirmos eilės gydymui, kai išreikšta ALK mutacija.	
Ar VVKT vertinamas vaistinis preparatas nurodytai indikacijai gali būti vertinamas kaip pranašesnis nei jau dabar skiriamas gydymas? Jei taip, kodėl?	
Brigatinibo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti atsitiktinių imčių (1:1) atvirame, daugiacentriame tyrime (ALTA 1L, NCT02737501) 275 suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu ALK atžvilgiu teigiamu NSLPLV, kuriems anksčiau nebuvo taikyta nukreipta į ALK terapija. Tinkamumo kriterijai leido įtraukti pacientus, kuriems nustatytas dokumentuotas ALK persitvarkymas, pagrįstas patvirtintu tyrimu, ir kurių būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0–2. Pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu vėžiu, buvo leistas 1 ankstesnis gydymo chemoterapija režimas. Buvo	

įtraukti neurologiškai stabilūs pacientai, kuriems yra gydytų arba negydytų centrinės nervų sistemos (CNS) metastazių, įskaitant leptomeningines metastazes. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota intersticinė plaučių liga, su vaistinių preparatų vartojimu susijęs pneumonitas arba spindulinis pneumonitas. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu 1:1 santykiu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba Alunbrig 180 mg dozę vieną kartą per parą su 7 parų įvadine 90 mg doze vieną kartą per parą (N = 137), arba krizotinibo 250 g dozę, geriamą du kartus per parą (N = 138). Atsitiktinė atranka buvo sluoksniuota pagal metastazes smegenyse (yra, nėra) ir ankstesnę chemoterapijos taikymą lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam vėžiui gydyti (taip, ne). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal standžiųjų navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours“, RECIST v1.1), kaip nustatė Nepriklausomas priežiūros komitetas (NPK). Papildomos vertinamosios baigtys, kaip nustatė NPK: buvo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD), atsako trukmė (AT), laikas iki atsako, ligos kontrolės dažnis (LKD) ir intrakranijinio OAD, intrakranijinis IBLP, intrakranijinio AT, globalios sveikatos būklės/gyvenimo kokybės (GHS/QoL) pokytis. Tyrėjo vertintos vertinamosios baigtys apima IBLP ir bendrąjį išgyvenamumą (BI).

Pagrindinė analizė¹, atlikta per vidutinį 11 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpį brigatinibo grupėje, parodė, kad buvo pasiekta ALTA 1L tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis, nes buvo pademonstruotas statistiškai reikšmingas IBLP pagerėjimas, nustatytas NPK. Protokole numatytos veiksmingumo analizės, atliktos per vidinį 24,9 mėnesio trukmės stebėjimo laikotarpį², brigatinibo grupėje, pagrindu buvo suformuluoti šio tyrimo rezultatai:

- Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Brigatinibo grupėje (N=137) nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP skirtumas, palyginti su krizotinibu (N=138): mediana **24,0 mėn.**, palyginti su **11,0 mėn.**, rizikos santykis (RS) 0,49 (95% PI: 0,35; 0,68), p <0,001, įvertintas NPK).
- Tyrėjo vertintas IBLP. Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių: **29,4 mėn.** mediana brigatinibo grupėje plg. su **9,2 mėn.** mediana krizotinibo grupėje, RS 0,43 (95% PI, 0,31; 0,61)
- Objektyvaus atsako dažnis (OAD). Brigatinibo grupėje pasireiškė aukštesnis OAD, palyginti su krizotinibu: **73,7%** (95% PI: 65,5; 80,9) plg. su **61,6%** (95% PI: 52,9; 69,7), p=0,0342, įvertintas NPK).
- Atsako trukmė (AT). Brigatinibo grupėje pasireiškė ilgesnė AT, palyginti su krizotinibu (mediana po 24 mėnesių stebėjimo laikotarpio: negalima apskaičiuoti (NA) (95% PI:19,4 mėn.; NA) plg. su **13,8 mėn.** (95% PI: 9,3 mėn.; 20,8 mėn.), įvertinta NPK.
- Intrakranijinis IBLP. Pacientams su smegenų metastazėmis gydymo pradžioje intrakranijinis IBLP buvo reikšmingai ilgesnis brigatinibo grupėje (mediana: **24,0 mėn.**, plg. su **5,6 mėn.** krizotinibo grupėje, RS 0,31 (95% PI: 0,17; 0,56), p <0,0001; įvertintas NPK).
- Intrakranijinio AT. Pacientams su smegenų metastazėmis gydymo pradžioje brigatinibo grupėje pasireiškė ilgesnė intrakranijinio AT, palyginti su krizotinibu (mediana: **24 mėn.** (95% PI: 16,9; NA) plg. su **9,2 mėn.** (95% PI:3,9 mėn.; NA), įvertinta NPK).
- Intrakranijinio OAD. Brigatinibo grupėje, pacientams su išmatuojamomis smegenų metastazėmis gydymo pradžioje, intrakranijinio OAD buvo **77,6%**, palyginti su **26,1%** krizotinibo grupėje, p=0.0014, įvertintas NPK
- Bendras išgyvenamumas (BI). Statistiškai reikšmingo bendrojo išgyvenamumo (BI) skirtumo tarp grupių nebuvo nustatyta. 2 metų BI 76% brigatinibo grupėje, plg. su 74% krizotinibo gr.; RS 0,92 (95% PI, 0,57 - 1,47; p=0,771). Buvo leidžiamas gydymo keitimas (angl. *crossover*) tarp tiriamųjų grupių - įvykus ligos progresavimui, 44% krizotinibo grupės pacientų buvo taikytas gydymas brigatinibu.
- Gyvenimo kokybė. Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas laiko iki globalios sveikatos būklės/gyvenimo kokybės (GHS/QoL) pablogėjimo skirtumas tarp tiriamųjų grupių (mediana: **26,7 mėn.** (95% PI: 8,3; NA). brigatinibo grupėje plg. su **8,3 mėn.** (5.7 iki 13.5) krizotinibo grupėje, RS 0,70, (95% PI: 0,49; 1,00), p=0,049). Pacientams, kuriems GHS/QoL rodmuo pagerėjo, pagerėjimo trukmės mediana buvo **nepasiekta** brigatinibo grupėje, plg. su **12,0 mėn.** (95% PI: 7,7; 17,5) krizotinibo grupėje, RS 0,27 (95% PI: 0,14; 0,49); p <0.0001.

Tyrimo ALTA 1L metu 2,9 % pacientų gydymo pradžioje (8 parų laikotarpiu) pasireiškė bet kokio laipsnio IPL / pneumonitas; 2,2 % pacientų pasireiškė 3–4 laipsnio IPL / pneumonitas. Mirtinų IPL / pneumonito atvejų nebuvo. Be to, 3,7 % pacientų pneumonitas pasireiškė vėliau gydymo metu.

Prašome apibūdinti, kaip siūlomas vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje (pavyzdžiui, apibūdinkite vieną ar kelias (kiek galite) klinikoje situacijas, kuriose skirti analizuojamą vaistą būtų labai tikslinga ar labiau naudinga nei dabar skiriamą gydymą).

Vaistas Brigatinib būtų skiriamas pacientams, kurie serga metastazavusiu ar lokaliai progresavusiu nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu, kai nustatoma ALK (Anaplastinės limfomos kinazės) raiška. Tokių pacientų iš visų plaučių adenokarcinoma sergančių pacientų pasitaiko vos 5 %. Šiai dienai, pacientui vadovaujantis plaučių navikų gydymo parašu galima pasirinkti 1-ą iš trijų kompensuojamų iš PSDF fondo ambulatoriniam gydymui skirtų medikamentų: Krizotinib, Alektinib, Ceretinib. Jei būtų patvirtintas 4-tas vaistas šios grupės pacientų gydymui, tai jis konkuruotų su kitais 3 (trimis). Brigatinib pasižymi reikšmingesniu efektyvumu prieš Krizotinib visais parametrais ir turi geresnę pranašumą prieš kitus tos pačios grupės medikamentus smegenų metastazėms, kurios pasitaiko apie 40-50% pacientų. Intrakranijinis išgyvenamumas be ligos progresijos buvo net 4 kartus ilgesnis nei iki šiol buvusio pirmos eilės standarto krizotinib efektyvumas.

Ar yra papildomos informacijos kuri gali būti svarbi šio vaisto vartojimui Lietuvoje (pavyzdžiui, gal šio vaisto saugumui ar/ir efektyvumui stebėti reikia specifinių tyrimų, kurie nėra plačiai atliekami Lietuvoje ar kita) ir į ką derėtų atkreipti dėmesį?

Nėra.

Paaiškinkite, kaip vertinamas vaistas padėtų pagerinti pacientų, kurie iki šiol negavo pakankamo, efektyvaus gydymo, būklę.

Brigatinib prailgintų išgyvenamumą be ligos progresijos tiek smegenų metastazių, tiek kitų metastazių atžvilgiu tuo atveju, kai lygintume su skirtinu gydymu su Krizotinib ir būtų labai panašus, jei lygintume gydymą su kitais šios grupės medikamentais kaip Alektinib ar Ceretinib.

Ligos paplitimas: jei žinote, prašome pateikti skaičių pacientų, kuriems Lietuvoje galėtų būti skiriamas gydymas nagrinėjamu vaistu.

Galėtų būti skiriamas 10-15 pacientų per metus., tačiau bendras gydymų pacientų nepadidėtų, o vaistai konkuruotų tarpusavyje.

Kokios klinikinių tyrimų baigtys yra svarbios vertinant šio vaisto efektyvumą? Kodėl?

Išgyvenamumas be ligos progresijos ir labai didelis veiksmingumas į smegenų metastazes visiems pacientams. Plaučių adenokarcinomos pacientai su ALK mutacija, apie 30-40% jau diagnozės nustatymo metu, turi metastazes smegenyse, o apie 90% jos išsivysto per pirmuosius metus. Todėl pagrindinis šių pacientų mirtinumas siejamas su smegenų metastazėmis. Šių metastazių slopinimas yra viena iš didesnių privalumų ne tik prieš Krizotinib, bet ir kitus šios grupės medikamentus.

Atsako dydis ir jo trukmės vertinimas taip pat yra labai reikšmingi baigtiniai efektyvumo matmenys, kurie taip pat yra geresni nei lyginamojo medikamento.

Bendro išgyvenamumo naudą statistiškai patikimo skirtumo negauta dėl svarbios priežasties, nes 44% pacientų po progresavimo su krizotinibu buvo taikytas gydymas Brigatinibu (crossover).

Pažymėkite, ar yra galimas interesų konfliktas, susijęs su vaistu, kuris yra analizuojamas, ar su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos šis vaistinis preparatas galėtų pakeisti.

Manau, kad taip. Visi 4 vaistai konkuruos tarpusavyje. Daugiau pacientų per metus nebus gydymo nei iki šiol.

Kita papildoma informacija, kuri gali būti svarbi vaistinio preparato paraiškai vertinti.

Nėra

Ar sutinkate, kad ši forma būtų įtraukta į galutinį vaistinio preparato vertinimo protokolą?

Taip × Ne <input type="checkbox"/>
Ar sutinkate, kad esant neaiškumų, su jumis papildomai susisiektų VVKT specialistai?
Taip × Ne <input type="checkbox"/>
Priedai: Organizacijos finansinės ir veiklos ataskaitos
Kiti priedai

Nuorodos:

1. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 379:2027-2039, 2018
2. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al: Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol. 2020 Nov 1;38(31):3592-3603