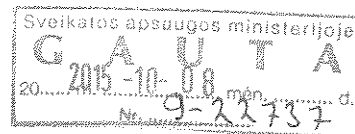


Gerb. E. Radkėnė
Gerb. D. Prochorovai

2015-10-08 PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-10-08 Nr. (118)MR 2/334
I Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERRAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

CYRAMZA (ramucirumabas), koncentratas infuziniam tirpalui, 10 mg/ml 10 ml ir 50 ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Cyramza, vartojamas derinyje su paklitakseliu, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs (išplitęs) skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniais preparatais.
- Monoterapija Cyramza skirta suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ar fluoropirimidino vaistiniu preparatu, kuriems netinka gydymas derinyje su paklitakseliu.

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

Skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma (C16).

1.4. Siūlomi apribojimai

- derinyje su paklitakseliu, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs (išplitęs) skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniais preparatais;

- monoterapija skirta suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirmesnės chemoterapijos platinos ar fluoropirimidino vaistiniu preparatu, kuriems netinka gydymas derinyje su paklitakseliu.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai; ATC kodas – L01XC21

Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl., the Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]) 2 tipo receptoriai yra pagrindinis VEGF sukeltos angiogenezės mediatorius. Ramucirumabas specifiskai jungiasi prie VEGF 2 receptorių ir blokuoja VEGF-A, VEGF-C ir VEGF-D prisijungimą. Dėl to ramucirumabas slopina ligando stimuliuojamą VEGF 2 receptoriaus aktyvinimą ir jo tolesnio signalizavimo sudedamuosius elementus, įskaitant p44/p42 mitogeno aktyvinamas proteinkinazes, neutralizuoja ligando sukeltą proliferaciją ir žmogaus endotelio ląstelių migraciją.

Dozavimas

Cyramza dozavimas, kai skiriamas gydymas derinyje su paklitakseliu

Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg ramucirumabo 1-ąją ir 15-ąją 28 dienų ciklo parą prieš paklitakselio infuziją. Rekomenduojama 80 mg/m² paklitakselio infuzija į veną per 60 minučių 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 28 dienų ciklo parą.

Cyramza dozavimas, kai skiriamas gydymas vienu vaistiniu preparatu

Rekomenduojama ramucirumabo dozė, skiriant gydymą vienu vaistiniu preparatu, yra 8 mg/kg kas 2 savaites.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kita vaistinio preparato forma, 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 patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Ramucirumabas yra nauja veiklioji medžiaga skrandžio vėžiui ir gastroezofaginės jungties adenokarcinomai gydyti. Šioms ligoms gydyti vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

RAINBOW (2014). Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (11):1224–1235;

REGARD (2014). Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2014; 383 (9911): 31–39.

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**		
1. RAINBOW	1	1		1			1	4
2. REGARD	1	1		1			1	4

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateikti dviejų randomizuotų, dvigubai aklų klinikinių tyrimų publikacijos.

• RAINBOW:

Randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas, 3 fazės tyrimas, lyginantis ramucirumabo+paklitakselio derinio ir placebo+paklitakselio derinio efektyvumą ir saugumą gydant pažengusią skrandžio ar skrandžio-stemplės jungties adenokarcinomą. Atrinkti 665 pacientai ne jaunesni kaip 18 m., kuriems liga progresavo po pirmos eilės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino derinio chemoterapijos (su antraciklinu ar be jo) praėjus ≤ 4 mėn. Pacientai randomizuoti į 2 grupes: ramucirumabo + paklitakselio derinio (n=330) ir paklitakselio + placebo derinio (n=335). Ramucirumabo (8 mg/kg) ir placebo buvo skiriama 1-ą ir 15-ą ciklo dieną, paklitakselio (80 mg/m²) - 1-ą, 8-ą ir 15-ą ciklo dieną; ciklo trukmė 28 dienos. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresijos, netoleruojamo toksiškumo ar atsisakymo dalyvauti tyrime. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: išgyvenamumas be progresijos, objektyvus auglio atsakas, ligos kontrolė, saugumas.

Bendras išgyvenamumas statistiškai patikimai ilgesnis buvo ramucirumabo+ paklitakselio grupėje: mediana 9,6 mėn (95 % PI 8,5-10,8 %) vs 7,4 mėn. (95 % PI 6,3-8,4), stratifikuotas rizikos santykis 0,807 (95 % PI 0,678-0,962); p=0,017. Išgyvenamumas be progresijos ramucirumabo+paklitakselio grupėje buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis palyginus su placebo+paklitakselio grupe, atitinkamai 4,4 mėn. (95 % PI 4,2-5,3) vs 2,9 mėn. (95 % PI 2,8-3,0), stratifikuotas rizikos santykis 0,635 (95 % PI 0,536- 0,752); p<0,0001. Pacientų, kuriems stebėtas objektyvus atsakas į gydymą, daugiau buvo ramucirumabo+paklitakselio grupėje: 28 % (95 % PI 23-33) vs 16 % (95 % PI 13-20); p=0,0001.

Tyrimas buvo vykdomas trijuose regionuose, tačiau Azijos regione bendrojo išgyvenamumo rodiklis statistiškai reikšmingai nesiskyrė, nors ir buvo ilgesnis ramucirumabo+paklitakselio grupėje 12,1 mėn. vs 10,5 mėn (rizikos santykis 0,986 [95 % PI 0,727- 1,337]). Gyvenimo kokybės pokytis, kuris buvo vertintas pagal QLQ-C30 klausimyną ir EQ-5D-3L balus, abiejose grupėse buvo panašus ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Ramucirumabas, vartojamas kartu su paklitakseliu, statistiškai reikšmingai pailgino bendrojo išgyvenamumo medianą 2,3 mėn. ir išgyvenamumo ligai neprogresuojant medianą 1,5 mėn, palyginus vien su paklitakseliu.

- REGARD

Randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 3 fazės tyrimas, siekiant nustatyti ramucirumabo monoterapijos efektyvumą pacientams, sergantiems pažengusia skrandžio ar skrandžio-stemplės jungties adenokarcinoma, kurių liga progresavo po pirmos eilės platinos ar fluoropirimidinių chemoterapijos. Atrinkti 24-87 m. amžiaus pacientai, sergantys metastazavusia ar nerezekuotina, lokaliai atsinaujinusia skrandžio ar skrandžio-stemplės jungties adenokarcinoma, kurių liga progresavo po platinos ar fluoropirimidinių chemoterapijos; įvertinti 0 ar I pagal ECOG skalę. Pacientai randomizuoti į 2 grupes: ramucirumabo 8 mg/kg (n=238) ir placebo (n=117). Vaistai skirti intravenine infuzija kas 2 sav. Abiejų grupių pacientai gavo palaikomąjį gydymą, išskyrus kitus priešvėžinius, hormoninius ar imunoterapinius vaistus. Gydymas buvo tęsiamas iki radiologiškai patvirtintos ligos progresijos, nepriimtinių nepageidaujamų reiškinių ar mirties.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be progresijos, 12 sav. išgyvenamumas be progresijos, objektyvaus atsako dažnis, atsako trukmė, gyvenimo kokybė, saugumas ir ramucirumabo imunogeniškumas. 12 mėn. bendras išgyvenamumas buvo 17,6 % (tarpkvartilinis plotis [IQR] 11,8-24,3) ramucirumabo grupėje ir 11,8 % (IQR 6,0-19,7) placebo grupėje. Išgyvenamumas be progresijos ramucirumabo grupėje buvo 2,1 mėn. (IQR 1,3-4,2) ir 1,3 mėn. (IQR 1,1-2,1) placebo grupėje. 12 sav. išgyvenamumas be progresijos atitinkamai buvo 40,1 % (IQR 33,6- 46,4) ir 15,8 % (IQR 9,7-23,3).

Bendro išgyvenamumo mediana ramucirumabo grupėje buvo 5,2 mėn. (IQR 2,3-9,9), placebo grupėje 3,8 mėn. (IQR 1,7-7,1), rizikos santykis 0,776 (PI 95 % 0,603-0,998; p= 0,047). Statistiškai reikšmingo gyvenimo kokybės pokyčių skirtumo tarp grupių nebuvo (p= 0,23).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- RAINBOW:

Dažniausia gydymo nutraukimo priežastis abiejose tyrimo grupėse buvo ligos progresavimas, pasireiškęs panašiu dažniu: 72 % ramucirumabo+paklitakselio grupėje ir 76 % placebo+paklitakselio grupėje, atitinkamai 12 % ir 11 % nutraukė gydymą dėl šalutinių reiškinių. Nepageidaujami reiškiniai buvo įvertinti pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijus (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). 3 ir 4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni ramucirumabo+paklitakselio grupėje, įskaitant 3 ir 4 laipsnio neutropeniją, leukopeniją ir 3 laipsnio hipertenziją, pilvo skausmą ir nuovargį. Nors 3 ir 4 laipsnių neutropenija dažniau pasireiškė ramucirumabo+paklitakselio grupėje, febrilios neutropenijos, atitinkančios 3 ar aukštesnį laipsnį, dažnis buvo panašus abiejose grupėse (3 % vs 2 %). 3 laipsnio nepageidaujami reiškiniai, susiję su specifiniu ramucirumabo veikimu per VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktorių) dažnesni buvo ramucirumabo+paklitakselio grupėje ir pasireiškė hipertenzija, proteinurija ir kraujavimu. Pastarųjų nepageidaujamų reiškinių atitinkančių 4 ar 5 laipsnių dažnis abiejose grupėse buvo panašus.

- REGARD

Gydymą nutraukė 93 % pacientų ramucirumabo ir 97 % placebo grupėje. Dažniausia gydymo nutraukimo priežastis buvo radiologinė ir simptominė ligos progresija, antra pagal dažnį priežastis- nepageidaujami reiškiniai. Hipertenzija dažniau pasireiškė ramucirumabo grupėje. Kiti

nepageidaujami reiškiniai, įskaitant 3 ir aukštesnio laipsnio, abiejose grupėse pasireiškė panašiu dažniu. Antikūnų prieš ramucirumabą buvo rasta 6-ių pacientų, vartojusių ramucirumabą ir 1-o paciento, vartojusio placebo, kraujyje. Neutralizuojančių ramucirumabą antikūnų nebuvo rasta.

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 ■
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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų.

Ramucirumabas - rekombinacinis monokloninis antikūnas, specifiskai prisijungiantis prie VEGF 2 tipo receptoriaus ir blokuojantis VEGF-A, VEGF-C ir VEGF-D prisijungimą – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu suaugusiųjų pacientų progresavusiam po pirmesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniai preparatai skrandžio vėžiui arba gastroezofaginės jungties adenokarcinomai gydyti.

Remiantis pareiškėjo pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, ramucirumabas derinyje su paklitakseliu, skiriamas suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs po pirmesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniai preparatai skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, statistiškai patikimai pailgina bendrojo išgyvenamumo medianą 2,3 mėn. lyginant su vienu paklitakseliu, o skiriamas monoterapija suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas po pirmesnės chemoterapijos platinos ar fluoropirimidino vaistiniu preparatu, išplitęs skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, ir kuriems netinka gydymas derinyje su paklitakseliu, statistiškai patikimai pailgina bendrojo išgyvenamumo medianą 1,4 mėn.

Viršininkas



Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvkt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvkt.lt