

2015-04-16
9-10055

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

2015-04-16

Nr. 118/2015
118



SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

IMBRUVICA (ibrutinibas), 140 mg kietosios kapsulės (N90)

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- IMBRUVICA yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui.
- IMBRUVICA yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui, nustačius 17p deleciją arba TP53 mutaciją pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija.

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

Lėtine limfocitine leukemija (LLL) (TLK-10-AM: C91.1)

1.4. Siūlomi apribojimai

Lėtine limfocitine leukemija (LLL) (TLK-10-AM: C91.1) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui, nustačius 17p deleciją arba TP53 mutaciją pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

Valstybės biudžetinė įstaiga. Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius.
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvk@vvt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

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 molekulės 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. Tec kinazių šeimai priklausanti BTK yra svarbi B ląstelių antígeno receptoriaus (angl., *B-cell antigen receptor* [BCR]) ir citokino receptoriaus mechanizmų signalinė molekulė. BCR mechanizmas yra įtrauktas į kelių B ląstelių piktybinių navikų, įskaitant MLL, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos (DDBLL), folikulinės limfomos ir LLL, patogenezę. Dėl BTK pagrindinio poveikio signalų perdavimui per B ląstelių paviršiaus receptorius aktyvuojasi mechanizmai, būtini B ląstelių informacijos apsigkeitimui, chemotaksiui ir adhezijai. Iki klinikiniai tyrimai parodė, kad ibrutinibas veiksmingai slopina piktybinių B ląstelių proliferaciją ir išgyvenimą *in vivo*, taip pat ląstelių migraciją ir substrato adheziją *in vitro*.

Dozavimas

Lėtinė limfocitinė leukemija

Rekomenduojama dozė gydyti LLL yra 420 mg (trys kapsulės) vieną kartą per parą.

Gydymas turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba iki tol, kai pacientas daugiau nebetoleruoja gydymo.

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 <input type="checkbox"/>
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 patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Ibrutinibas yra stiprus mažos molekulės Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu LLL, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S. et al., „Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia“ *N Engl J Med* 2014; 371:213-23.

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**		
Byrd, 2014	1	neaprašyta		0			1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Byrd et al aprašytas tyrimas – tai randomizuotas, atviras III fazės tyrimas, kuriame ibrutinibo efektyvumas buvo lyginamas su ofatumumabo, gydant recidyvavusią arba refrakterinę lėtinę limfoleukemiją (LLL). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo LLL arba SLL ir kurie jau gavę bent vieną gydymą ir kuriems netiko gydymas purino analogais, nes buvo trumpas laikotarpis be progresijos po chemoimunoterapijos ar jiems buvo lydinčių ligų, vyresnis nei 70 metų amžius, ar 17p13.1 chromosomos delecija. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be progresijos (progresija vertinta pagal tarptautinio LLL seminario kriterijus). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrojo išgyvenamumo trukmė ir atsako dažnis.

Pacientai (n = 391) buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti gydymą ibrutinibu (420 mg per parą tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš netoleruojamas toksinis poveikis) arba ofatumumabu (300 mg pirmą savaitę, paskui 2 000 mg per savaitę 7 savaites, vėliau kas 4 savaites 16 savaičių). Amžiaus mediana buvo 67 metai (svyravo nuo 30 iki 88 metų), 68 % tiriamųjų buvo vyrai ir 90 % tiriamųjų buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio, praėjusio nuo diagnozės nustatymo, mediana buvo 91 mėnuo, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 13 gydymo būdų). Trisdešimt dviem procentams pacientų buvo nustatyta 17p delecija ir 31 % – 11q delecija.

Pacientų stebėjimo mediana buvo 9,4 mėn. Per šį laikotarpį ibrutinibas statistiškai patikimai pagerino išgyvenamumą be progresavimo: išgyvenamumo be ligos progresijos mediana ibrutinibo grupėje nebuvo pasiekta (po 6 mėn. 88% pacientų liga neprogresavo), o ofatumumabo grupėje – 8,1 mėn (progresavimo ar mirties rizikos santykis ibrutinibo grupėje 0,22, p<0,005). Bendrajam išgyvenamumui nustatyti stebėjimo laikas buvo per trumpas. Po 12 mėn. išgyveno 90% ibrutinibo grupės pacientų ir 81% ofatumumabo grupės pacientų. Atsako dažnis obrutinibo grupėje buvo 42,6%, o ofatumumabo grupėje – 4,1%. Ibrutinibo poveikis skirtingų pogrupių pacientams buvo panašus.

Išgyvenamumo ligai neprogresuojant duomenų pogrūpiuose analizė

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	391	0.210	(0.143; 0.308)
Dell™P			
Taip	127	0.247	(0.136; 0.450)
Ne	264	0.194	(0.117; 0.323)
Liga atspari purinų analogams			
Taip	175	0.178	(0.100; 0.320)
Ne	216	0.242	(0.145; 0.404)
Amžius			
< 65	152	0.166	(0.088; 0.315)
≥ 65	239	0.243	(0.149; 0.395)
Ankstesnių gydymo būdų skaičius			
< 3	198	0.189	(0.100; 0.358)
≥ 3	193	0.212	(0.130; 0.344)
Naviko dydis			
< 5 cm	163	0.237	(0.127; 0.442)
≥ 5 cm	225	0.191	(0.117; 0.311)

Santykiu rizika apskaičiuota, remiantis nestraifikuotos analizės duomenimis

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo viduriavimas, skeleto ir raumenų skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kraujosruvos, išbėrimas, pykinimas, karščiavimas, neutropenija ir vidurių užkietėjimas. Dažniausios 3-iojo arba 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) buvo anemija, neutropenija, pneumonija ir trombocitopenija.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad ibrutinibas lyginant su ofatumumabu statistiškai patikimai pailgina išgyvenamumą iki ligos progresijos. Tačiau pacientų stebėjimo laikas buvo per trumpas, kad galima būtų tiksliai įvertinti vaisto poveikį bendram išgyvenamumui. Pacientų, kuriems diagnozuojama recidyvuojanti ar refrakterinė LLL išgyvenamumas siekia 2-3 metus. Tyrimo metu nustatytas vaisto teigiamas poveikis visiems pacientams, kuriems buvo refrakteriška ar recidyvavusi LLL, kas leistų terapinę naudą vertinti 8 balais. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad tyrimo trukmė buvo nepakankama įvertinti galutinius vaisto efektyvumo (bendrojo išgyvenamumo) ir saugumo duomenis, atimamas 1 balas.

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8-1 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 <input type="checkbox"/>

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.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balai

Ibrutinibas yra stiprus mažos molekulos Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu LLL, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti (4 balai)

Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad ibrutinibas lyginant su ofatumumabu statistiškai patikimai pailgina išgyvenamumą iki ligos progresijos. Tačiau pacientų stebėjimo laikas buvo per trumpas, kad galima būtų tiksliai įvertinti vaisto poveikį bendram išgyvenamumui.

Tyrimo metu nustatytas vaisto teigiamas poveikis visiems pacientams, kuriems buvo refrakteriška ar recidyvavusi LLL, kas leistų terapinę naudą vertinti 8 balais. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad tyrimo trukmė buvo per trumpa įvertinti galutinius vaisto efektyvumo (bendrojo išgyvenamumo) ir saugumo duomenis, atimamas 1 balas (terapinė nauda – 8-1=7 balai)

Viršinininkas



Gintautas Barcys