



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

2015-04-29 Nr. 1118) NR-155  
(2015-02-10 Nr. 112.10.3-45)  
10-1391



**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

**TYVERB** (lapatinibas), plėvele dengta tabletė, 250 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

**Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta  
padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb**

- kartu su kapecitabinu lignonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu;
- kartu su trastuzumabu pacientėms, sergančioms metastazavusia liga, kai hormonų receptoriaus rodmuo neigiamas, progresavusia taikant ankstesnį gydymą trastuzumabu kartu su chemoterapija;
- kartu su aromatazės inhibitoriumi moterims po menopauzės, kurioms diagnozuotos metastazės su hormonų receptoriais, bet šiuo metu nenumatyta chemoterapija. Registracijai pateikto tyrimo metu tokios pacientės anksčiau nebuvo gydytos trastuzumabu ar aromatazės inhibitoriumi.

Nėra duomenų apie šio vaistinių preparatų derinio veiksmingumą, palyginti su trastuzumabo vartojimu kartu su aromatazės inhibitoriumi šios populiacijos pacientėms.

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

Krūties vėžys (C50).

## 1.4. Siūlomi apribojimai

Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb kartu su kapecitabinu ligonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE07.

Veikimo mechanizmas

Lapatinibas, 4-anilinokvinazolinas, yra tiek EGFR (ErbB1), tiek HER2 (ErbB2) receptorių (apskaičiuoti  $K_i^{app}$  dydžiai atitinkamai 3 nM ir 13 nM), viduląstelinės tirozinkinazės domenų inhibitorius, kuris lėtai atsiskiria nuo šių receptorių (pusinis gyvavimo laikas lygus ar ilgesnis negu 300 minučių). Lapatinibas slopina ErbB skatinamą auglio ląstelių augimą in vitro ir įvairiuose gyvūnų modeliuose.

DozavimasTyverb / kapecitabino derinio dozavimas

Rekomenduojama Tyverb dozė yra 1 250 mg (t. y. penkios tabletės) vieną kartą per parą be pertraukų.

Rekomenduojama kapecitabino dozė yra 2 000 mg/m<sup>2</sup> per parą, suvartojant ją per du kartus kas 12 valandų 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją – 14-ąją dienomis. Kapecitabiną reikia išgerti valgant arba ne vėliau kaip per 30 minučių po pavalgymo.

## 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 patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Lapatinibas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu krūties vėžiui, kuriam 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):

#### EGF100151 klinikinis tyrimas

- Geyer Ch F et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- Cameron D et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 112:533–543.
- Cameron D et al. Lapatinib Plus Capecitabine in Women with HER-2 positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *The Oncologist*. 2010;15:924-34.

#### EGF11438 klinikinis tyrimas

- Pivot X et al. A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 33. Published Ahead of Print on January 20, 2015 as 10.1200/JCO.2014.57.1794.

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**		
EGF100151	1			0			1	2
EGF11438	1			0			1	2

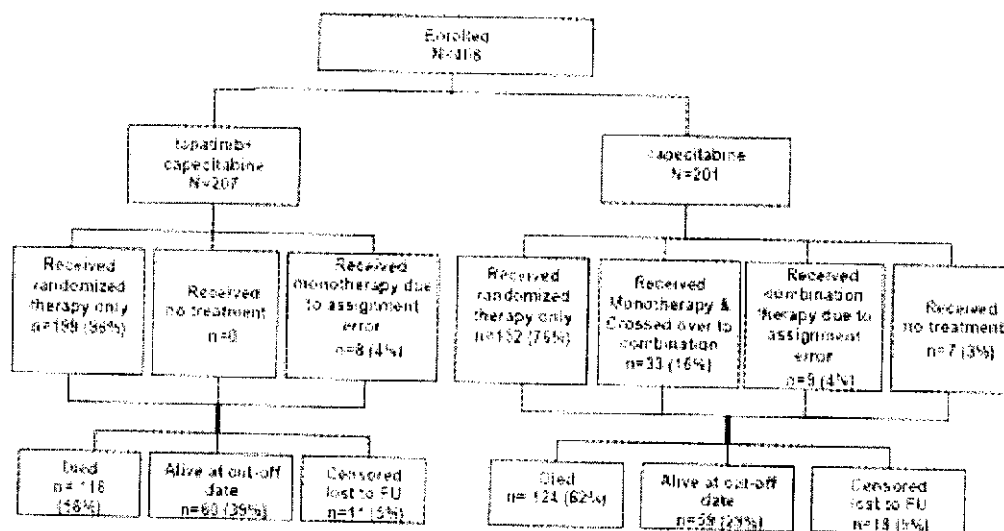
### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- EGF100151 klinikinio tyrimo duomenys jau buvo vertinti nustatant lapatinibo terapinę naudą. Šioje paraiškoje pateikti tie patys šaltiniai. Toliau pateikta ankstesnis tyrimo rezultatų vertinimas.

Terapinei naudai įvertinti pateiktos vieno tyrimo trys publikacijos.

Pagrindinis tyrimas EGF100151 buvo randomizuotas, atviras, lyginantis lapatinibo, vartojamo su kapecitabinu, efektyvumą (laiką iki ligos progresavimo) su vieno kapecitabino efektyvumu. Pateiktos publikacijos tiksliai neaprašo randomizacijos proceso ir nurodo, kiek pacientų ir dėl kokios priežasties nebaigė tyrimo. Europos vaistų agentūros skelbiamo vaisto vertinimo protokolo duomenimis dėl techninių randomizacijos problemų 7 pacientės buvo randomizuotos

į lapatinibo+kapecitabinogrupę, bet gavo kapecitabino monoterapiją, ir 9 pacientės buvo randomizuotos į kapecitabino grupę, bet gavo lapatinibą+kapecitabiną. Taip pat svarbių nuokrypių nuo protokolo stebėta 17 (10%) eksperimentinės grupės pacientėjų ir 31 (19%) kontrolės grupės pacientėjų. Vertinimo protokolo duomenimis 11 tiriamosios grupės pacientėjų (5%) ir 18% kontrolinės grupės pacientėjų (9%) buvo prarastos tolimesniam stebėjimui dėl neiškių priežasčių (lost for follow-up) (žr. pav. žemiau).



\* At 03 April 2006 when enrollment to EGF11438<sup>1</sup> was halted, nine patients were in screening, these patients were allowed to continue on-study and received treatment with lapatinib plus capecitabine

Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki progresijos. Bendras išgyvenamumas buvo viena iš antrinių baigčių. Lapatinibo+kapecitabino grupės pacientėjų laikas iki ligos progresavimo buvo statistiškai patikimai ilgesnis negu kontrolinės grupės – 8,4 vs. 4,4 savaitės. Tačiau bendras išgyvenamumas statistiškai patikimai nesiskyrė.

Tiriamosioje grupėje daug dažniau negu kontrolinėje (60% vs. 39%) stebėtas viduriavimas (3 ir 4 laipsnio – 13% vs. 11%), pykinimas, vėmimas, stomatitas, bėrimas, dispnėja.

EGF11438 tyrimas (CEREBEL) buvo III fazės, randomizuotas, atviras. Jo metu buvo vertinama CNS metastazių atsiradimo dažnis HER2 teigiamu krūties vėžiu sergančioms moterims, gydomoms lapatinibo ir kapecitabino deriniu lyginant su trastuzumabo ir kapecitabino deriniu. Į tyrimą buvo įtrauktos  $\geq 18$  metų amžiaus pacientės, kurioms buvo metastazavęs krūties vėžys (HER2 rodmuo  $>2,2$  vertinant fluorescencinės in situ hibridizacijos būdu ir/ar 3+ vertinant imunohidstocheminės amplifikacijos ar chromogeninės/sidabro hibridizacijos būdu). HER2 statusas centriniu būdu nustatomas nebuvo, pacientės turėjo būti anksčiau gydytos antraciklinais ir/ar taksanais (skiriant (neo)adjuvantinį gydymą ar gydant metastazavusią ligą). Jos taip pat galėjo būti gydytos trastuzumabu. ECOG būklės rodiklis turėjo būti  $\leq 2$ . Pacientės turėjo neturėti metastazių smegenyse. Pacientės buvo randomizuotos santykiu 1:1 į lapatinibo (271) arba trastuzumabo (269) grupę. Randomizacija buvo blokinė (blokas iš 4). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo CNS, kaip pirmos recidyvo vietos, dažnis (remiantis MRI nepriklausomo komiteto vertinimais). Antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmos CNS progresijos, CNS progresijos dažnis bet kuriuo momentu nuo pradinio lygmens, išgyvenamumas iki progresijos, bendras išgyvenamumas, bendras atsako dažnis, atsako trukmė.

Tyrimo duomenys parodė, kad CNS metastazių, kaip pirmos recidyvo vietos, dažnis buvo 3% (8 iš 251) lapatinibo grupėje ir 5% (12 iš 250) trastuzumabo grupėje ( $p=0,360$ ). Išgyvenamumo iki progresijos mediana buvo statistiškai patikimai ilgesnė trastuzumabo grupėje (6,6 mėn. Lap+Cap ir 8,0 Tras+Cap,  $p=0,021$ ). Bendrasis išgyvenamumas statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė (22,7 mėn. Lap+Cap ir 27,3 mėn. Tras+Cap;  $p=0,095$ ). Tyrimas buvo sustabdytas, nes tarpinė duomenų analizė ( $n = 475$ ) parodė mažą CNS reiškinų dažnį ir geresnius trastuzumabo grupės rezultatus (laiką iki ligos progresavimo ir bendrą išgyvenimą).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $> 25 \%$ ), pasireiškusios gydant lapatinibu, buvo virškinimo trakto reiškiniai (pvz.: viduriavimas, pykinimas ir vėmimas) ir išbėrimas. Vartojant lapatinibą kartu su kapecitabinu, delnų ir pėdų eritrodizestezija (DPE) irgi pasireiškė dažnai ( $> 25 \%$ ). DPE dažnis gydymo lapatinibu kartu su kapecitabinu ir vienu kapecitabinu grupėse buvo panašus. Viduriavimas buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėdavo nutraukti gydymą, vartojant lapatinibą kartu su kapecitabinu arba kartu su letrozolu.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

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 checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*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 gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

## 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Tai yra antroji lapatinibo paraiška įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą suaugusioms pacientėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu su padidėjusia HER2 (ErbB2) raiška, gydyti kartu su kapecitabinu, kai liga progresuoja po ankstesnio gydymo antracikliniais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu. Įvertinus pirmąją paraišką nustatyta terapinė vertė buvo 10 balų.

Šioje paraiškoje pateikti jau anksčiau vertinti duomenys ir vieno naujo klinikinio tyrimo duomenys. Naujas klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad lapatinibo ir kapecitabino derinys mažiau efektyvus negu trastuzumabo ir kapecitabino derinys. Kadangi šiuo metu trastuzumabas kompensuojamas tik ankstyvam krūties vėžiui gydyti, į šio tyrimo rezultatus neatsižvelgta nustatant lapatinibo terapinę vertę.

Viršinininkas



Gintautas Barcys