

PAŠTU NEBUS SIUNCIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Vertinimo komisijai

2015-03-23  
I

Nr. (MB)/KR 2-  
Nr. 105



SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ JOMS  
GYDYTI SARAŠĄ VAISTINIO PREPARATO XOFIGO (RADŽIO-223 DICHLORIDAS)  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas  
*Xofigo* (radžio-223 dichloridas), 1000 kBq/ml injekcinis tirpalas 6ml N1

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

*Xofigo* skirtas kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui suaugusiems pacientams, kuriems yra simptominių kaulų metastazių bei nėra žinomų vidaus organų metastazių.

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

Priešinės liaukos (prostatos) piktybinis navikas (TLK-10-AM kodas – C61).

1.4. Siūlomi apribojimai

Kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui suaugusiems pacientams, kuriems yra simptominių kaulų metastazių bei nėra žinomų vidaus organų metastazių.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: įvairūs gydomieji radiofarmaciniai preparatai, ATC kodas – V10XX03.

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

### Veikimo mechanizmas

Xofigo yra alfa daleles spinduliuojantis gydomasis vaistinis preparatas. Jo aktyvioji dalis, radis-223 (radžio-223 dichlorido pavidalu), imituoja kalcį ir selektyviai veikia kaulus, ypač kaulų metastazių sritis, sudarydamas kompleksus su kaulų mineralu hidroksiapatitu. Didelis alfa dalelių linijinis energijos perdavimas (80 keV/mikrometro) sukelia labai dažnus dvispiralės DNR trūkius gretimose naviko ląstelėse ir taip lemia stiprų citotoksinį poveikį. Veiksmingumą *in vivo* didina ir papildomas poveikis naviko mikroaplinkai, įskaitant osteoblastus ir osteoklastus. Alfa dalelės atstumas nuo radžio-223 branduolio yra mažesnis nei 100 mikrometrų (mažiau nei dešimties ląstelių skersmuo), ir tai sumažina sveikų aplinkinių audinių pažeidimą.

### Dozavimas

#### Suaugusieji

Xofigo dozavimo režimą sudaro 6 injekcijos po 50 kBq aktyvumo kilogramui kūno svorio, tarp injekcijų darant 4 savaičių pertrauką.

### 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 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. Paaiškinimai

Xofigo aktyvioji dalis – radis-223 – alfa daleles spinduliuojanti medžiaga yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu metastazavusiam prostatos vėžiui gydyti. Šiai ligai 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):

ALSYMPA: Parker C et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.

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**		
ALSYMPCA	1			1			1	3

\* Tikslumas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.  
 \*\* Atakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

ALSYMPCA buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas. Tyrime dalyvavo 921 pacientas, kuriam buvo progresuojantis kastracijai atsparus prostatos vėžys su dviem ar daugiau metastazių kauluose ir nebuvo vidaus organų metastazių. Pacientai galėjo būti gydyti docetakselio arba juo negydyti dėl įvairių priežasčių. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 gauti šešias radžio-223 injekcijas (50kBq/kg į veną) arba placebo. Injekcijos buvo atliekamos kas 4 savaites. Be to visi pacientai gavo geriausią standartinę pagalbą (išorinę vietinę radioterapiją ar gydymą gliukokortikoidais, antiadrogenais, ketokonazoliu, ar estrogenais, pvz., dietilstilbestroliu ar estramustinu). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmųjų simptominių skeleto reiškinių bei įvairūs biocheminiai rodikliai. Taip pat vertinta gyvenimo kokybe naudojant FACT-P klausimyną. Numatyta tarpinė analizė atlikta, įvykus 314 mirčių, galutinė – įvykus 528 mirtims, prieš placebo pacientams pereinant į radžio-223 grupę.

Tarpinės analizės rezultatai parodė, kad bendrasis išgyvenamumas radžio-223 grupėje buvo 14,0 mėn. lyginant su 11,2 mėn. placebo grupėje (HR 0.70; 95% PI, 0.55 – 0.88; dvipusis P = 0.002). Galutiniai rezultatai parodė, kad bendrasis išgyvenamumas radžio-223 grupėje buvo 14,9 mėn. lyginant su 11,3 mėn. placebo grupėje (HR 0.70; 95% PI, 0.58 – 0.83; P<0.001). Radžio poveikis buvo panašus visuose pogrupiuose.

Antrinės vertinamosios baigtys taip pat buvo palankesnės radžio-223 grupėje. Abiejų pacientų grupių gyvenimo kokybė pablogėjo. Palyginti su placebo, gyvenimo kokybės blogėjimas Xofigo grupėje gydymo laikotarpiu buvo lėtesnis (pagal EQ-5D naudingumo indeksą skalę (-0,040 ir -0,109; p=0,001), pagal EQ-5D pačių pacientų registruojamą sveikatos būklės vaizdinio atitikmens skalę (angl. Visual Analogue health status scores, VAS) (-2,661 ir -5,860; p=0,018) ir pagal bendrą FACT P skalę (-3,880 ir -7,651, p=0,006)), tačiau publikuoti minimaliai svarbūs skirtumai nebuvo pasiekti. Nepakanka įrodymų, kad HRQOL pablogėja vėliau negu baigiasi gydymo laikotarpis.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pacientams, gydytiems Xofigo, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 10\%$ ) buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir trombocitopenija.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	Balai 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 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: 10 balų  
 Xofigo – radžio-223 preparatas, kuris spinduliuoja alfa daleles, yra naujas vaistas su nauju veikimo mechanizmu metastazavusiam prostatos vėžiui gydyti. Šiai ligai gydyti šiuo metu yra kompensuojami docetakselis, kabazitakselis, abirateronas. Klinikinio tyrimo metu radžio-223 efektyvumas buvo lygintas su placebo, todėl neaišku, ar jis pranašesnis negu dabar kompensuojami vaistai. Ražiu-223 gydytų pacientų bendrasis išgyvenamumas buvo 14,9 mėn. Šiuo metu kompensuojami vaistai bendrąjį išgyvenamumą pailgino šiek tiek daugiau kaip 15 mėn. Tačiau dėl skirtingo klinikinių tyrimų plano, šių duomenų tiesiogiai palyginti negalima. Remiantis turimais duomenimis galima teigti, kad radis-223 suteikia papildomą terapinį pasirinkimą gydant pacientus, kuriems yra metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys, kai metastazių randama tik kauluose.

Viršinininkas

 Gintautas Barcys