

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

2015-06-09 Nr. 9-13961
I Nr. 308

eiras.lt

**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
GAZYVARO (obinutuzumabas) 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui (40 ml, NI)

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Gazyvaro derinant su chlorambuciliu skirtas gydyti lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie serga gretutinėmis ligomis, dėl kurių netinka visa fludarabino doze pagrįstas gydymas

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

Gazyvaro derinant su chlorambuciliu skirtas gydyti lėtine limfocitine leukemija (LLL) (TLK-10-AM: C91.1) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie serga gretutinėmis ligomis, dėl kurių netinka visa fludarabino doze pagrįstas gydymas.

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: priešvežiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC15

Veikimo mechanizmas

Obinutuzumabas yra rekombinantinis, monokloninis, humanizuotas, biologinės inžinerijos būdu glikozilintas, II tipo, prieš CD20 antigeną nukreiptas, IgG1 izotipo antikūnas. Jis specifiskai jungiasi prie ekstralastelinės CD20 transmembraninio antigeno kilpos; šis antigenas ekspresuojamas nepiktybinių ir piktybinių pre-B ir subrendusių B limfocitų paviršiaus, tačiau jo nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalaus audinio ląstelių paviršiaus. Dėl biologinės inžinerijos būdu glikozilinto obinutuzumabo Fc domeno pasireiškia didesnis afinitetas ant imuninių efektorinių ląstelių (pvz., natūraliųjų kiliųjų [NK] ląstelių, makrofagų ir monocitų) esantiems FcγRIII receptoriams, lyginant su neglikozilintais antikūnais.

Iš klinikinių tyrimų duomenimis, obinutuzumabas sutelkia FcγRIII turinčias imunines efektorines ląsteles ir tokiu būdu sukelia tiesioginę ląstelių žūtį bei skatina nuo antikūnų priklausomą toksių poveikį ląstelėms (angl., antibody dependent cellular cytotoxicity – ADCC) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (angl., antibody dependent cellular phagocytosis – ADPC). Be to, tyrimų in vivo duomenimis, obinutuzumabas skatina nedidelio laipsnio nuo komplemento priklausomą toksių poveikį ląstelėms (angl., complement dependent cytotoxicity – CDC). Lyginant su I tipo antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, II tipo antikūnui obinutuzumabui būdinga stipresnė tiesioginės ląstelių žūties indukcija ir kartu mažesnis CDC. Lyginant su neglikozilintais antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, dėl biologinės inžinerijos būdu atlikto glikozilinimo obinutuzumabui būdingas stipresnis nuo antikūnų priklausomas toksių poveikis ląstelėms (ADCC). Gyvūnų modeliuose obinutuzumabas skatina ryškų B ląstelių skaičiaus mažėjimą ir priešvėžinį poveikį.

Dozavimas

1-asis ciklas

Rekomenduojama *Gazyvaro* dozė yra 1 000 mg, kuri pirmojo 28 parų trukmės gydymo ciklo metu skiriama per 1-ąją ir 2-ąją paras, kartojama 8-ąją parą bei 15-ąją parą. 1-osios ir 2-osios parų infuzijoms reikia paruošti du infuzijos maišelius (100 mg dozė 1-ajai parai ir 900 mg dozė 2-ajai parai). Jeigu pirmojo maišelio turinys sulašinamas nekeičiant infuzijos greičio ar jos nestabdant, antrojo maišelio turinį galima sulašinti tą pačią parą (nereikia atidėti dozės suleidimo, taip pat nereikia kartoti premedikacijos), su sąlyga, kad visai infuzijai atlikti pakaks laiko, bus užtikrinamos tinkamos sąlygos ir medicininė priežiūra. Jeigu pirmosios 100 mg dozės infuzijos metu buvo keičiamas jos greitis ar ji buvo sustabdyta, antrojo maišelio turinį būtina skirti kitą parą.

2-asis - 6-asis ciklas

Rekomenduojama *Gazyvaro* dozė yra 1 000 mg skiriant 1-ąją parą.

Premedikacija, kuri atliekama prieš *Gazyvaro* infuziją, siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo riziką

Premedikacija, kuri atliekama prieš Gazyvaro infuziją, siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo riziką

Gydymo ciklo diena	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Vykdymas
1-asis ciklas: 1-oji diena	Visi pacientai	Intraveninis kortikosteroidas	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
		Geriamasis analgetikas - antipiretikas	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
		Antihistamininiai vaistiniai preparatai	
1-asis ciklas: 2-oji diena	Visi pacientai	Intraveninis kortikosteroidas	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
		Geriamasis analgetikas - antipiretikas	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
		Antihistamininiai vaistiniai preparatai	
1-asis ciklas: 3-oji diena, 12-oji diena	Pacientai, kuriems atliekamos tos infuzijos užduotys pirmą kartą 3-ojoje ligoninėje SISR ARSA Pacientai, kuriems prieš ligos infuziją nustatytas liaucocinas skaitmenis yra 25×10^1	Intraveninis kortikosteroidas	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
	2-6-asis ciklas: 1-oji diena	Visi pacientai	Geriamasis analgetikas - antipiretikas
Pacientai, kuriems atliekamos tos infuzijos užduotys pirmą kartą 3-ojoje ar didesnioje ligoninėje	Antihistamininiai vaistiniai preparatai		

100 mg prednizolono ar prednizolono arba 20 mg deksametazono, arba 30 mg metilprednizolono
 Hidrokortizono vaistinis preparatas, kaulinys ir vėžinis - etakiminas mažiausiai SISR patvirtinimo darini
 parz. 1 600 mg acetaminofeno (paracetamolis)
 parz. 30 mg difenhidramino

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balis
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kita vaistinio preparato forma, norima įrašyti į Ligonis 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 -

2.3. Obinutuzumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu TLL, 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):

- *Goede V. et al. „Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions” N Engl J Med 2014;370:1101-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984(10)*
- *V Goede, K Fischer, A Engelke, R Schlag, S Lepretre, L F C Montero, M Montillo, C Fegan, E Avikanius, K Humphrey, G Fingerle-Rowson, M Hallek, Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study, Leukemia accepted article preview 30 January 2015; doi: 10.1038/leu.2015.14(14).*

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 turimųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
CLL11 (Goede et al.)	1	Neaprašyta		0			1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei naudai įvertinti pateiktas III fazės, atviras, randomizuotas, dviejų etapų, kontroliuojamas tyrimas CLL11, į kurį buvo įtraukta 781 suaugęs pacientas su anksčiau negydyta, CD20-teigiama lėtine limfolekemija (LLL), kuriam reikalingas gydymas: bendras sudėtinis ligos vertinimo skalės (Cumulative, Illness rating Scale, CIRS) rodmuo >6 ir/ar kreatinino klirensas <70 ml/min; absoliutus neutrofilų skaičius >1,5x10⁹/l ir trombocitų skaičius ≥75x10⁹/l; tikėtina gyvenimo trukmė >6 mėn.

1 etapo metu 589 pacientai buvo lygiagrečiai randomizuoti (stratifikuoti pagal geografinį regioną ir Binet stadiją) santykiu 2:2:1 gauti obinutuzumaba+chlorambucilą (GC1b, n=238), rituksimaba+chlorambucilą (RC1b, n=233) ar vieną chlorambucilą (C1b, n=118). Chlorambucilo grupės pacienta, kurių liga atsinaujino per monoterapijos gydymo kursą ar per 6 mėnesius po gydymo, galėjo pereiti į

GC1b grupę. 2 etapo metu (dviejų antikūnų + C1b gydymų palyginimas) papildomai 192 pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1. Iš viso GC1b grupėje buvo 333 pacientai, o RC1b grupėje – 330 pacientų. Gydymas apėmė 6 28-ių dienų ciklus: G – 1000 mg IV infuzija (pirma dozė per dvi dienas), 1, 8 ir 15 dieną 1 ciklo metu ir 1-ą dieną kitų ciklų metu; R – 375 mg/m² IV infuzija 1-ą 1 ciklo dieną ir 500 mg/m² 1-ą kitų ciklų dieną; C1b 0,5 mg/kg *per os* 1-ą ir 15-ą kiekvieno ciklo dieną. Tumoro lizės sindromo, su infuzija susijusios reakcijos ir infekcijos profilaktikai ar gydymui priteikus buvo skiriama alopurinolio, paracetamolio, antihistamininių vaistų, kortikosteroidų ir antibiotikų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrejo įvertintas išgyvenamumas be progresijos (PFS) – laikas nuo randomizacijos iki pirmųjų progresijos, atkryčio požymių ar mirties dėl bet kurios priežasties.

Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir atsako dažnis. Toliau lentelėje pateikiami tyrimo rezultatai.

CLL11 tyrimo rezultatai

	1 etapas		2 etapas	
	G-Clb N=238	Clb N=118	G-Clb N=333	R-Clb N=330
Slebėjimo mediana (mėn.)	22,8 mėn.		18,7 mėn.	
Išgyvenamumas be progresijos (pagal tyrėjo vertinimą)				
Išgyvenamumo be progresijos mediana	26,7 mėn.	11,1 mėn.	26,7 mėn.	15,2 mėn.
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas)	0,18 (0,13 – 0,24) p<0,0001		0,39 (0,31 – 0,49) p<0,0001	
Bendrasis išgyvenamumas*				
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	22 (9,2%)	24 (20%)	28 (8,4%)	41 (18%)
Išgyvenamumo mediana (mėn.)	Nepasiekta	Nepasiekta	Nepasiekta	Nepasiekta
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas)	0,41 [0,23; 0,74] p=0,0022		0,66 [0,41; 1,06] p=0,0849	
Atsako dažnis (gydymo pabaigoje)				
Bendras atsako dažnis	77%	31%	78%	65%
	P<0,0001		P<0,0001	
Visiško atsako dažnis	22%	0	21%	7%

*duomenys nebrundūs

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pagrindinio klinikinio tyrimo BO21004/CLL11 metu Gazyvaro ir chlorambucilio derinio poveikis buvo lygintas su vien chlorambucilio poveikiu (1 etapas) arba rituksimabo ir chlorambucilio derinio poveikiu (2 etapas). Gazyvaro vartojusiems pacientams dažniausios pastebėtos NRV buvo su infuzija susijusių simptomų, kurių daugumai pacientų pasireiškė pirmojo ciklo metu. Su infuzija susijusių simptomų pasireiškimas reikšmingai mažėjo nuo 65 % pirmosios 1 000 mg Gazyvaro dozės infuzijos metu iki mažiau kaip 3% kitų infuzijų metu; neutropenijos ir trombocitopenijos atvejų pastebėta, atitinkamai, 41% ir 15% pacientų, o 3-5-ojo laipsnių infekcijų pasireiškimo dažnis Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje buvo 16%. Kitos klinikinių tyrimų programos metu pasireiškusių sunkios NRV buvo naviko irimo sindromas, širdies sutrikimai ir, labai retai, progresuojanti daugiažidinė leucoencefalopatija.

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	7 □

nauju vaistiniu, pogrupiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 ■
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšmingą pridėtine terapine nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pagrapis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tam ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 12 balų

Obinutuzumabas yra rekombinantinis, monokloninis, humanizuotas, biologinės inžinerijos būdu glikozilintas, II tipo, prieš CD20 antigeną nukreiptas, IgG1 izotipo antikūnas. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu lėtinei limfocitinei leukemijai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad obinutuzumabas pridėtas prie chlorambucilio reikšmingai pailgina laiką iki ligos progresijos ir bendrą išgyvenamumą, lyginant su vienu chlorambucilu, lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie serga gretutinėmis ligomis, dėl kurių netinka visa fludarabino doze pagrįstas gydymas (vaistas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu – pagal registruotą indikaciją).

Viršiniakas



Gintautas Bareys

J. Gulbinović, tel. 8 673 06653; e.p. JohnataGulbinovic@vki.hr