

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

2015-08-27 Nr. 110) LAL-495
 | Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
 TERAPEUTINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

XGEVA (denozumabas), injekcinis tirpalas, 120 mg/1,7 ml

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Solidiniais navikais sergančių suaugusių pacientų, kuriems yra metastazių kauluose, su skeletu susijusių reiškinių (patologinių lūžių, spindulinio poveikio kaulams, nugaros smegenų kompresijos arba chirurginių kaulų procedūrų) profilaktika.
- Suaugusiųjų, paauglių, kurių skeletas subrendęs, gigantinių ląstelių kaulų navikų, kurie yra nerezekuoti arba kurių chirurginė rezekcija gali sukelti sunkią ligą, gydymas.

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

Onkologinės ligos (C00-C80).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

(Solidiniais navikais sergančių suaugusių pacientų, kuriems yra metastazių kauluose, su skeletu susijusių reiškinių (patologinių lūžių, spindulinio poveikio kaulams, nugaros smegenų kompresijos arba chirurginių kaulų procedūrų) profilaktika.)

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. vvkt@vvkt.lt
 Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

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

Farmakoterapinė grupė: Vaistai kaulų ligoms gydyti – Kiti vaistai veikiantys kaulų struktūrą ir mineralizaciją, ATC kodas: M05BX04

Veikimo mechanizmas

RANKL yra transmembraninis arba tirpus baltymas. RANKL yra svarbus osteoklastų (vienintelės rūšies ląstelių, nuo kurių priklauso kaulo rezorbcija) formavimuisi, funkcijai ir gyvavimui. RANKL stimuliuojamas osteoklastų suaktyvėjimas yra svarbiausias kaulų irimo veiksnys sergant metastazine kaulų liga ir daugybine mieloma. Denozumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas (IgG2), kurio taikinytis yra RANKL, prie kurio jungiasi labai specifiskai ir su dideliu afinitetu, todėl neleidžia pasireikšti RANKL/RANK sąveikai ir mažina osteoklastų kiekį bei slopina jų funkciją, dėl to mažėja kaulų rezorbcija bei vėžio sukelta kaulo destrukcija.

Dozavimas

Visi pacientai turi vartoti mažiausiai 500 mg kalcio ir 400 TV vitamino D papildų kasdien, nebent yra hiperkalcemija.

Solidinių navikų metastazės į kaulus

Rekomenduojama XGEVA dozė, siekiant išvengti su skeletu susijusių reiškinių, yra 120 mg. Ji kartą kas 4 savaites švirkščiamą kaip vienkartinę injekciją po šlaunies, pilvo arba žasto oda.

Gigantinių ląstelių kaulų navikai

Rekomenduojama XGEVA dozė gigantinių ląstelių kaulų navikų gydymui yra 120 mg, kuri vienkartinai suleidžiama po oda kas 4 savaites į šlaunies, pilvo ar žasto odą, skiriant papildomas 120 mg dozes 8-ą ir 15-ą gydymo dienomis.

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. Denozumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu solidiniais navikais sergančių suaugusių pacientų, kuriems yra metastazių kauluose, su skeletu susijusių reiškinių profilaktikai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *Stopeck (2010). Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010;28(35):5132-5139;*
2. *Fizazi (2011). Fizazi K, Carduci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double blind study. Lancet; Published online February 25, 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(10)62344-6.*
3. *Henry (2011). Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. Clin Oncol 2011;29:1125-1132.*

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 turiamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Stopeck (2010)</i>	1			1	1		1	4
<i>Henry (2011)</i>	1			1	1		1	4
<i>Fizazi (2011)</i>	1			1	1		1	4

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Krūties vėžys

Stopeck (2010) – tai randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas – palyginti denozumabo ir zoledrono rūgšties efektyvumą ir saugumą gydant krūties vėžiu sergančių pacientų kaulų metastazes.

[tyrimą buvo įtraukti ≥ 18 metų pacientai, kuriems histologiškai ar citologiškai buvo patvirtinta krūties adenokarcinoma bei radiologiškai nustatyta bent viena metastazė kauluose ir adekvati kitų organų funkcija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija $\geq 2,0$ mmol/l), ECOG statusas – 0, 1, 2, ir kurie anksčiau nebuvo gydyti bisfosfonatais.

Pacientai buvo randomizuoti gauti 120 mg denozumabo į poodį ir intravenines placebo infuzijas kas 4 savaites (N=1026) arba intravenines 4 mg zoledrono rūgšties infuzijas (per 15 min.) ir poodines placebo injekcijas kas 4 savaites (N=1020). Abiem grupėms buvo primygtinai rekomenduojama kasdien vartoti kalcio (≥ 500 mg) ir vitamino D (≥ 400 V).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo su skeletu susijusio reiškinio (SSR) (angl. *SRE – skeletal-related event*) tyrimo metu – siekiant nustatyti, ar denozumabas ne prastesnis už zoledrono rūgštį (*non-inferiority*). SSR apibūdinamas kaip patologinis lūžis (išskyrus didžiąsias traumas), kaulų radioterapija, kaulų chirurginė operacija ar stuburo kompresija. Antrinės efektyvumo vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmojo SSR klinikinio tyrimo metu (siekiant nustatyti, ar denozumabas pranašesnis už zoledrono rūgštį (*superiority*)) ir laikas iki pirmo ir kitų SSR (dauginių reiškinų analizė). Saugumo vertinamoji baigtis buvo su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų analizė.

Tyrimas parodė, kad denozumabas 18% pailgino laiką iki pirmojo SSR (HR 0,82; 95% PI 0,71-0,95; $p < 0,001$ *noninferiority*; $p = 0,01$ *superiority*). Laiko iki pirmo SSR mediana buvo 26,4 mėn. zoledrono grupėje ir dar nepasiekta denozumabo grupėje. Denozumabas sumažino dauginių SSR santykinę riziką 23% lyginant su zoledrono rūgštimi ir vidutinį skeleto morbiditškumo (SSR skaičius vienam pacientui per metus) santykį 22% (0,45 reiškinio vs 0,58 reiškinio pacientui per metus, atitinkamai denozumabo ir zoledrono grupėse; $p = 0,004$). Bendras išgyvenamumas ir laikas iki progresijos tarp grupių nesiskyrė. Efektyvumo rezultatai pateikti diagramose žemiau.

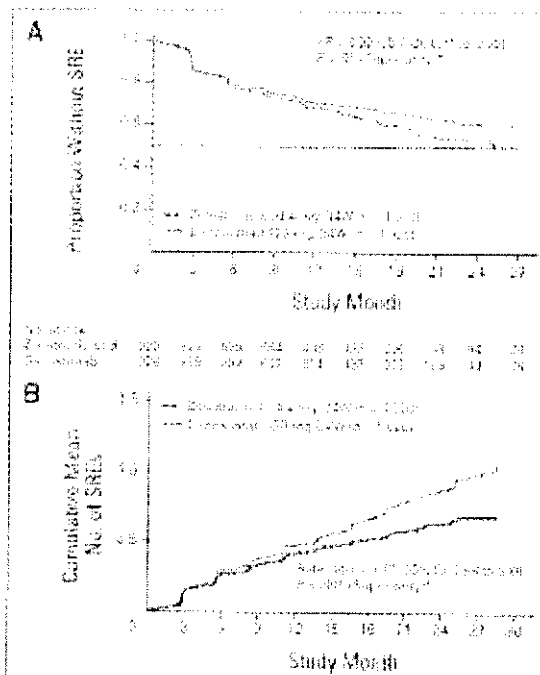


Fig. 2. Kaulų susijusių įvykių (SSR) rizika ir vidutinis skaičius per metus pacientui. Denozumabas 120 mg kas 4 savaites ir zoledrono rūgštis 4 mg kas 3 savaites. HR = 0,82 (95% CI 0,71-0,95) $p < 0,001$ (noninferiority); $p = 0,01$ (superiority). HR = 0,77 (95% CI 0,69-0,86) $p < 0,001$.

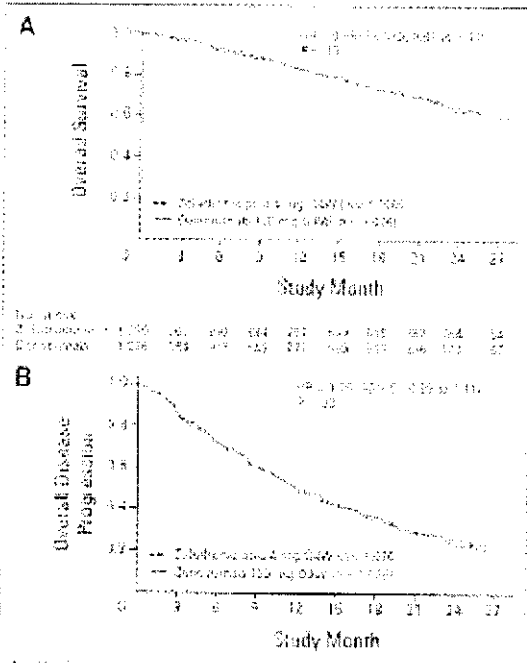


Fig. 3. Bendras išgyvenamumas ir bendras ligos progresavimas. HR = 0,98 (95% CI 0,87-1,10) $p = 0,83$. HR = 1,00 (95% CI 0,89-1,11) $p = 0,99$.

Kastracijai atsparus prostatos vėžys

Henry (2011) – tai randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas – palyginti denozumabo ir zoledrono rūgšties efektyvumą ir saugumą apsaugant nuo SSR vyrus, kuriems yra kaulų metastazių dėl kastracijai atsparaus prostatos vėžio.

Į tyrimą buvo įtraukti ≥ 18 metų pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtintas prostatos vėžys bei radiologiškai nustatyta bent viena metastazė kauluose ir dokumentuotas bent vienos hormonų terapijos neefektyvumas. Taip pat nustatyta adekvati kitų organų funkcija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija $\geq 2,0$ mmol/l), ECOG statusas – 0, 1, 2, ir kurie anksčiau nebuvo gydyti bisfosfonatais.

1904 pacientai buvo randomizuoti gauti 120 mg denozumabo į poodį ir intravenines placebo infuzijas kas 4 savaites (951) arba intravenines 4 mg zoledrono rūgšties infuzijas (per 15 min.) ir poodines placebo injekcijas kas 4 savaites (953). Abiem grupėms buvo primygtinai rekomenduojama kasdien vartoti kalcio (≥ 500 mg) ir vitamino D (≥ 400 V).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo su skeletu susijusio reiškinio (SSR) (angl. SRE - *skeletal-related event*) tyrimo metu – siekiant nustatyti, ar denozumabas ne prastesnis už zoledrono rūgštį (*non-inferiority*). SSR apibūdinamas kaip patologinis lūžis (išskyrus didžiąsias traumas), kaulų radioterapija, kaulų chirurginė operacija ar stuburo kompresija. Antrinės efektyvumo

vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmojo SSR klinikinio tyrimo metu (siekiant nustatyti, ar denozumabas pranašesnis už zoledrono rūgštį (*superiority*) ir laikas iki pirmo ir kitų SSR (daugiųjų reiškinų analizė). Saugumo vertinamoji baigtis buvo su gydymu susijusių nepageidaujimų reiškinų analizė.

Žvalgomosios vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir tyrėjo įvertintas bendras ligos progresavimas.

Tyrimas parodė, kad denozumabas buvo ne prastesnis už zoledrono rūgštį vertinant pagal pirmą SSR. Denozumabo pranašumas nebuvo statistikai patikimas. Bendras išgyvenamumas ir laikas iki progresijos tarp grupių nesiskyrė. Efektyvumo rezultatai pateikti diagramose žemiau.

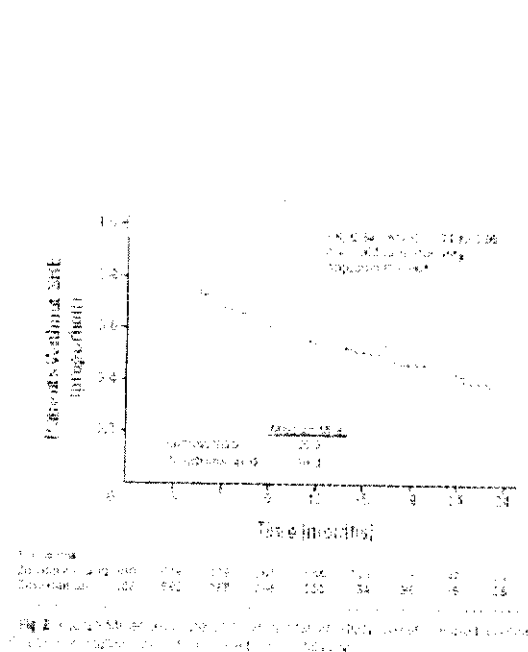


Fig. 2. Bendras išgyvenamumas (n=886) ir zoledrono rūgšties (n=890) grupėse.

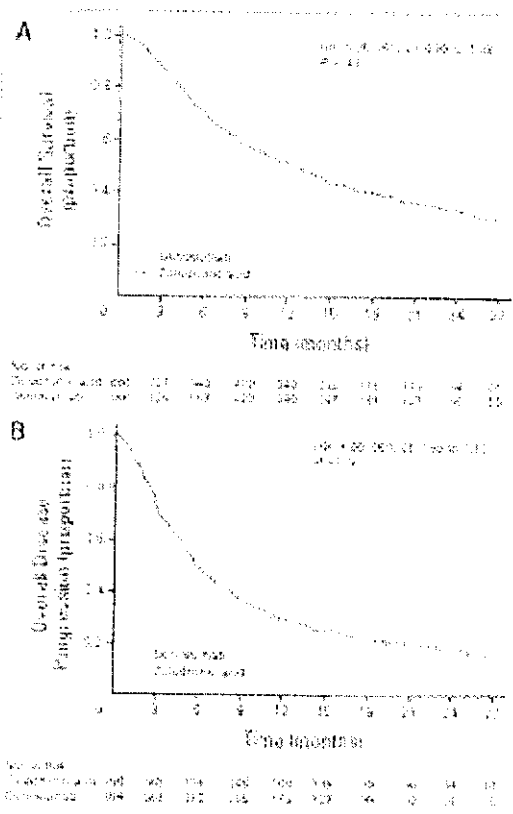


Fig. 4. Bendras išgyvenamumas (A) ir progresijos be požymių (B) grupėse.

Progresavęs solidinis vėžys (išskyrus prostatos ir krūties) ar mieloma

Fizazi (2011) – tai randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas – palyginti denozumabo ir zoledrono rūgšties efektyvumą ir saugumą apsaugant nuo SSR pacientus, kuriems yra kaulų metastazių dėl progresavusio vėžio (išskyrus prostatos ir krūties) ar mielomos.

Į tyrimą buvo įtraukti ≥18 metų pacientai, kuriems histologiškai ar citologiškai buvo patvirtintas solidinis vėžys (išskyrus prostatos ir krūties) ar mieloma bei radiologiškai nustatyta bent viena metastazė kauluose ar osteolizinis pažeidimas. Taip pat kreatinino klirensas ≥30 ml/min ir ECOG statusas ≤2, ir anksčiau negydyti bisfosfonatais.

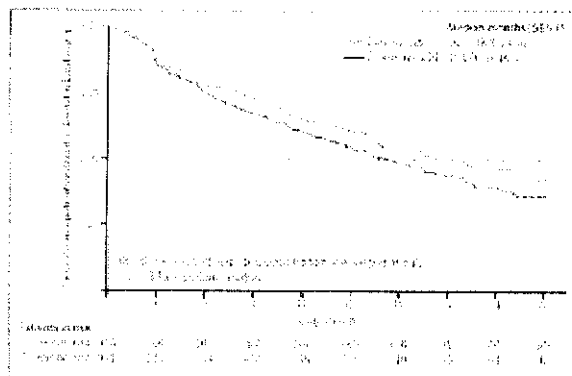
1779 pacientai buvo įtraukti į tyrimą, 886 pacientai randomizuoti gauti 120 mg denozumabo į poodį ir intravenines placebo infuzijas kas 4 savaites ir 890 pacientai – intravenines 4 mg zoledrono

rūgšties infuzijas (per 15 min.) ir poodines placebo injekcijas kas 4 savaites. Abiem grupėms buvo primygtinai rekomenduojama kasdien vartoti kalcio (≥ 500 mg) ir vitamino D (≥ 400 V).

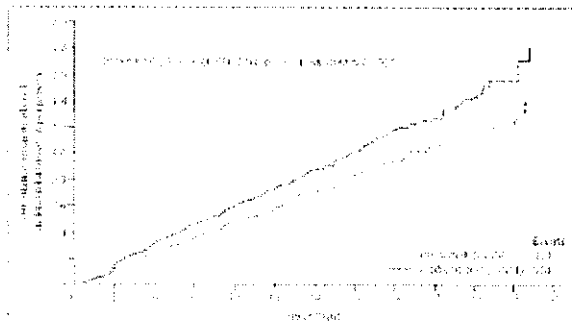
Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo su skeletu susijusio reiškinio (SSR) (angl. SRE - *skeletal-related event*) tyrimo metu – siekiant nustatyti, ar denozumabas ne prastesnis už zoledrono rūgštį (*non-inferiority*). SSR apibūdinamas kaip patologinis lūžis (išskyrus didžiąsias traumas), kaulų radioterapija, kaulų chirurginė operacija ar stuburo kompresija. Antrinės efektyvumo vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmojo SSR klinikinio tyrimo metu (siekiant nustatyti, ar denozumabas pranašesnis už zoledrono rūgštį (*superiority*)) ir laikas iki pirmo ir kitų SSR (dauginių reiškinų analizė). Saugumo vertinamoji baigtis buvo su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų analizė.

Žvalgomosios vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir tyrėjo įvertintas bendras ligos progresavimas.

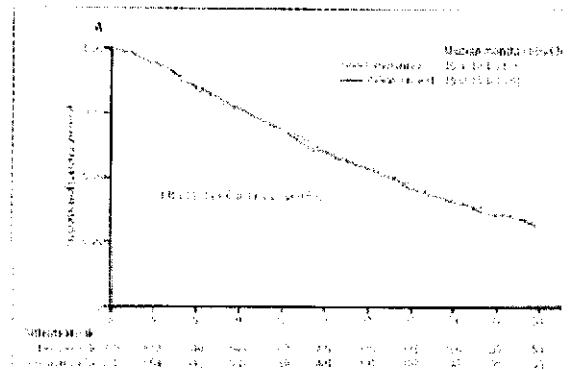
Tyrimas parodė, kad denozumabas 18% pailgino laiką iki pirmojo SSR tyrimo metu (absoliutus skirtumas 3,6 mėn.). Bendras pirmojo SSR skaičius zoledrono grupėje buvo 386/951 (absoliuti rizika – 0,41), denozumabo grupėje – 341/950 (absoliuti rizika – 0,36; absoliutus rizikos skirtumas 0,005, NNT – 20). Bendras išgyvenamumas ir laikas iki progresijos tarp grupių nesiskyrė. Efektyvumo rezultatai pateikti diagramose žemiau.



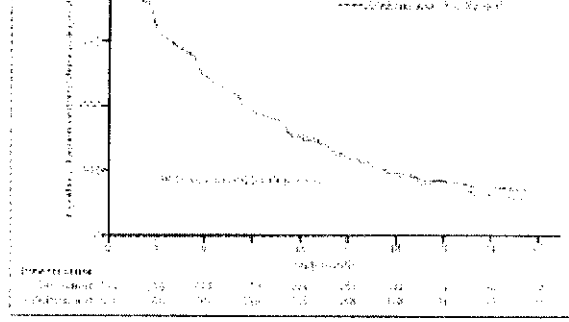
Figūra 2. Kaplan-Meier estimatas su laiku iki pirmojo su skeletu susijusio reiškinio (SSR) rizikos, lyginant zoledrono rūgšties ir denozumabo grupes.



Figūra 3. Kaplan-Meier estimatas su bendriniu išgyvenamumu, lyginant zoledrono rūgšties ir denozumabo grupes.



Figūra 4a. Kaplan-Meier estimatas su laiku iki pirmojo progresavimo rizikos, lyginant zoledrono rūgšties ir denozumabo grupes.



Figūra 4b. Kaplan-Meier estimatas su laiku iki pirmojo ir kitų progresavimų rizikos, lyginant zoledrono rūgšties ir denozumabo grupes.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Krūties vėžys

Henry (2011) – denozumabo ir zoledrono rūgšties lyginamojo tyrimo metu sunkių nepageidaujamų reakcijų ir reakcijų, dėl kurių gydymą teko nutraukti, dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Denozumabo grupėje dažniau stebėta hipokalcemija (5,5% vs. 3,4%) ir rečiau hiperkalcemija (1,7% vs. 3,5%). Žandikaulio osteonekrozės dažnis buvo panašus abiejose grupėse.

(denozumabo – 2,0% ir 1,4% zoledrono rūgšties). Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su inkstų nepakankamumu (8,5% vs. 4,9%) bei ūmine faze (27,3% vs. 10,4%), dažnis buvo didesnis zoledrono grupėje.

Kastracijai atsparus prostatos vėžys

Henry (2011) – denozumabo ir zoledrono rūgšties lyginamojo tyrimo metu sunkių nepageidaujamų reakcijų (atitinkamai 63% ir 60%) ir reakcijų, dėl kurių gydymą teko nutraukti, (17% ir 15%) dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Denozumabo grupėje dažniau stebėta hipokalcemija (13% vs. 6%) ir žandikaulio osteonekrozė (denozumabo – 2% ir 1% zoledrono rūgšties). Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su inkstų nepakankamumu, dažnis buvo panašus (denozumabo 15% vs. zoledrono rūgšties 16%). Per pirmas 3 dienas mažiau pacientų denozumabo grupėje patyrė ūminę fazę reakcijų (8% vs. 18%).

Progresavęs solidinis vėžys (išskyrus prostatos ir krūties) ar mieloma

Ficazi (2011) – denozumabo ir zoledrono rūgšties lyginamojo tyrimo metu sunkių nepageidaujamų reakcijų (atitinkamai 63% ir 66%) ir kitų reakcijų dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Denozumabo grupėje dažniau stebėta hipokalcemija (10% vs. 5,8%). Žandikaulio osteonekrozės dažnis buvo panašus (denozumabo – 1,3% ir 1,1% zoledrono rūgšties). Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su inkstų nepakankamumu (10,9% vs. 8,3%) bei ūmine faze (14,5% vs. 6,9%), dažnis buvo didesnis zoledrono grupėje.

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, mirtinumo 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: 11 balų.

Denozumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu su skeletu susijusių reiškinių profilaktikai solidiniais navikais sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems yra metastazių kauluose.

Lyginamieji tyrimai su zoledrono rūgštimi parodė, kad denozumabas statistiškai patikimai pailgina laiką iki pirmojo tyrimo metu su skeletu susijusio reiškinio, taip pat sumažina paskesnių SSR riziką. Denozumabas kaip ir zoledrono rūgštis neturėjo įtakos ligos progresavimui ir bendram išgyvenamumui. Taip pat nestebėta gyvenimo kokybės skirtumo tarp denozumabo ir zoledrono rūgšties vertinant analgetikų vartojimą ir atsakymus į EQ-5D klausimyną.

Šiuo metu solidiniais navikais sergančių suaugusių pacientų, kuriems yra metastazių kauluose, su skeletu susijusių reiškinių profilaktikai yra kompensuojamas pamidronatas. Pareiškėjas pateikė klinikinių tyrimų, kuriuose denozumabas lyginamas su zoledrono rūgštimi, duomenis. Zoledrono rūgšties paraiškos, kurioje siūloma įtraukti zoledrono rūgštį su skeletu susijusių reiškinių profilaktikai solidiniais navikais sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, svarstymas dar nebaigtas. Atsižvelgiant į tai, rekomenduojama denozumabo ir zoledrono paraiškas svarstyti kartu.

Viršinininkas



Gintautas Barcys