

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
20... m. 2019-06-16 mėn.
Nr. 9-13567

Originalas nebus siunčiamas



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2019-06-16 Nr. (1.14) LA-2112

Kopija:
Amgen Switzerland AG Vilniaus Filialas
El. paštas: andriusr@amgen.com

I Nr.

DĖL PANITUMUMABO (VECTIBIX) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ (toliau – Tvarkos Aprašas) 2.2 papunkčio, pagal kompetenciją pateikia naujai nustatytą panitimumabo (Vectibix) terapinės vertės balą.

Atliekamas pervertinimas, esant siūlomai skyrimo sąlygai „Gydymą panitimumab pradėti ir tęsti gali tik gydytojas onkologas chemoterapeutas. Monoterapija panitimumab gali būti skiriama, kai ankstesnis gydymas fluoropirimidinais, irinotekanu ir oksaliplatina buvo neveiksmingas arba yra šių vaistinių preparatų vartojimo kontraindikacijų. Gydymas monoterapija skiriamas tik RAS laukinio tipo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems pirmaeiliam metastazavusio kolorektalinio vėžio gydymui nebuvo skirti vaistiniai preparatai Cetuximab ar Panitumumab.“

Pirminiam vertinimui pateikti trys tyrimai (Tyrimas 20020408, ASPECCT, Tyrimas 20100007).

• **20020408**

Tai atviras daugiacentris randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas įvertinti panitimumabo veiksmingumą gydant pacientus su refrakterišku chemoterapijai metastazavusiu klorektaliniu vėžiu.

Svarbiausi įtraukimo kriterijai:

1. Paciento amžius ≥ 18 metų;
2. Patologiškai patvirtinta metastazavusio kolorektalinio vėžio diagnozė;
3. Ligos progresas per 6 mėn. nuo paskutinės fluoropirimidino, irinotekano ir oksaliplatinos dozės, arba ligos progresas skiriant šiuos chemoterapinius preparatus. Ligos progresas turi būti patvirtintas radiologiškai;
4. Pacientai turėjo gauti nemažesnes nei 65mg/m2 per savaitę irinotekano dozės arba nemažesnes nei 30 mg/m2 oksaliplatinos dozės;
5. ECOG ≤ 2
6. Du arba trys prieš tai taikyti chemoterapijos kursai;

7. 1proc. arba daugiau EGFR teigiamo membranų nusidažymo vertintose naviko ląstelėse; Svarbiausi neįtraukimo kriterijai:
 1. Simptominės metastazės smegenyse;
 2. Intersticinis pneumonitas arba plaučių fibrozė;
 3. Sisteminė chemoterapija arba radioterapija per 30 dienų prieš randomizaciją;
 4. Naudoti anti-EGFR preparatai anamnezėje;

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP), nustatytas aklo centrinio radiologinio vertinimo metu. Išgyvenamumas be ligos progreso buvo skaičiuojamas nuo randomizacijos iki ligos progreso arba mirties.

Antrinės vertinamosios baigtys:

Geriausias objektyvus atsakas nustatytas aklo centrinio vertinimo metu; bendras išgyvenamumas (BI); kitų antrinių vertinamųjų baigčių palyginimui buvo naudojami tik aprašomosios statistikos metodai (laikas iki atsako ir atsako trukmė).

Rezultatai:

IBLP buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis panitimumabo grupėje. IBLP mediana panitimumabo grupėje buvo 8 sav. (95proc. PI 7,9-8,4), optimalaus palaikomojo gydymo (OPG) grupėje 7,3sav. (95proc. PI 7,1-7,7), rizikos santykis (ang. hazard ratio, HR) 0,54 (95proc. PI 0,44-0,66), $p < 0,0001$. Objektyvus atsakas buvo dažniau pasiekiamas panitimumabo grupėje (22 pacientai panitimumabo grupėje prieš 0 pacientų OPG grupėje), $p < 0,0001$. Visais atvejais buvo pasiektas tik dalinis atsakas. Analizės atlikimo metu 380 pacientų buvo mirę, 186 pacientai panitimumabo grupėje ir 194 pacientai OPG grupėje. Vidutinis stebėjimo laikotarpis 72 savaitės. **BI analizės metu statistiškai reikšmingai nesiskyrė, HR 1,0 (95proc. PI 0,82-1,22), $p = 0,81$.** Tarnyba pažymi, kad nemaža dalis pacientų OPG grupėje gavo panatimumabą po cross-over. Tai galėjo iškreipti BI duomenis, tačiau tai neleidžia daryti prielaidos kad panatimumabas ilgina BI lyginant su OPG, nes IBLP koreliacija su BI nėra įrodyta.

Tarnybai taip pat pateikta klinikinio tyrimo 20020408 biomarkerių analizė (Amado et al, 2008). Pagrindinis analizės tikslas palyginti ar pacientų su mutavusių KRAS išgyvenamumas be ligos progreso skyrėsi, nuo pacientų su laukiniu KRAS. Į šią analizę įtraukti 427 pacientai (įtraukti tik tie pacientai, kurie buvo tirti dėl KRAS mutacijų, iš viso klinikiniam tyrimo dalyvavo 463 pacientai). KRAS mutacijos buvo nustatytos 184 pacientams iš 427 (84 pacientai panitimumabo grupėje ir 100 pacientų OPG grupėje).

Rezultatai:

Pacientai panitimumabo grupėje su laukiniu KRAS tipu pasižymėjo statistiškai reikšmingai ilgesne IBLP mediana lyginant su OPG grupe, atitinkamai 12,3 savaitės ir 7,3 savaitės, HR 0,45 (95proc. PI 0,34-0,59), $p < 0,0001$. Pacientų su mutavusiu KRAS IBLP medianos statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp panitimumabo ir OPG grupių. Bendro išgyvenamumo mediana tarp panitimumabo ir OPG grupės nesiskyrė, tiek pacientams su mutavusiu KRAS, tiek pacientams su laukiniu KRAS. Tarnyba pažymi, jog iš pateiktos publikacijos lieka neaišku ar ši KRAS analizė buvo suplanuota klinikinio tyrimo protokole ar tai buvo analizė suplanuota post-hoc. Tarnyba primena, kad post-hoc analizės rezultatai terapinei vertei nustatyti nėra tinkami.

• **ASPECCT**

Tai atviras 3 fazės daugiacentris klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas yra įrodyti jog panitimumabas yra neprastesnis (ang. non-inferiority) nei cetuksimabas gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį. Svarbiausi įtraukimo kriterijai:

1. Pacientas yra 18 metų arba vyresnis;
2. Histologiškai arba citologiškai patvirtinta adenokarcinoma gaubtinėje žarnoje arba tiesiojoje žarnoje;
3. Nustatytas laukinis (ang. wild-type) KRAS 2 egzono tipas;

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

4. Išmatuojama arba neišmatuojama liga remiantis RECIST v1.1 kriterijais;
5. ECOG \leq 2;
6. Progresavusi liga (kliniškai arba radiologiškai) skiriant irinotekano pagrindu sudarytą chemoterapiją ir oksaliplatinos pagrindu sudarytą chemoterapiją arba šių preparatų netoleravimas;
7. Buvo skirtas timidilat sintazės inhibitorius (floururacilas, kapecitabinas, raltitrekседas arba floururacilas-uracilas);

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai:

1. Skirtas gydymas anti-EGFR preparatais;
2. Antinavikinis gydymas per 30 dienų prieš randomizaciją;
3. Simptominės smegenų metastazės reikalaujančios gydymo;
4. Gretutinės ligos: reikšminga širdies ir kraujagyslių liga arba miokardo infarktas; intersticinė plaučių liga; aktyvios arba nekontroliuojamos infekcijos 14d.; hematologinės sistemos veiklos sutrikimas (Hgb $<$ 80g/l; neutrofilų $<$ 1,5x10⁹/l; trombocitų $<$ 75x10⁹/l); sutrikusi inkstų funkcija (kreatininas $>$ 1,5x virš normalios ribos); sutrikusi kepenų funkcija (bendras bilirubinas $>$ 1,5x virš normalios rinos arba AST ar ALT $>$ 3x virš normalios ribos (kepenų fermentų aktyvumas galėtų būti $>$ 5x virš normalios ribos jei pacientui diagnozuotos metastazės kepenyse));
5. Laboratorinių tyrimų rodikliai: serumo magnio koncentracija mažesnė už normalią;

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

Bendras išgyvenamumas (BI), skaičiuojant laiką nuo randomizacijos iki mirties. Buvo įtraukti tik bent vieną tiriamojo ar kontrolinio vaisto dozę gavę pacientai.

Antrinės vertinamosios baigtys:

Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP); pacientų dalis pasiekusi objektyvų atsaką (OA); laikas iki gydymo nesėkmės (apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki gydymo nutraukimo dėl bet kokios priežasties); laikas iki atsko (apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki objektyvaus atsako pasiekimo); atsako trukmė (laikas nuo pasiekto objektyvaus atsako iki ligos progreso vertinant pagal RECIST v1.1 kriterijus); saugumas.

Rezultatai:

Galutinės duomenų analizės metu BI mediana panitumumabo grupėje buvo 10,2mėn., o cetuksimabo grupėje 9,9mėn., rizikos santykis (ang. hazard ratio, HR) 0,94 (95proc. PI 0,82-1,07; p=0.0002. Įrodyta, jog panitumumabas yra neprastesnis nei cetuksimabas. Galutinės duomenų analizės metu IBLP mediana panitumumabi grupėje buvo 4,2mėn., o cetuksimabo grupėje 4,4mėn., HR 0,98 (95proc. PI 0,87-1,12). Pacientai su išmatuojama liga (ang. measurable disease) objektyvų atsaką į gydymą pasiekė panašiu dažniu abejose grupėse. Pacientų dalis pasiekusi objektyvų atsaką panitumumabo grupėje buvo 22,0proc., cetuksimabo grupėje 19,6proc. Laiko iki atsako mediana panitumumabo grupėje ir cetuksimabo grupėje buvo taip pat panašios, panitumumabo grupėj 1,5sav., o cetuksimabo 2,6sav (p reikšmė nepateikta). Atsako trukmės mediana panitumumabo grupėje buvo 3,8mėn., o cetuksimabo grupėje 5,4mėn (p reikšmė nepateikta). Laikas iki gydymo nesėkmės panitumumabo grupėje 3,4mėn., cetuksimabo grupėje 3,3mėn. (p reikšmė nepateikta).

• **20100007**

Tai daugiacentris atviras 3 fazės randomizuotas klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas palyginti panitumumabą ir OPG su OPG gydant pacientus sergančius chemoterapijai refrakteriniu metastazavusiu laukinio tipo KRAS 2/ kolorektaliniu vėžiu.

Svarbiausi įtraukimo kriterijai:

1. Pacientas \geq 18 metų amžiaus;
2. Histologiškai arba citologiškai patvirtinta metastazavusi storosios arba tiesiosios žarnos adenokarcinoma;
3. Patvirtintas laukinis KRAS 2 egzono tipas
4. ECOG \leq 2
5. \geq 1 metastazių, išmatuojama arba neišmatuojama pagal RECIST v1.1 kriterijus

6. Buvo gydytas timidilat sintazės inhibitoriais (pvz. fluoruracilu, kapecitabinu, raltitresedu arba fluoruracilu-uracilu);
7. Klinikinis arba radiologinis ligos progresas arba toksiškumas sukeltas buvusių gydymo schemų metastazavusiam kolorektaliniam vėžiui, kurių sudėtyje buvo irinotekanas ir oksaliplatina.

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai:

1. Simptominės metastazės smegenyse;
2. Didelės apimties operacija ≤ 28 d. iki randomizacijos;
3. Kliniškai reikšminga kardiovaskulinė liga ≤ 6 mėn. iki randomizacijos;
4. Prieš tai taikyta anti-EGFR terapija;
5. Magnio koncentracija serume mažesnė nei normali;
6. Netinkama inkstų, kepenų ar hematologinės sistemos funkcija (Tarnyba pažymi, kad šių būklių kriterijai publikacijoje yra nepateikti);
7. Priešnavikinis gydymas ≤ 21 d iki randomizacijos ir/arba radioterapinis gydymas ≤ 14 d iki randomizacijos;

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

Bendras išgyvenamumas (BI), apskaičiuotas nuo randomizacijos iki paciento mirties.

Antrinės vertinamosios baigtys:

Išgyvenamumas be ligos progresu (IBLP), apskaičiuotas nuo randomizacijos iki ligos progresu arba paciento mirties. Objektivaus atsako dažnis (OAD, dalinis atsakas arba pilnas atsakas pagal RECIST kriterijus). Pacientų su laukiniu RAS tipu OS, IBLP, OAD. Vaisto saugumas.

Rezultatai:

BI mediana buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė panitumumabo grupėje lyginant su OPG grupe. BI mediana panitumumabo grupėje buvo 10mėn. (95proc. PI 8,7-11,4), o OPG grupėje 7,4mėn. (95proc. PI 5,8-9,3), HR 0,73 (95proc. PI 0,57-0,93), $p=0,0096$. IBLP mediana buvo taip pat statistiškai reikšmingai ilgesnė panitumumabo grupėje, lyginant su OPG grupe. IBLP mediana panitumumabo grupėje buvo 3,6mėn. (95proc. PI 3,4-5,3), o OPG grupėje 1,7mėn. (95proc. PI 1,6-1,9), HR 0,51 (95proc. PI 0,41-0,64), $p<0,0001$. OAD buvo didesnis panitumumabo grupėje (27proc.), nei OPG grupėje (1,6proc.), $p<0,0001$. Pacientai su laukinio tipo RAS taip pat turėjo statistiškai reikšmingai ilgesnes BI ir IBLP medianas, bei didesnę OAD. Šių pacientų BI mediana panitumumabo grupėje 10mėn (95proc. PI 8,7-11,6), o OPG grupėje 6,9mėn (95proc. PI 5,2-7,9), HR 0,70 (95proc. PI 0,53-0,93), $p=0,0135$. Pacientų su RAS laukiniu tipu IBLP mediana panitumumabo grupėje 5,2mėn (95proc. PI 3,5-5,3), o OPG grupėje 1,7mėn (95proc. PI 1,6-2,2), HR 0,46 (95proc. PI 0,35-0,59), $p=0,0135$. OAD buvo taip pat didesnis panitumumabo grupėje (31proc.) nei OPG grupėje (2,3proc.), $p<0,0001$. Pacientai su laukiniu KRAS 2 egzono tipu, tačiau su kitomis RAS mutacijomis panitumumabo grupėje nepasiekė ilgesnių BI ar IBLP medianų, nei pacientai OPG grupėje.

Vaistinio preparato efektyvumo apibendrinimas:

Visuose pateiktuose klinikiniuose tyrimuose pacientai buvo įtraukti po metastazavusio kolorektalinio vėžio progresu gydant irinotekanu, oksaliplatina ir timidilat sintazės inhibitoriais. Įtraukti pacientai taip pat negalėjo būti gydyti anti-EGFR preparatais (pvz. cetuksimabu ar panitumumabu) prieš randomizaciją. Tik viename (20020408) iš pateiktų klinikinių tyrimų tiksliai nurodoma, kiek gydymo eilių prieš tai buvo skirta įtrauktiems pacientams. Pareiškėjas siūlo kompensuoti panitumumabą trečiai gydymo eilei.

- 20020408 klinikiniame tyrime panitumumabo grupėje buvę pacientai pasiekė ilgesnę IBLP medianą, nei OPG grupėje. Tačiau medianų skirtumas yra mažesnis nei viena savaitė (8sav. panitumumabo grupėje ir 7,3sav. OPG grupėje). BI medianos nepateiktos, HR 1.0. KRAS mutacijos šiame klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams tirtos ir efektyvumas atsižvelgiant į jas vertintas, tačiau tai pateikta kitoje publikacijoje, nenurodant kokią vietą klinikinio tyrimo protokole užėmė ši analizė (pvz. ar tai žvalgomoji baigtis, ar tai post-hoc analizė ir t.t.).

- ASPECCT klinikiniame tyrime panitumumabas įrodė esantis neprastesnis nei cetuksimabas vertinant BI medianas, mediana panitumumabo grupėje buvo 10,2mėn., o cetuksimabo grupėje

9,9mėn. Tyrime dalyvavo tik pacientai su patvirtintu laukiniu KRAS 2 egzono tipu. Pateiktoje publikacijoje nėra duomenų jog ASPECCT klinikiniam tyrime buvo tiriamos kitos KRAS ar NRAS mutacijos.

- 20100007 klinikiniam tyrime panitumumabo grupėje buvę pacientai su laukiniu KRAS 2 egzono tipu pasiekė ilgesnę BI medianą lyginant su OPG grupe, atitinkamai 10mėn. ir 7,4mėn. Pacientai su laukiniu RAS tipu taip pat pasiekė ilgesnę BI medianą panitumumabo grupėje (10mėn. panitumumabo grupėje ir 6,9mėn. OPG grupėje).

Vaistinio preparato saugumas

- ASPECCT

Į saugumo analizę įtraukti 496 pacientai iš panitumumabo grupės ir 503 pacientai iš cetuksimabo grupės. Bendras su gydymų susijusių nepageidaujamų įvykių skaičius abejuose grupėse buvo panašus, tokių reakcijų užfiksuota 485 (98proc.) pacientams panitumumabo grupėje ir 494 (98proc.) pacientams grupėje. Dažniausi nepageidaujami įvykiai panitumumabo grupėje buvo bėrimas, dermatitas, hipomagnezemija, viduriavimas. Dažniausi nepageidaujami įvykiai cetuksimabo grupėje buvo bėrimas, dermatitas, niežulys, viduriavimas. Sunkių nepageidaujamų įvykių dažnis buvo taip pat panašus. Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo užfiksuotos 151 (30proc.) pacientui panitumumabo grupėje ir 169 (34proc.) pacientams cetuksimabo grupėje. 50 (10proc.) pacientų cetuksimabo grupėje ir 29 (6proc.) panitumumabo grupėje patyrė nepageidaujamus įvykius pasibaigusius mirtimi. Dažniausias nepageidaujamas įvykis abejuose grupėse buvo ligos progresas (sudarė daugiau nei 60proc. visų atvejų). Panitumumabo grupėje rečiau pasireiškė su vaisto infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos, atitinkamai 14 (3proc.) pacientų ir 63 (13proc.) pacientų.

- 20020408

Bent vieną nepageidaujamą įvykį patyrė 229 pacientai panitumumabo grupėje ir 202 pacientai OPG grupėje. Panitumumabo grupėje buvo dažniau pasireiškė 3 intensyvumo laipsnio nepageidaujami įvykiai (75 pacientai prieš 41), 4 intensyvumo laipsnio nepageidaujami įvykiai pasireiškė 4 pacientams abejuose grupėse. Autorių teigimu su gydymu susijusių mirčių klinikinio tyrimo metu neįvyko. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos panitumumabo grupėje buvo eritema, dermatitas, niežulys. OPG grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis, pilvo skausmas, anoreksija, pykinimas.

- 20100007

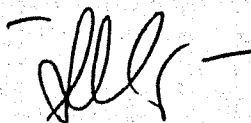
97proc. pacientų panitumumabo grupėje ir 61proc. pacientų OPG grupėje patyrė bent vieną nepageidaujamą įvykį. Panitumumabo grupėje buvo dažnesnės 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (jas patyrė 46proc. pacientų), nei OPG grupėje (18proc. pacientų). Mirtini nepageidaujami įvykiai pasireiškė 8 pacientams panitumumabo grupėje (7 iš jų dėl ligos progreso, vienas dėl gastrointestinalinės nekrozės) ir 15 pacientų OPG grupėje (9 iš jų dėl ligos progreso, ir po vieną dėl toksiškumo kaulų čiulpams, stazinio širdies nepakankamumo, sutrikusios kepenų veiklos, kraujavimo iš virškinamojo trakto, kvėpavimo distreso, sepsio).

Išvada:

20100007 klinikiniam tyrime panitumumabo grupėje buvę pacientai laukiniu RAS tipu pasiekė ilgesnę bendro išgyvenamumo medianą panitumumabo grupėje (10mėn. panitumumabo grupėje ir 6,9mėn. OPG grupėje).

Tarnyba nustato, kad panitumumabo terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikinio tyrimu įrodytas pranašumas pagal tiesioginę vertinamąją baigtį, esant netinkamam palyginamajam preparatui (OPG), kai vertinimo metu Lietuvoje yra kompensuojamas ir skiriamas kitas gydymas šiai būklei gydyti – 10 balų.

Viršinininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas