

Sveikatos apsaugos ministerijoje
2019-08-12
Nr. 9-13365



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

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

2019-08-12

Nr. (118) AR-
21812

Kopija:
UAB „Eli Lilly Lietuva“
El. paštas: adomaitis_roland@lilly.com

I Nr.

DĖL RAMUCIRUMABO (CYRAMZA) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama si 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 ramucirumabo (Cyramza) terapinės vertės balą.

Atliekamas pervertinimas, esant siūlomai skyrimo sąlygai „*Cyramza, vartojamas kartu su FOLFIRI (irinotekanu, folino rūgštimi ir 5-fluorouracilu), yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (mGTV), kai liga progresuoja gydant arba po pirmesnio gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu.*“ Ši skyrimo sąlyga atitinka registruotą vaistinio preparato indikaciją.

Pirminiam vertinimui pateiktas randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris, 3 fazės placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas RAISE. Tyrimo tikslas - palyginti ramucirumabo ir placebo efektyvumą ir saugumą, gydant metastazavusį gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžį skiriant kartu su FOLFIRI chemoterapijos schema.

Svarbiausi įtraukimo į klinikinį tyrimą kriterijai:

1. pacientai turėjo būti 18 metų arba vyresni;
2. histologiškai patvirtinta kolorektalinė karcinoma, su įvertintomis KRAS 2 egzono mutacijomis (yra mutacija arba nėra mutacijos (ang. wild-type));
3. būklė pagal ECOG 0 arba 1;
4. liga progresavo pirmos eilės gydymo metu arba per 6 mėn. nuo paskutinės dozės (pirmos eilės gydymui galėjo būti skiriama bevacizumabas derinyje oksaliplatina ir fluoropirimidinais).

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai:

1. Bevacizumabas skirtas vėliau nei 28 d., o chemoterapija vėliau nei 21 d. iki randomizacijos ;
2. Metastazės smegenyse;

3. Bloga arterinės hipertenzijos kontrolė;
4. Arterijų trombozė, arba tromboembolija įvykusi vėliau nei 12 mėn. iki randomizacijos;
5. 4 laipsnio hipertenzija;
6. 3 laipsnio proteinurija;
7. 3-4 laipsnio kraujavimas arba žarnos perforacija skiriant pirmos eilės gydymą;
8. 3-4 laipsnio kraujavimas vėliau nei 3 mėn. iki randomizacijos.

Į klinikinį tyrimą įtraukti 1072 pacientai, kurie buvo randomizuoti į dvi grupes (ramucirumabo ir placebo – po 536 pacientus į abi grupes) santykiu 1:1. Randomizacija buvo stratifikuota remiantis trimis faktoriais: geografinė vietovė (Šiaurės Amerika ar Europa ar likę regionai), KRAS 2 egzono statusas (mutavęs ar nemutavęs), laikas iki ligos progreso nuo pirmos eilės gydymo pradžios (mažiau nei 6 mėn. ar ≥ 6 mėn.). Klinikinio tyrimo metu pacientams gydymas buvo skiriamas dviejų savaitių ciklais. Pirmąją ciklo dieną pacientams būdavo paskiriama 8 mg/kg ramucirumabo arba placebo, po to buvo skiriama chemoterapija FOLFIRI schema (180 mg/m² irinotekano, 400 mg/m² leukovorino, 2400mg/m² fluoruracilo). Gydymas buvo nutraukiamas radiologiškai patvirtinus ligos progresą arba atsiradus netoleruojamam toksiškumui arba dėl kitų priežasčių, kurios galėjo lemti gydytojo arba paciento apsisprendimą. 8 pacientai ramucirumabo ir 7 placebo grupėse gydymo negavo. 59 pacientai ramucirumabo ir 23 pacientai placebo grupėse nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų įvykių. 92 pacientai ramucirumabo grupėje gydymą nutraukė dėl gydytojo arba paciento sprendimo, tuo tarpu placebo grupėje tokių atvejų buvo 55. Viso gydymo nutraukimo atvejų, kurie buvo nulemti ne ligos progreso ramucirumabo grupėje buvo 173, o placebo grupėje 96.

Pirminė vertinamoji baigtis: Bendrasis išgyvenamumas (BI), skaičiuojamas nuo randomizacijos iki mirties.

Antrinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP); pacientų dalis pasiekusi objektyvų atsaką (t.y. pacientai pasiekę visišką arba dalinį atsaką); ligos kontrolė (t.y. pacientai pasiekę visišką arba dalinį atsaką arba stabilią ligą); nepageidaujami įvykiai remiantis CTCAE kriterijais; gyvenimo kokybė remiantis QLQ-C30 v3.0 ir EQ-5D klausimynais. Auglio atsakas į gydymą buvo vertinamas remiantis RECIST 1.1 kriterijais.

Rezultatai: BI mediana buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė ramucirumabo grupėje (13,3 mėn., 95 proc. PI 12,4–14,5), nei placebo grupėje (11,7 mėn., 95 proc. PI 10,8–12,7), rizikos santykis (RS) 0,844, (95 proc. PI 0,730–0,976), $p=0,0219$.

IBLP mediana taip pat buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė ramucirumabo grupėje (5,7 mėn., 95proc. PI 5,5–6,2), nei placebo grupėje (4,5 mėn., 95proc. PI 4,2–5,4), RS 0,793 (95proc. PI 0,697–0,903), $p=0,0005$. Pacientų skaičius pasiekęs objektyvų atsaką statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp ramucirumabo ir placebo grupių, $p=0,63$. Ramucirumabo grupėje objektyvų atsaką pasiekė 72 (13,4proc.) pacientų, o placebo 67 (12,5proc.) pacientų.

Pastaba. Pateiktos publikacijos autorių teigimu, ligos kontrolė tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau statistinė informacija, kuri leistų patvirtinti šiuos teiginius straipsnyje nepateikta. Antrinių baigčių susijusių su gyvenimo kokybe (QLQ-C30 v3.0 ir EQ-5D klausimynai) rezultatai taip pat nepateikti.

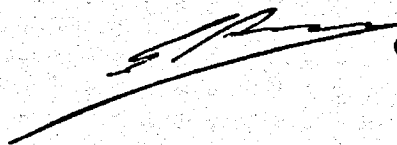
Saugumas: ramucirumabo grupėje buvo 438 (83 proc.) pacientai kuriems reikėjo bent vienos dozės modifikacijos tyrimo metu, tuo tarpu placebo grupėje tokių pacientų buvo 395 (75 proc.). Autorių teigimu, dažniausi nepageidaujami įvykiai, susiję su bet kurio gydymo komponento (ramucirumabo arba placebo arba FOLFIRI) nutraukimu, buvo neutropenija, trombocitopenija, diarėja, stomatitas, tačiau statistinė informacija straipsnyje nepateikta. 154 pacientai (29 proc.) ramucirumabo grupėje ir 70 pacientų (13proc.) placebo grupėje nutraukė bent vieną gydymo komponentą. 3 laipsnio ir intensyvesni nepageidaujami įvykiai pasireiškė 418 (79 proc.) pacientų ramucirumabo grupėje ir 329 (62 proc.) placebo grupėje. 3 laipsnio arba intensyvesnė neutropenija pasireiškė 203 pacientams ramucirumabo grupėje ir 123 pacientams placebo grupėje. 3 laipsnio arba intensyvesnė venų tromboembolija pasireiškė 22 pacientams ramucirumabo ir 11 pacientų placebo grupėse. Sunkūs nepageidaujami įvykiai pasireiškė 189 (36 proc.) pacientams ramucirumabo grupėje

ir 164 (3 1proc.) pacientams placebo grupėje. Dėl nepageidaujamų įvykių mirė 13 pacientų ramucirumabo grupėje ir 11 pacientų placebo grupėje.

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

Ramucirumabo gr. BI mediana buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė (prieaugis – 1,6 mėn.) nei placebo grupėje. Duomenų apie gyvenimo kokybę Pareiškėjo pateiktoje publikacijoje nėra. Tarnyba pažymi, kad RAISE klinikiame tyrime ramucirumabas nebuvo palygintas su šiuo metu kompensuojamais vaistiniais preparatais skirtais antros eilės metastazavusio gaubtinės ir storosios žarnos vėžio gydymui. Pareiškėjo siūlomai terapinei indikacijai ir skyrimo sąlygai šiuo metu kompensuojamas vaistinis preparatas – afliberceptas.

Viršininkas



Gytis Andrulionis