

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

2019-06-13

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

Kopija:

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

Nr. (10.2) 2R-
17814

I 2019-04-18 Nr. (10.3.2.1-
25)10-2720

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO TERAPINĖS VERTĖS NUŠTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

VECTIBIX (panitumumabas) 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui, 100mg; 400mg

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Vectibix vartojamas suaugusių pacientų, sergančių metastazavusiu laukinio tipo RAS storosios ir tiesiosios žarnos vėžiu (mSTŽV):

- pirmaeiliam gydymui kartu su FOLFOX arba FOLFIRI.
- antraeiliam gydymui kartu su FOLFIRI pacientams, kuriems buvo taikyta pirmaeilė fluoropirimidino chemoterapija (išskyrus irinotekaną).
- monoterapijai, kai taikyta chemoterapija schemomis, kuriose yra fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano, buvo neveiksminga.

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

Vectibix vartojamas suaugusių pacientų, sergančių metastazavusiu laukinio tipo RAS storosios ir tiesiosios žarnos vėžiu (mSTŽV):

•monoterapijai, kai taikyta chemoterapija schemomis, kuriose yra fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano, buvo neveiksminga.

TLK-10 kodas – C18-20 - Storosios (gaubtinės) ir tiesiosios žarnos metastazinis piktybinis navikas.

1.4. Siūdomi apribojimai

Vectibix vartojamas suaugusių pacientų, sergančių laukinio tipo RAS mSTŽV, trečiaeiliam gydymui, kai jau buvo gydyta chemoterapija schemomis, kuriose yra fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano, ir šis gydymas buvo neveiksmingas.

Tarnybos Komentaras:

Pareiškėjo siūloma skyrimo sąlyga yra registruotos panitumumabo indikacijos modifikacija. Pagal pareiškėjo siūlomą skyrimo sąlygą Tarnyba terapinės vertės nustatyti negali, nes pateiktose publikacijose nėra išskirtos pacientų populiacijos, kurioms skiriamas gydymas atitiko trečia eilę. Tarnyba siūlo koreguoti skyrimo sąlygą į tokią, kuri atitiktų vaistinio preparato panitumumabo registruotą indikaciją ir dabartinę cetuksimabo skyrimo sąlygą: *Gydymą panitumumab pradėti ir tęsti gali tik gydytojas onkologas chemoterapeutas. Monoterapija panitumumab gali būti skiriama, kai ankstesnis gydymas fluoropirimidiniais, irinotekanu ir oksaliplatinu 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.*

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC08

Veikimo mechanizmas

Panitumumabas yra rekombinantinis, grynai žmogaus IgG2 monokloninis antikūnas, kuris pasižymi dideliu afinitetu ir specifiskumu žmogaus EAFR. Panitumumabas jungiasi prie EAFR ligando jungimosi domeno ir slopina receptoriaus autofosforilinimą, kurį galėtų sukelti visi žinomi EAFR ligandai. Panitumumabui prisijungus prie EAFR, receptorius yra internalizuojamas, slopinamas ląstelės augimas, sukeliama apoptozė ir sumažėja 8 interleukino bei kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus produkcija.

Dozavimas

Rekomenduojama Vectibix dozė yra 6 mg/kg kūno masės vieną kartą per dvi savaites. Prieš infuziją Vectibix reikia atskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu tiek, kad galutinė koncentracija neviršytų 10 mg/ml (tirpalo ruošimo instrukcijos pateiktos 6.6 skyriuje).³

Jei pasireiškia sunkios (≥ 3 laipsnio) dermatologinės reakcijos, Vectibix dozę gali tekti keisti (žr. 4.4 skyrių)

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 ■

Nauja veikloji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 □
Nauja veikloji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veikloji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui panitumumabas jau kompensuojamas (pirmos eilės gydymui). Kiti šiuo metu yra kompensuojami vaistiniai preparatai: bevacizumabas, cetuksimabas, afliberceptas, kapecitabinas, tegafuras, trifluridinas su tipiracilu. Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui vaistai atitinkantys ATC L01XC* lygmenį jau kompensuojami (bevacizumabas, cetuksimabas, panatimumabas (pirmos eilės gydymui)), panitumumabas traktuojamas kaip nauja veikloji medžiaga priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pats veikimo mechanizmas.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Tyrimas 20020408:

1. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care lyginant su with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.

2. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.

3. Patterson SD, Peeters M, Siena S, et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). Poster presented at: 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 4, 2013; Chicago, IL.

ASPECCT:

1. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569-579.

2. Price TJ, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;68:51-59.

Tyrimas 20100007:

1. Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115:1206-1214.

2. Kim TW, Elme A, Park JO, et al. Final analysis of outcomes and RAS/BRAF status in a randomized phase 3 study of panitumumab and best supportive care in chemorefractory wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:206-214.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai				
	Ar tyrimas	Aprašytas randomizacijos metodas	Ar tyrimas	Aprašytas dvigubo aklumo metodas	Ar aprašyta, kiek

		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
20020408	1	1		0			1	3
ASPECCT	1	1		0			1	3
20100007	1	1		0			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• 20020408

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

Svarbiausi įtraukimo kriterijai:

1. Paciento amžius ≥ 18 metų;
2. Patologiškai patvirtinta metastazavusio klorektalinio vėžio diagnozė;
3. Ligos progresas per 6 mėn. nuo paskutinės flouropirimidino, irinotekano ir oksaliplatinos dozės, arba ligos progresas skiriant šiuos chemoterapinius preparatus. Ligos progresas turi būti patvirtintas radiologiškai;
4. Pacientai turėjo gauti nemažesnes nei 65 mg/m^2 per savaitę irinotekano dozės arba nemažesnes nei 30 mg/m^2 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;

Atrinkti pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1. Vienai grupei buvo skirtas panatumumabas (toliau panatumumabo grupė) ir optimalus palaikomasis gydymas, kitai grupei tik optimalus palaikomasis gydymas (toliau OPG grupė). Pacientai į grupes randomizuoti remiantis ECOG įverčiu (0 arba 1; 2) ir geografiniu region (vakarų Europa; centrinė ir rytų Europa; likęs pasaulis). Panatumumabas buvo skiriamas 6 mg/kg doze kas dvi savaites. Gydymas buvo skiriamas iki ligos progreso arba iki netoleruojamo vaisto toksiškumo išsivystymo. Objektyvus naviko atsakas buvo vertinamas naudojant modifikuotus RECIST kriterijus po 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 savaitės vėliau tęsiant vertinimus kas 3 mėn. iki ligos progreso. Pacientai OPG grupėje po ligos progreso galėjo pereiti į kitą klinikinį tyrimą ir gauti panatumumabą.

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:

Į klinikinį tyrimą įtraukti 463 pacientai. 231 iš jų įtraukti į panitimumabo grupę, o 232 į optimalaus palaikomojo gydymo grupę. Dažniausia priežastis gydymo nutraukimui buvo ligos progresas (75proc. panitimumabo grupėje ir 85proc. OPG grupėje). OPG grupėje 176 pacientai gavo panatimumabą po *cross-over*. 172 įtrauktiems pacientams prieš randomizaciją buvo taikytas 3 eilės gydymas, likusiems 291 buvo taikytas 2 eilės gydymas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

IBLP buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis panitimumabo grupėje. IBLP mediana panitimumabo grupėje buvo 8 sav. (95proc. PI 7,9-8,4), OPG grupėje 7,3sav. (95proc. PI 7,1-7,7), rizikos santykis (ang. hazard ratio, HR) 0,54 (95proc. PI 0,44-0,66), $p < 0,0001$.

Antrinės vertinamosios baigtys:

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 klinikiniame tyrime 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. Diskusiją apie *cross-over* įtaką BI duomenims žiūrėti klinikinio tyrimo 20020408 analizėje. Tarnyba taip pat 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.

Duomenys pateikti byloje „Patterson 2013“ nėra vertinami, nes tai nėra recenzuojamo žurnalo publikacija, o stendinis pranešimas iš konferencijos.

• **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;
4. Išmatuojama arba neišmatuojama liga remiantis RECIST v1.1 kriterijais;
5. ECOG ≤ 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, raltitrekseidas 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 ribos 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;

Pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1. Vienai grupei skirtas panitumumabas (toliau panitumumabo grupė), o kitai cetuksimabas (toliau cetuksimabo grupė). Panitumumabas buvo skiriamas 6mg/kg doze, pirmą 14d. ciklo dieną. Cetuksimabas buvo skiriamas 250mg/m² doze pirmą 7d. ciklo dieną (įvadinė cetuksimabo dozė buvo 400mg/m²). Gydymas cetuksimabu arba panitumumabu buvo skiriamas iki ligos progreso, vaisto netoleravimo arba paciento pasitraukimo iš tyrimo. Pacientams buvo atlikas kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tyrimas 6 gydymo savaitę, vėliau tyrimai buvo kartojami kas 8 savaites. Atsakas į gydymą buvo vertinamas naudojantis RECIST v1.1 kriterijais.

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.

Rezultai:

Į klinikinį tyrimą įtraukta 1010 pacientų, iš jų 999 pradėjo gydymą (gydymo nepradėjo 7 pacientai panitumumabo grupėje ir 4 pacientai cetuksimabo grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

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.

Antrinės vertinamosios baigtys:

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). Tarnyba informuoja jog *post-hoc* pogrūpių analizės duomenys pateikti byloje „Price 2016“ terapijai vertei nustatyti naudojami nebuvo.

- 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 ≥ 18 metų amžiaus;
2. Histologiškai arba citologiškai patvirtinta metastazavusi storosios arba tiesiosios žarnos adenokarcinoma;
3. Patvirtintas laukinis KRAS 2 egzono tipas
4. ECOG ≤ 2
5. ≥ 1 metastazių, išmatuojama arba neišmatuojama pagal RECIST v1.1 kriterijus
6. Buvo gydytas timidilat sintazės inhibitoriais (pvz. fluoruracilu, kapecitabinu, raltitreksedu 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 ≤ 14 d iki randomizacijos ir/arba radioterapinis gydymas ≤ 14 d iki randomizacijos;

Pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes, santykiu 1:1. Vienai grupei skirtas panitumumabas ir OPG (toliau panitumumabo grupė), kitai grupei skirtas OPG (toliau OPG grupė). Panitumumabas buvo skiriamas 6mg/kg doze, kas 2 savaites. Randomizacija stratifikuota pagal geografinę regioną (europa; azija; likęs pasaulis) ir ECOG įvertį (0 arba 1; 2). Radiologinis atsakas buvo pradėtas vertinti 4, 8 savaitę, vėliau kas 8 savaites iki ligos progreso (radiologinio arba klinikinio).

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

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

Antrinės vertinamosios baigtys:

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

Rezultatai:

Į klinikinį tyrimą įtraukti 377 pacientai su laukiniu KRAS 2 egzonu (panitumumabo grupėje 189, o OPG grupėje 188). Iš jų 270 pacientai turėjo laukinio tipo RAS. Dažniausia gydymo nutraukimo priežastis buvo ligos progresas (169 pacientai panitumumabo grupėje ir 130 pacientų OPG grupėje).

Po gydymo nutraukimo 29proc. Pacientų panitumumabo grupėje ir 34proc. pacientų OPG grupėje gavo antinavikinį gydymą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

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), $p=0,0096$.

Antrinės vertinamosios baigtys:

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 progreso 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 trečią gydymo eilę.

- 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.
- 20100007 klinikiniame 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).

3.3. 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).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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 – 9balai

Panitumumabas rekombinantinis, žmogaus IgG2 monokloninis antikūnas. Pareiškėjas siūlo vaistinį preparatą kompensuoti indikacijai: *vartojamas suaugusių pacientų, sergančių metastazavusiu laukinio tipo RAS storosios ir tiesiosios žarnos vėžiu (mSTŽV) monoterapijai, kai taikyta chemoterapija schemomis, kuriose yra fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano, buvo neveiksminga* taikant šią indikaciją ir skyrimo sąlygą: *Vectibix vartojamas suaugusių pacientų, sergančių laukinio tipo RAS mSTŽV, trečiaeiliam gydymui, kai jau buvo gydyta chemoterapija schemomis, kuriose yra fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano, ir šis gydymas buvo neveiksmingas.*

Terapinės vertės nustatymui Pareiškėjas pateikė trijų klinikinių tyrimų duomenis. Visuose pateiktuose klinikiniuose tyrimuose pacientai buvo įtraukti po metastazavusio kolorektalinio vėžio progreso gydant irinotekanu, oksaliplatina ir timidilat sintazės inhibitoriais. Visuose tyrimuose įtraukti pacientai prieš randomizaciją negalėjo būti gydyti kitais anti-EGFR preparatais (pvz. cetuksimabu ar panitumumabu). ASPECCT klinikiniame tyrime panitumumabas įrodė esantis neprastesnis (ang. *non-inferior*) nei cetuksimabas gydant pacientus su laukiniu KRAS 2 egzono tipu, bendro išgyvenamumo medianos pasiektos klinikiniame tyrime statistiškai reikšmingai nesiskyrė, mediana panitumumabo grupėje buvo 10,2mėn., o cetuksimabo grupėje 9,9mėn. Tačiau Pareiškėjo siūlomoje skyrimo sąlygoje, bei vaistinio preparato registruotoje indikacijoje nurodoma, jog vaistas turi būti skiriamas pacientams su laukiniu RAS. Vaistinio preparato charakteristikų santraukoje nurodoma: *Prieš pradėdant gydymą Vectibix, reikia įsitikinti, kad RAS (KRAS ir NRAS) raiška yra laukinio tipo. Mutacinė būklė turi būti nustatyta patyrusioje laboratorijoje taikant patvirtintus KRAS (egzonai 2, 3 ir 4) ir NRAS (egzonai 2, 3 ir 4) mutacijų aptikimo metodus.* Pateiktoje publikacijoje nėra duomenų jog ASPECCT klinikiniame tyrime buvo tiriamos kitos KRAS ar NRAS mutacijos.

Tyrimuose 20020408 ir 20100007 panitumumabas buvo lygintas su optimaliu palaikomuoju gydymu (OPG). 20020408 klinikiniame tyrime panitumumabo grupėje buvę pacientai pasiekė ilgesnę išgyvenamumo be ligos progreso medianą, nei pacientai OPG grupėje. Tačiau medianų skirtumas yra mažesnis nei viena savaitė (8sav. panitumumabo grupėje ir 7,3sav. OPG grupėje). Bendro išgyvenamumo medianos publikacijoje nepateiktos, tačiau pateiktas rizikos santykis (ang. *hazard ratio*), kuris tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. 20100007 klinikiniame tyrime panitumumabo grupėje buvę pacientai su laukiniu KRAS 2 egzono tipu pasiekė ilgesnę bendro išgyvenamumo medianą lyginant su OPG grupe, atitinkamai 10mėn. ir 7,4mėn. Pacientai su laukiniu RAS tipu taip pat pasiekė ilgesnę bendro išgyvenamumo medianą panitumumabo grupėje (10mėn. panitumumabo grupėje ir 6,9mėn. OPG grupėje).

Pareiškėjo siūloma skyrimo sąlyga yra registruotos panitumumabo indikacijos modifikacija. Pagal pareiškėjo siūlomą skyrimo sąlygą Tarnyba terapinės vertės nustatyti negali, nes pateiktose publikacijose nėra išskirtos pacientų populiacijos, kurioms skiriamas gydymas atitiko trečia eilę. Tarnyba siūlo koreguoti skyrimo sąlygą į tokia, kuri atitiktų vaistinio preparato panitumumabo registruotą indikaciją ir dabartinę cetuksimabo skyrimo sąlygą: *Gydymą panitumumab pradėti ir tęsti gali tik gydytojas onkologas chemoterapeutas. Monoterapija panitumumab 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.* Cetuksimabas šiuo metu yra kompensuojamas nurodytai indikacijai, jo terapinė vertė nustatyta lyginant su OPG. Todėl tarnyba panitumumabą traktuoja kaip vaistinį preparatą suteikiantį papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda, ir terapinę naudą vertina 6 balais (taikant Tarnybos siūlomą skyrimo sąlygą). Bendra terapinės vertės balų suma 9 (6+3).

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	2019-05-30 Šiai indikacijai vertinimas neatliktas https://www.cadth.ca/search?keywords=panitumumab
SMC (Škotija)	2019-05-30 Šiai indikacijai vertinimas neatliktas https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=panitumumab
HAS (Prancūzija)	Consequently, and given the current state of the data, VECTIBIX does not provide any improvement in actual benefit (level V, non-existent) in the treatment of wild-type RAS metastatic colorectal cancer : - in first-line therapy in combination with FOLFOX - in second-line therapy in combination with FOLFIRI for patients who have received first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan) - in monotherapy after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1763229/en/vectibix
NICE (Jungtinė Karalystė)	2019-05-30 Šiai indikacijai vertinimas neatliktas https://www.nice.org.uk/search?q=Panitumumab
TLV (Švedija)	2019-05-30 Šiai indikacijai vertinimas neatliktas https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=panitumumab&submitButton=S%C3%B6k
iQwig (Vokietija)	2019-05-30 Šiai indikacijai vertinimas neatliktas https://www.iqwig.de/en/search.1029.html

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas

