PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Nr. 046-10-89
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

SIULOMO ĮRAŠTYTI Į KOMPENSAVIMO SARAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija
1.1. Vaistine preparato prekinis pavadinimas, veiklą, media, vaisto forma ir stiprumas

VERGATEF (nintedanibas) 100 mg ir 150 mg minkštosios kapsulės.

1.2. Registeroto vaistinio preparato indikacijos

Vergatef derinėja su docetakseliu skirtas lokaliai progresavusiui, metastaziniui ar lokaliai recidivyiniu
nesmulkialašteliniu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas — adenokarcinoma,
sergiama suaugusiems pacientams gydyti po pirmame chemoterapijos.

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

Nesmulkialaštelinis plaučių vėžys. C34.

1.4. Siūlomi apribojimai

Derinėja su docetakseliu skirtas lokaliai progresavusiui, metastaziniui ar lokaliai recidivyiniu
nesmulkialašteliniu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas — adenokarcinoma,
sergiama suaugusiems pacientams gydyti po pirmame chemoterapijos

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas
2.1. Vaistine preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą
Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE31.

Veikimo mechanizmas

Nintedanibas yra trilipis angiokinazės inhibitorius, kuris blokuoja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorijų (KEAFR 1–3), tromboцитų augimo faktoriaus receptorijų (TAFR α ir β) ir fibroblastų augimo faktoriaus receptorijų (FAFR 1–3) kinazės aktyvumą. Nintedanibas konkurenciniu būdu prisijungia prie šių receptorijų adenozin trifosfato (ATP) prisijungimo vietos ir užblokuoja ją. Vaistelės viduje signalų perdavimą, kuris yra būtinas endotelo ir perivasculinių ląstelių (pericytų ir kraujagyslių ląstelių) proliferacijai ir išlikiui. Be to nuolatinio Fms panasi tirozin-11-proteinkinazė (FIt)-3, specifinė limfocitų tirozin-proteinkinazė (Lck) ir proto-onkogeno tirozinproteinkinazė Src (Src).

Dozavimas

Rekomenduojama vienkartinė nintedanibo dozė yra 200 mg. Ji vartojama du kartus per parą, maždaug kas 12 valandų nuo 2 iki 21 dienos išprastinio 21 dienos gydymo docetakselių ciklo metu. Negalima viršyti maksimalios rekomenduojamos 400 mg paros dozės. Nutraukus gydymą docetakseliu, pacientai gydymą nintedanibui gali tęsti tol, kol nusiimoma klininė nauada arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

2.2. Farmakologinio naudojimo įvertinimas balais (pažymėti)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vaistinio preparato farmakologinio naudojimo kriterijus</th>
<th>Balai</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Veiklioji medžiaga jau konsuuojama, kai kitų vaistinio preparato formą, norima įrašyti iš ligų ir konsuuojamų vaistinių preparatų įvadų gydyti sąrašą (A sąrašų)</td>
<td>2 □</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašyta vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)</td>
<td>3 □</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiais ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau konsuuojami</td>
<td>4 □</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais</td>
<td>5 □</td>
</tr>
<tr>
<td>Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol buvo nebuvo, etiologiskai ar patogeneziškai gydymo</td>
<td>5 □</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.3. Nintedanibas yra tirozininkinazės inhibitorius, skirtas antraeiliam nesmulkiašlėsteliniu plaučių vėžio gydymui derinys su docetakseliu. Nintedanibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu antraeiliam nesmulkiašlėsteliniu plaučių vėžio gydymui.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Patelkti klinikiniais tyrimais ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

3.2. Vaidstino preparato efektyvumas
Vaidst terapinėi vertei nustatyti buvo pateikti dvi randomizuotų dvigubai aklų klinikinių tyrimų publikacijos.

- **LUME:**
  Randomizuotas 3 fazės dvigubai aklas placebo kontroluojamas tyrimas, lyginantis docetakselo+3ntedanibo (D+N) ir docetakselo+placebo (D+P) efektyvumą ir saugumą pacientams, su IIIB/IV stadijos recidiviniu bet kurios histologijos nesmulkialsteliiniu plaučių vėžių (NSPV), kuriems jau buvo taikyta pirmos eiles chemoterapija. Atimti pacientai ne jaučėsi nei 18 m., kuriems pirmos eiles chemoterapija buvo nesėkmė ar pasireiškė recidivyvas; įvertinti 0 ar 1 pagal ECOG (Ryto kooperatīvēs onkologijas grupēs) skaičių ir turintys bent vieną pažeidimą, vertinant pagal RECIST (Solidinių navikų atsako vertimio kriterijus, 1.0 versija). Pacientai randomizuoti į 2 grupes: D+N (n=655) ir D+P (n=659). Pacientams skirta 75mg/m² (kūno paviršiaus ploto) docetakselio doze intraveniškai nuo pirmos tyrimo dienos; 200 mg nintedanibo ar placebo tabletės, vartojamos 2 kartus per dieną 2-a ir 21-a ciklo dieną kas 3 sav. Iki ligos progresijos ar nepriimtino tiekškumo pasireiškimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo švęgynamumas be progresijos (progression free survival- PFS). Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo bendras švęgynamumas (overall survival- OS).

Pirminė analizė metu, švęgynamumas be progresijos D+N grupėje buvo 3,4 mėn, palyginus su 2,7 mėn D+P grupėje (rizikos santykis 0,79; 95% PI 0,68-0,92; p=0,0019). Atlūkis apsteriorinė analizę pacientų su adenokarcinomos histologija subgroupėje, kuri sudarė apie pusę visiškų tiriamųjų, švęgynamumo be progresijos mediana buvo 4 mėn. D+N grupėje, palyginus su 2,8 mėn. D+P grupėje (rizikos santykis 0,77; 95% PI: nuo 0,62 iki 0,96; p=0,0193). Analizuojant pacientų su adenokarcinoma popgrupi, bendro švęgynamumo mediana buvo 2,3 mėn. didesnė D+N grupėje: 12,6 mėn. vs 10,3 mėn (rizikos santykis 0,83; 95% PI: nuo 0,7 iki 0,99; p=0,0359). Tačiau analizuojant visą tiriamųjų populiaciją, reikšmingo bendro švęgynamumo medianų skirtumo grupėse nebuvo: 10,1 mėn. D+N vs 9,1 ir D+P (rizikos santykis 0,94; 95% PI: nuo 0,83 iki 1,03; p=0,2720).

3.3. Vaidstino preparato saugumas
- **LUME:**

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Vaistinio preparato terapinė nauda</th>
<th>Balai</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekipavališka jau kompensuoja is gydymui</td>
<td>3 i</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapinė nauda</td>
<td>6 i</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientui, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiu</td>
<td>7 i</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientui, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu</td>
<td>8 i</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientui, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu</td>
<td>9 i</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientui, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu</td>
<td>10 i</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltamas papildomus teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.
**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergantuoju rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neigalumo sumažėjimas, darbingumo atkūrimas ir pan.
***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacija taikoma tam tikri sprendimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų aukštesnės, kurių tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

1. Išvada

Terapinė vertė - 11

Vargiatės veiklą medžiaga – nintedanibas – angiokinasės inhibitorių, derinnyje su docetakseliu skirtas lokalai progresavusiui, metastaziniui ar lokalai recidyviniu nesmulkialastingi plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas - adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti po pirmiečės chemoterapijos. Nintedanibas blokuoja kraujągydžių endotelo augimo faktoriaus receptorių, trombocitų augimo faktoriaus receptorų ir fibrinolastų augimo faktoriaus receptorių kinazęs aktyvumą. Remiantis pareiškėjo patiekiais klinikinio tyrimo duomenimis nintedanibos ir docetakselio derinys statistiškai patikimumo paaiškino, kaip išgyvenamumo be ligos progresijos ir bendrojo išgyvenamumo medianą nesmulkialastingi plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas - adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams.

Bendradarbiavimo su Europos vaistų agentūra
ir tarptautinių ryšių skyriaus vedėja,
laikinai vykdanti viršininko funkcijas

Jolanta Gulbinovič

______________________________

M. Kobzevaite, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvki.lt