

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
2017-04-24  
Nr. 9-9690 d.



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

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

2017-04-24 Nr. (198) AR-  
1300

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

**1. Bendroji informacija**

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

SUTENT (*Sunitinibas*). Farmacinė forma: kietosios kapsulės. Dozė 12,5 mg ir 50 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Virškinimo trakto stromos navikas (VTSN): Neoperuojamo ir (arba) metastazavusio virškinimo trakto stromos naviko (VTSN) gydymas suaugusiesiems, kuriems gydymas imatinibu buvo neveiksmingas dėl atsparumo ar netoleravimo.
- Metastazavęs inkstų ląstelių vėžys (MILV): Progresavusio arba metastazavusio inkstų ląstelių vėžio (MILV) gydymas suaugusiesiems.
- Kasos neuroendokrininiai navikai (kNEN): Neoperuojamų arba metastazavusių, gerai diferencijuotų kasos neuroendokrininių navikų (kNEN) gydymas suaugusiesiems, kurių liga progresuoja.

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

Kasos piktybinis navikas TLK-10-AM kodas C25

1.4. Siūlomi apribojimai

- pagal registruotas indikacijas.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas –L01XE04.

Veikimo mechanizmas

Sunitinibas slopina daugialypius tirozino kinazės receptorius (TKR), nuo kurių priklauso naviko augimas, neoangiogenezė ir vėžio metastazių progresavimas. Sunitinibas slopina iš trombocitų kilusio augimo faktoriaus receptorius (TKAFR alfa ir TKAFR beta), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorius (KEAFR 1, KEAFR 2 ir KEAFR 3), kamieninių ląstelių faktoriaus (KLF) receptorius, į Fms panašią tirozino kinazę 3 (FPT 3), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorius (KSF-1R) ir iš paraminio nervinio audinio ląstelių kilusio neurotrofinio faktoriaus receptorius (RET). Biocheminiais ir ląstelių tyrimais nustatyta, kad svarbiausiojo metabolito savybės panašios į sunitinibo.

Dozavimas

VTSN ir MILV atvejais rekomenduojama 4 savaites iš eilės per burną vartoti 50 mg SUTENT dozę vieną kartą per parą, tada daryti dviejų savaičių pertrauką (4/2 planas), kad susidarytų 6 savaičių ciklas.

## 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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. SAM 2016m. balandžio 1 d. įsakymu Nr. V-429 į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą (A sąrašas) kasos piktybinių navikų gydymui (TLK-10-AM kodas C25) yra įrašytas vaistinis preparatas AFINITOR (everolimuzas). Everolimuzas priskiriamas antinavikiniams vaistiniams preparatams, proteinkinazės inhibitoriams, ATC kodas L01XE10, tačiau inhibuoja kitą proteinkinazę - serino treonino kinazę (mTOR).

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Raymond E et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The New England Journal of Medicine, February 10, 2011, Vol. 364, No.6.*

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 tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Raymond et al., 2011	1	0		1		0	1	3

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Tai III fazės daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas sunitinibo saugumui ir efektyvumui įvertinti gydant neoperuojamu, gerai diferencijuotu kasos neuroendokrininiu naviku sergančius pacientus. Pacientai, kuriems pagal RECIST kriterijus, buvo patvirtintas ligos progresavimas per paskutinius 12 mėnesių ir kurių būklė pagal ECOG įvertinta 0 ar 1, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes (santykiu 1:1) ir davo arba 37,5 mg sunitinibo vieną kartą per parą be planuotos pertraukos (n = 86), arba placebo (n = 85).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be ligos progresavimo (PFS), apibūdintas laikotarpiu nuo randomizacijos iki pirmųjų progresijos požymių arba mirties dėl bet kokios priežasties. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas, objektyvaus atsako dažnis, laikas iki tumor atsako, atsako trukmė, saugumas ir gyvenimo kokybė.

Demografiniai duomenys sunitinibo ir placebo grupėse buvo panašūs, tačiau 49% sunitinibo grupės pacientų ir 52% placebo grupės pacientų buvo diagnozuoti nefunkcionuojantys navikai, ir 92% abiejų grupių pacientų buvo diagnozuotos metastazės kepenyse.

Tyrėjo įvertintas PFS vartojant sunitinibą buvo kliniškai reikšmingai didesnis nei vartojant placebo (1 lentelė).

1 lentelė. Efektyvumo rodikliai (pagal vaistinio preparato Sutent PCS)

Veiksmingumo parametrai	SUTENT (n = 86)	Placebas (n = 85)	SR (95 % PI)	P-reikšmė
Išgyvenimo laikotarpį, per kurį navikas neprogresavo (mediana, mėnesiai [95 % PI]), pagal tyrėjo įvertinimą	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0.418 (0.263, 0.662)	0.0001*
Išgyvenimo laikotarpį, per kurį navikas neprogresavo (mediana, mėnesiai [95 % PI]) pagal naviko atsako įvertinimą, remiantis RECIST paraiškos duomenimis, kurie gauti tyrėjui išmatavus naviką	12.6 (7.4, 16.9)	5.4 (3.5, 6.0)	0.401 (0.252, 0.640)	0.000066*
Išgyvenimo laikotarpį, per kurį navikas neprogresavo (mediana, mėnesiai [95 % PI]) pagal aklu būdu atliktą naviko įvertinimo nepriklausomą centrinę peržiūrą	12.6 (11.1, 20.6)	5.8 (3.8, 7.2)	0.315 (0.181, 0.546)	0.000015*
Bendras išgyvenimas (5 metų stebėjimas) (mediana, mėnesiai [95 % PI])	38.6 (25.6, 56.4)	29.1 (16.4, 36.8)	0.730 (0.504, 1.057)	0.0940*
Objektyvaus atsako dažnumas (% [95 % PI])	9.3 (3.2, 15.4)	0	ND	0.0066 <sup>b</sup>

PI = pasikliautamas intervalas, SR = santykinė rizika, ND = nėra duomenų.

\* Dvipusis nesluoksnuotasis logaritminio rango kriterijus.

<sup>b</sup> Tikslusis chi kvadrato kriterijus.

Vidutinė PFS trukmė sunitinibo grupėje buvo 11,4 mėnesio, palyginti su 5,5 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika: 0,42 [95 % PI 0,26 iki 0,66],  $p < 0,001$ ).

Tyrimas buvo baigtas pirma laiko, rekomendavus nepriklausomam Duomenų stebėjimo komitetui. Pagal pareiškėjo pateiktus duomenis, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo nepasiekta. Tačiau skelbiamoje vaistinio preparato PCS nurodyta, kad bendrasis išgyvenamumas po 5 metų stebėjimo statistiškai patikimai nesiskyrė.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Sunkiausios su sunitinibo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kartais mirtinos, buvo inkstų nepakankamumas, širdies nepakankamumas, plaučių embolija, virškinimo trakto perforacija ir kraujavimai (pvz., kraujavimas iš kvėpavimo takų, virškinimo trakto, naviko, šlapimo takų ir į smegenis). Dažniausios bet kurio sunkumo nepageidaujamos reakcijos (ILV, VTSN ir kNEN registracijos tyrimų duomenimis) buvo apetito sumažėjimas, skonio pojūčio sutrikimas, hipertenzija, nuovargis, virškinimo trakto sutrikimai (pvz.: viduriavimas, pykinimas, stomatitas, dispepsija ir vėmimas), odos spalvos pokyčiai bei delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas. Šie simptomai gali silpnėti tęsiant gydymą. Gydymo metu gali pasireikšti hipotirozė. Vieni iš dažniausių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą yra kraujo sutrikimai (pvz. neutropenija, trombocitopenija ir anemija). Mirtini reiškiniai, kurie galėjo būti susiję su sunitinibu, buvo šie: įvairių organų sistemų funkcijos nepakankamumas, diseminuota intravaskulinė koaguliacija, kraujavimas į pilvaplėvės ertmę, antinksčių nepakankamumas, pneumotoraksas, šokas ir staigi mirtis.

### 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 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 sukeliamas 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 – nenustatyta  
 Sunitinibas yra tirozinkinazės inhibitorius. Šiuo metu kasos neuroendokriniams navikams gydyti kompensuojamas vaistinis preparatas everolimuzas, veikiantis serino treonino kinazę (mTOR).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad sunitinibas yra efektyvesnis negu placebo, vertinant išgyvenamumą iki ligos progresijos. Bendrais išgyvenamumas skaitmeniškai buvo ilgesnis sunitinimo grupėje negu placebo grupėje, tačiau statistiškai patikimai nesiskyrė.

Kadangi pateikti duomenys yra gana seni (publikacija 2011 metų), taip pat nėra palyginamųjų duomenų su dabar kompensuojamu everolimuzu, sunitinibo palyginamojo efektyvumo įvertinti negalima.

Pareiškėjas turėtų pateikti duomenų apie lyginamąjį sunitinibo efektyvumą su everolimuzu ar kitais vaistais, vartojamais kasos neuroendokriniams navikams gydyti.

Viršininkas



Gintautas Barcys