

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**G A U T A**  
2017-04-25 mėn. d.  
Nr. 9-9768

PAŠTU NEBŪS SIUNČIAMA



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

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

2014-04-25 Nr. (118) BR-10/11  
[ 2016-12-16 Nr. (1.2.10.3-25) 10-10529  
2014-01-10 Nr. (1.2.10.3-25) 10-433

**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)*, kietosios kapsulės, 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)  
*virškinamojo trakto stromos navikai (TLK-10-AM kodas C15-C20)*

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 receptorių (TKR), nuo kurių priklauso naviko augimas, neoangiogenezė ir vėžio metastazių progresavimas. Sunitinibas slopina iš trombocitų kilusio augimo faktoriaus receptorių (TKAFR alfa ir TKAFR beta), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR 1, KEAFR 2 ir KEAFR 3), kamieninių ląstelių faktoriaus (KLF) receptorių, į Fms panašią tirozino kinazę 3 (FPT 3), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorių (KSF-1R) ir iš paraminio nervinio audinio ląstelių kilusio neurotrofinio faktoriaus receptorių (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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti	5 □

2.3. Sunitinibas slopina daugialypius tirozino kinazės receptorių (TKR), nuo kurių priklauso naviko augimas, neoangiogenezė ir vėžio metastazių progresavimas. Kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąraše (A sąrašas) skrandžio išplitusių pažeidimų gydymui (TLK-10-AM kodas C16.8) yra įrašytas vaistinis preparatas imatinibas. Imatinibas yra priskiriamas antinavikiniams vaistiniams preparatams, proteinkinazės inhibitoriams, ATC kodas L01XE01. Nors abiejų vaistinių preparatų ATC kodo ketvirtas lygmuo sutampa, tačiau jų taikiniai skiriasi. Todėl sunitinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu VTSN gydyti.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Demetri JD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-38.

2. Demetri GD et al. Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor following Imatinib Failure. Clin Cancer Res; 2012;18(11):3170-9.

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**		
Demetri, 2006	1			1			1	3
Demetri, 2012 (tęsinys)	1						1	2

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Pateikti vieno multicentrinio, randomizuoto, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo ir tęstinio tyrimo duomenys.

Į tyrimą įtraukta 312 pacientų: 207 sunitinibo grupėje ir 105 placebo grupėje. Pagrindinis įtraukimo kriterijus: histologiškai patvirtintas gastrointestinės stromos (GIST) navikas, progresavęs po gydymo imatinibu. Ligos progresija nustatyta pagal RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) ar PSO kriterijus. Pacientų būklė turėjo būti  $\leq 1$  pagal ECOG kriterijus. Visi pacientai gavo geriausią palaikomąjį gydymą ir buvo randomizuoti santykiu 2:1 vartoti sunitinibą (50 mg per dieną) ar placebo. Sunitinibo paros dozė galima buvo mažinti iki 37,5 mg ar 25 mg atsižvelgiant į toksiškumą. Randomizacija buvo stratifikuota pagal ankstesnę atsaką į gydymą imatinibu (ligos progresija per  $< 6$  mėn., ligos progresija per  $\geq 6$  mėn. ir imatinibo netoleravimas). Aklasis gydymo etapas tęsėsi iki ligos progresijos, tuomet buvo atskleista, koks gydymas gautas, ir placebo grupės pacientams buvo pasiūlyta vartoti sunitinibo. Sunitinibo gavusiems pacientams taip pat galėjo būti siūloma tęsti atvirą gydymą, jeigu tikėtasi kokios nors naudos.

Tyrimo aklumas anksti buvo nutrauktas, kai planuota tarpinė analizė parodė statistiškai patikimai ilgesnį laiką iki tumoro progresijos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki tumoro progresijos (progresija nustatyta pagal RECIST kriterijus ir verifikuota nepriklausomoje laboratorijoje) vertinant pagal ketinusiųjų gydymą populiaciją (ITT). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be progresijos, bendrasis išgyvenamumas, bendrosios patvirtinto objektyvaus atsako dažnis, laikas iki tumoro atsako, atsako trukmė.

Dvigubai aklų periodo duomenimis, laiko iki ligos progresijos ITT populiacijoje mediana sunitinibo grupėje buvo reikšmingai ilgesnė negu placebo grupėje (atitinkamai 27,3 savaitės ir 6,4 savaitės, HR 0.33, 95% PI 0.23-0.47,  $p < 0.0001$ ). Pacientų, kuriems pasiektas patvirtintas tumoro atsakas (visiškas ar dalinis pagal RECIST), dalis buvo statistiškai patikimai didesnė sunitinimo grupėje lyginant su placebo: 14 sunitinibo grupės pacientų (6,8%) buvo gautas dalinis atsakas, placebo grupėje – nė vienas.

Pacientų įtraukimas į tyrimą tęsėsi iki 2005 m., kai ITT populiacija sudarė 361 pacientas (243 sunitinibo grupėje ir 118 placebo grupėje). 84% placebo grupės pacientų (99) perėjo į sunitinibo grupę tyrimo metu. Viso tyrimo vidurinis laikas iki progresijos (aklos ir atviros dalies, įskaitant 99 perėjusius pacientus) buvo 28,6 savaitės,

Tarpinės analizės metu nustatyta, kad 29 (14%) ir 27 (26%) pacientų, atitinkamai sunitinibo ir placebo grupėse, mirė, tačiau bendrojo išgyvenamumo mediana nė vienoje grupėje nebuvo pasiekta.

Galutinės analizės metu, neatsižvelgiant į placebo vartojusių pacientų perėjimą į sunitinibo grupę, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 72,7 savaitės sunitinibo grupėje ir 64,9 savaitės placebo grupėje (HR 0,876 95% PI 0,679-1,129; p=0.306). nustatyta bendrojo išgyvenamumo mediana statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė. Pritaikius RPSFT (*rank-preserving structural failure time*) metodą ir Cox regresinę analizę, kai atsižvelgiama į pacientų perėjimą į kitą grupę, bendrojo išgyvenamumo mediana sunitinibo grupėje buvo 72,7 savaitės, placebo grupėje – 39,0 savaitės (HR 0,505 95% PI 0,262 – 1,134; p=0.306; p reikšmė neskaičiuota ir nekeista, nes Cox modelio P reikšmė neatspindi netikrumo, gauto su gydymo-efekto parametru; todėl naudotas P, gautas įprastinės analizės būdu).

Endpoint	Median (95% CI)		HR (95% CI)	P
	Sunitinib (n = 243)	Placebo (n = 110)		
TTP, wk	26.6 (16.0–32.1)	6.4 (4.4–10.0)	0.339 (0.244–0.472)	<0.001
PFS, wk	22.9 (10.9–28.0)	6.0 (4.4–9.7)	0.347 (0.253–0.475)	<0.001
Best overall response, n (%)				
Partial response	16 (7)	0		
Stable disease	128 (53)	50 (42)		
Progressive disease	45 (19)	44 (37)		
Missing/unevaluable	54 (22)	24 (20)		
Overall ORR, % (range)	7 (4–11)	0	7 (3–10) <sup>a</sup>	0.004
OS, wk				
Conventional methods	72.7 (61.3–83.0)	64.9 (46.7–96.0)	0.876 (0.679–1.129)	0.306
RPSFT method	72.7 (61.3–83.0)	39.0 (28.0–54.1)	0.505 (0.262–1.134) <sup>b</sup>	0.306 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Difference between overall ORRs in sunitinib and placebo arms, % (95% CI of difference).  
<sup>b</sup>Empirical 95% CI was obtained using 100,000 bootstrap samples.  
<sup>c</sup>The RPSFT method does not alter the P value obtained using the conventional ITT method.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujamų reiškinių stebėta 83% sunitinibą gavusių pacientų ir 59% placebo vartojusių pacientų, o sunkių atitinkamai 20% ir 5%. 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 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	3 □

kompensuojamam gydymui	
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 checked="" type="checkbox"/> # (-1)
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"/>

# sunitinibu gydytiems pacientams pasireiškė daugiau nepageidaujamų poveikių, iš jų ir sunkių (20% palyginti su 5%), todėl atimamas vienas balas (-1).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Sunitinibas yra tirozinkinazės inhibitorius. Šiuo metu virškinimo trakto stromos navikams gydyti kompensuojamas imatinibas. Nors abiejų vaistinių preparatų ATC kodo ketvirtas lygmuo sutampa, tačiau jų taikiniai skiriasi. Todėl sunitinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu VTSN gydyti.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad sunitinibas yra efektyvesnis negu placebo gydant pacientus, kuriems buvo histologiškai patvirtintas virškinimo trakto stromos navikas, progresavęs po gydymo imatinibu, vertinant išgyvenamumą be ligos progresijos (atitinkamai mediana buvo 27,3 savaitės ir 6,4 savaitės), ir bendrąjį išgyvenamumą (atitinkamai mediana buvo 72,7 savaitės ir 39,0 savaitės). Tačiau sunitinibo grupės pacientai patyrė daugiau nepageidaujamų reakcijų negu placebo grupės pacientai, iš jų ir sunkių (atitinkamai 20% ir 5%).

Viršinininkas



Gintautas Barcys