

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**C A U T A**  
2015-10-30 mėn.  
Nr. 9-24925

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



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

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos 2015-10-29 Nr. (118)PR-  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai 1 Nr. 366

**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

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

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Vargatef derinyje su docetakseliu skirtas lokaliai progresavusiu, metastaziniu ar lokaliai recidyviniu nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas - adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti po pirmosios chemoterapijos.

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

Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys. C34.

1.4. Siūlomi apribojimai

Derinyje su docetakseliu skirtas lokaliai progresavusiu, metastaziniu ar lokaliai recidyviniu nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas - adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti po pirmosios chemoterapijos

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,  
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE31.

### Veikimo mechanizmas

Nintedanibas yra trilypis angiokinazės inhibitorius, kuris blokuoja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR 1-3), trombocitų augimo faktoriaus receptorių (TAFR  $\alpha$  ir  $\beta$ ) ir fibroblastų augimo faktoriaus receptorių (FAFR 1-3) kinazės aktyvumą. Nintedanibas konkurenciniu būdu prisijungia prie šių receptorių adozintrifosfato (ATF) prisijungimo vietos ir užblokuoja ląstelės viduje signalų perdavimą, kuris yra būtinas endotelio ir perivaskulinių ląstelių (pericitų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių) proliferacijai ir išlikimui. Be to nuslopina Fms panaši tirozin-11-proteinkinazė (Flt)-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 įprastinio 21 dienos gydymo docetakseliu ciklo metu. Negalima viršyti maksimalios rekomenduojamos 400 mg paros dozės. Nutraukus gydymą docetakseliu, pacientai gydymą nintedanibu gali tęsti tol, kol nustatoma klinikinė nauda arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

#### 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. Nintedanibas yra tirozinkinazės inhibitorius, skirtas antraeiliam nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymui derinys su docetakseliu. Nintedanibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu antraeiliam nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymui.

#### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *LUME-Lung 1 (2014). Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 143–55.*

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?*	Baltų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. LUME	1	1		1			1	4

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateikti dvi randomizuotų dvigubai aklų klinikinių tyrimų publikacijos.

- LUME:

Randomizuotas 3 fazės dvigubai aklas placebu kontroliuojamas tyrimas, lyginantis docetakselio+nintedanibo (D+N) ir docetakselio+placebo (D+P) efektyvumą ir saugumą pacientams, su IIIb/IV stadijos recidyviniu bet kurios histologijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSPV), kuriems jau buvo taikyta pirmos eilės chemoterapija. Atrinkti pacientai ne jaunesni nei 18 m., kuriems pirmos eilės chemoterapija buvo nesėkminga ar pasireškė recidyvas; įvertinti 0 ar 1 pagal *ECOG* (Rytų kooperatinės onkologijos grupės) skalę ir turintys bent vieną pažeidimą, vertinant pagal RECIST (Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus, 1.0 versija). Pacientai randomizuoti į 2 grupes: D+N (n=655) ir D+P (n=659). Pacientams skirta 75mg/m<sup>2</sup> (kūno paviršiaus ploto) docetakselio doze intraveniškai nuo pirmos tyrimo dienos; 200 mg nintedanibo ar placebo tabletės, vartojamos 2 kartus per dieną 2-ą ir 21-ą ciklo dieną kas 3 sav. Iki ligos progresijos ar nepriimtino toksiškumo pasireiškimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be progresijos (progression free survival- PFS). Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (overall survival- OS).

Pirminės analizės metu, išgyvenamumas 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). Atlikus aposteriorinę analizę pacientų su adenokarcinomos histologija subgrupėje, kuri sudarė apie pusę visų tiriamųjų, išgyvenamumo 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 pogrūpi, bendro išgyvenamumo 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 išgyvenamumo 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 1,05; p= 0,2720).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- LUME:

Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymas buvo nutrauktas 22,7 % pacientams D+N ir 21,7 % pacientams D+P grupėje. Nepageidaujamos hematologinės reakcijos buvo pagrindinė priežastis docetakselio dozes mažinimui. Nintedanibo dozė dažniausiai buvo mažinama dėl nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų ir kepenų fermentų padidėjimo. Kepenų fermentų padidėjimas buvo grįžtamas. Hipertenzijos, kraujavimo ir kraujavimo iš virškinamojo trakto dažnis buvo panašus abiejose tiriamųjų grupėse.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

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

\*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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 1. Išvada

Terapinė vertė - 11

Vargatef veiklioji medžiaga – nintedanibas – angiokinazės inhibitorius, derinyje su docetakseliu skirtas lokaliai progresavusiu, metastaziniu ar lokaliai recidyviniu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas - adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti po pirmaeilės chemoterapijos.

Nintedanibas blokuoja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių, trombocitų augimo faktoriaus receptorių ir fibroblastų augimo faktoriaus receptorių kinazės aktyvumą.

Remiantis pareiškėjo pateiktais klinikinio tyrimo duomenimis nintedanibo ir docetakselio derinys statistiškai patikimai pailgino išgyvenamumą be ligos progresijos ir bendrojo išgyvenamumo medianą nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas - adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams.

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

Jolanta Gulbinovič