

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB "Bayer"

2019-04-04

Nr. (128)27-  
381

el.paštas: solveiga.kurtinaityte@bayer.com

Kopija:

į 2018-12-12

Nr. (10.3.2.1-  
25)10-8715

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

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

**I. Bendroji informacija**

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

**NEXAVAR (sorafenibas), plėvele dengtos tabletės, 200 mg.**

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

**Kepenų ląstelių karcinoma**

Kepenų ląstelių karcinomos gydymas

**Inkštų ląstelių karcinoma**

Progresavusios inkštų ląstelių karcinomos gydymas pacientams, kuriems buvo neveiksmingas arba netinka gydymas, kurio pagrindas yra interferonas alfa arba interleukinas-2.

**Diferencijuota skydliaukės karcinoma**

Progresuojančios, vietiškai pažengusios arba metastazavusios, diferencijuotos (papilinės/folikulinės/Hürthle ląstelių) skydliaukės karcinomos, atsparios radioaktyviajam jodui, gydymas

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

**100** Atkurtai  
Lietuvai

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

Skydliaukės vėžys (C73).

## 1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūlomi.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas - L01XE05.

Veikimo mechanizmas

Sorafenibas yra daugelio kinazių inhibitorius, mažinantis naviko ląstelių proliferaciją in vitro. Pelėms, kurių užkrūčio liauka pašalinta, preparatas slopina daugelio įsodintų heterogeninių žmogaus navikų augimą ir kartu mažina naviko angiogenezę. Sorafenibas slopina taikinių, esančių naviko ląstelėse (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT ir FLT-3) ir jo kraujagyslėse (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 ir PDGFR-β), aktyvumą. RAF kinazės yra serino/treonino kinazės, o c-KIT, FLT-3, VEGFR-3 ir PDGFR-β kinazės yra receptorių tirozinkinazės

Dozavimas

Suaugusiems žmonėms rekomenduojama vartoti po 400 mg sorafenibo (dvi 200 mg tabletės) 2 kartus per parą (atitinka 800 mg paros dozę). Reikia gydyti tol, kol poveikis yra palankus arba iki 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. Skydliaukės vėžio gydymui taip pat kompensuojama oktreetido ir lanreotido.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

3

*DECISION (2014). Brose MS et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 319–328.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai akklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>DECISION (2014)</i>	1	0		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

#### *DECISION (2014)*

Sorafenibo efektyvumas ir saugumas pacientams, sergantiems progresuojančia, vietiškai pažengusia arba metastazavusia, diferencijuota papiline ar folikuline skydliaukės karcinoma, atsparia radioaktyviajam jodui, buvo tirtas dvigubai aklo placebo kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo metu. Diferencijuota skydliaukės karcinoma, atspari radioaktyviam jodui (RAJ), buvo apibrėžiama kaip pakitimas, kuris neabsorbuoja jodo atliekant radioaktyvaus jodo skenavimą arba skiriant kumuliacinio radioaktyvaus jodo  $\geq 22,2$  GBq, arba kuris progresavo po gydymo RAJ per 16 mėnesių nuo įtraukimo į tyrimą arba po dviejų gydymo RAJ kursų, taikytų su 16 mėnesių pertrauka.

417 tiriamųjų santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes: sorafenibo (400 mg 2 kartus per dieną; n=207) ir placebo (n=210). Placebo grupės pacientai, kurių liga progresavo galėjo pereiti į atvirą sorafenibo grupę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (ang. *progression free survival*; PFS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (ang. *overall survival*, OS); naviko atsako dažnis ir atsako trukmė

Pradinės pacientų charakteristikos abejose grupėse buvo subalansuotos. Metastazių plaučiuose turėjo 86 % pacientų, limfmazgiuose – 51 % ir kauluose – 27 % pacientų. Prieš įtraukimą į tyrimą bendrojo skirto radioaktyviojo jodo aktyvumo mediana buvo maždaug 14,8 GBq. Dauguma pacientų sirgo papiline karcinoma (56,8 %), kitiems nustatyta folikulinė (25,4 %) ir silpnai diferencijuota karcinoma (9,6 %).

Rezultatai: PFS mediana sorafenibo ir placebo grupėse atitinkamai buvo 10,8 mėn. ir 5,8 mėn. placebo grupėje (HR = 0,587; 95 % PI: 0,454, 0,758; 3 vienpusė p-vertė < 0,0001). Sorafenibo poveikis PFS nesiskyrė nepriklausomai nuo geografinio regiono, vyresnio ar jaunesnio nei 60 metų amžiaus, lyties, histologinio potipio ir kaulų metastazių buvimo ar nebuvimo. Sorafenibo vartojusių

4

pacientų gydymo trukmės mediana dvigubai koduotu laikotarpiu buvo 46 savaitės (0,3-135), placebo vartojusių pacientų – 28 savaitės (1,7–132).

Bendrojo išgyvenamumo rezultatai abejose grupėse nesiskyrė, (HR, 0·80; 95%CI, 0·54–1·19;P=0·14). Pirminės analizės metu bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. Iš viso 150 (71,4 %) placebo grupės pacientų perėjo į atvirą sorafenibo grupę po ligos progresavimo. Bendrojo atsako dažnis sorafenibo ir placebo grupėse atitinkamai buvo 12,2% (n=24/196) ir 0,5% (n=1/201). Visiško atsako pagal RECIST kriterijus nenustatyta. Sorafenibu gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė dalinis atsakas, atsako trukmės mediana buvo 309 paros (95 % PI: 226,505 paros).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vidutinė gydymo sorafenibu trukmė buvo 10,6 mėn. (0,07-31,1), gydymo placebo trukmė buvo 6,5 mėn. (0,4-30,4). Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 204 (98,6 %) pacientams sorafenibo grupėje ir 183 (87,6 %) pacientams placebo grupėje. Daugiausia nepageidaujamų reakcijų buvo 1-2 laipsnio. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos sorafenibo grupėje buvo delnų-pėdų reakcija, viduriavimas, alopecija, bėrimas, nuovargis, svorio netekimas ir kraujospūdžio padidėjimas. Sorafenibo grupėje TSH kiekio serume padidėjimas >0,5 mIU/l pasireiškė 33,3 % (n=69/207), hipokalemija pasireiškė 18,8 % (n=39/207).

Dozavimo pertraukimas, dozės mažinimas ar nutraukimas dėl nepageidaujamų reakcijų sorafenibo grupėje pasireiškė atitinkamai 66,22 % (n=137/207), 64,3% (n=133/207), ir 18,8% (n=39/207) pacientų. Dozavimo pertraukimas, dozės mažinimas ar nutraukimas dėl nepageidaujamų reakcijų placebo grupėje pasireiškė atitinkamai 25,8% (n=54/209), 9,1% (n=19/209), ir 3,8% (n=8/209) pacientų. Dažniausia dozavimo pertraukimo, dozės mažinimo ar nutraukimo priežastis sorafenibo grupėje buvo delnų-pėdų reakcija, atitinkamai 26,6% (n=55/207), 33,8% (n=70/207), and 5,3% (n=11/207).

Rimtos nepageidaujamos reakcijos sorafenibo ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė 77 (37,2%) ir 55 (26,3%) pacientams. Dažniausios rimtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios  $\geq 2\%$  pacientų sorafenibo grupėje buvo antriniai navikai (4,3% [n=9/207]), dispnėja (3,4% [n=7/207]), ir pleuros infiltracija (2,9% [n=6/207]); placebo grupėje šios reakcijos atitinkamai pasireiškė 1,9% [n=4/209], 2,9% [n=6/209], ir 1,9% [n=4/209] pacientų.

### 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, pogrūpiui***	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 pogrūpis – 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.).

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>The pCODR Expert Review Committee (pERC) does not recommend funding sorafenib (Nexavar) in patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer progressing after treatment with radioactive iodine. The Committee made this recommendation because they were unable to conclude that there was a net clinical benefit with sorafenib compared to placebo in this population. pERC, however, recognized the clear unmet need for treatment in this setting. While a statistically significant improvement in progression-free survival was observed, pERC expressed concerns with the decline in quality of life, the rates of high grade toxicity, and uncertainty in overall survival benefit of sorafenib versus placebo. pERC acknowledged that sorafenib aligned with patient values since it provided patients with a choice in treatment. The Committee also concluded that sorafenib was not cost-effective.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_sorafenib_nexavar_dtc_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_sorafenib_nexavar_dtc_fn_rec.pdf</a></p>
SMC (Škotija)	<p>sorafenib (Nexavar®) is accepted for use within NHS Scotland. The evidence is from an ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study, DECISION, that recruited adult patients with RAI-refractory locally advanced or metastatic DTC (papillary, follicular, Hurthle cell) and in poorly differentiated tumours, that had progressed within the previous 14 months. There are no other treatment options specifically for patients with progressive, locally advanced or metastatic RAI-refractory DTC. The European Medicines Agency designated sorafenib as an orphan medicine. In addition, sorafenib meets SMC ultra-orphan and end-of-life criteria. Clinical experts consulted by SMC considered there was unmet need in this therapeutic area as there are currently no therapeutic options available.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2324/sorafenib_nexavar_final_june_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2324/sorafenib_nexavar_final_june_2015_for_website.pdf</a></p>
HAS (Prancūzija)	<p>Given the increase in progression-free survival but lack of demonstrated impact on overall survival, the safety profile and deterioration in quality of life, the selection of patients in whom systemic treatment with NEXAVAR is justified must be based</p>

	<p>on various criteria, including maximum size of metastases (1-2 cm), symptoms associated with the disease and rate of progression.</p> <p>NEXAVAR is a therapeutic option in the treatment of locally advanced, inoperable or metastatic, differentiated thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine, in patients selected on the basis of various criteria including maximum size of metastases (1-2 cm), symptoms associated with the disease and rate of progression.</p> <p>NEXAVAR provides minor clinical added value (CAV IV), in terms of efficacy, in the treatment of progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/nexavar_summary_ct14166.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/nexavar_summary_ct14166.pdf</a></p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Lenvatinib and sorafenib (tyrosine kinase inhibitors) are the only treatment options for progressive, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer after surgery and radioactive iodine. For people who cannot have lenvatinib or sorafenib, best supportive care is the only option.</p> <p>Clinical trial evidence shows that lenvatinib and sorafenib are both effective in delaying disease progression, but there is a higher response rate (that is, more tumours shrink) with lenvatinib and it may delay progression for longer. Clinical expert advice is that this response is associated with an improvement in symptoms, which is valued by patients. Lenvatinib and sorafenib also increase the length of time people live, but it is uncertain by how long.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/resources/lenvatinib-and-sorafenib-for-treating-differentiated-thyroid-cancer-after-radioactive-iodine-pdf-82606902620101">https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/resources/lenvatinib-and-sorafenib-for-treating-differentiated-thyroid-cancer-after-radioactive-iodine-pdf-82606902620101</a></p>
iQwig (Vokietija)	<p>Vertinimo šiai indikacijai nėra.</p> <p><a href="https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=sorafenib&amp;date_from=&amp;date_to=">https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=sorafenib&amp;date_from=&amp;date_to=</a></p>

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Sorafenibas yra daugelio kinazių inhibitorius, skirtas progresuojančios, vietiškai pažengusios arba metastazavusios, diferencijuotos (papilinės/folikulinės/Hürthle ląstelių) skydliaukės karcinomos, atsparios radioaktyviajam jodui, gydymui.

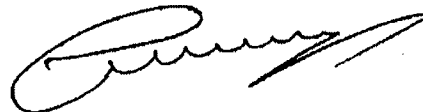
Vertinimui pateiktame dvigubai aklame placebo kontroliuojamame III fazės klinikiniame tyrime DECISION sorafenibas buvo lygintas su placebo, Remiantis minėto tyrimo duomenimis išgyvenamumo be ligos progresijos mediana sorafenibo grupėje buvo statistiškai patikimai ilgesnė nei placebo grupėje, tačiau bendrojo išgyvenamumo rezultatai abejose grupėse nesiskyrė. Pirminės analizės metu bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. Bendrojo atsako dažnis sorafenibo grupėje buvo 11,7 % didesnis nei placebo grupėje, tačiau visiško atsako pagal RECIST kriterijus nenustatyta.

Sorafenibas yra nauja veikioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu skirtas progresuojančios, vietiškai pažengusios arba metastazavusios, diferencijuotos skydliaukės karcinomos, atsparios

7

radioaktyviajam jodui, gydymui, kai vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami ir suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys