

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**FRUZAQLA 1 mg kietosios kapsulės
FRUZAQLA 5 mg kietosios kapsulės**

(Frukvintinibas)

Paraiškos numeris STV 205

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Arvydas Mockus, UAB „Takeda“
1.2	Registracijos data (EVA)	2024 m. birželio 20 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (-os)	FRUZAQLA monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu storosios (gaubtinės) ir tiesiosios žarnos vėžiu (angl. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC), kurie anksčiau buvo gydyti esamais standartiniais gydymo būdais, įskaitant chemoterapiją fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano

	Kodas pagal TLK-10 AM	pagrindu, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius (angl. <i>anti VEGF</i>) ir epidermio augimo faktoriaus receptorių inhibitorius (angl. <i>anti-EGFR</i>), ir kurių liga progresavo gydant trifluridinu-tipiracilu arba regorafenibu arba kurie netoleruoja bet kurio iš pastarųjų gydymo būdų. TLK-10 AM kodas - C18–C20.
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.8	Klinikinių tyrimų tipas	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas
1.9	Ekonominės analizės rūšis	<input type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Kita: _____

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Vertinimas atliekamas.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Vertinimas atliekamas.	

Nacionalinis farmakoeconomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Greitoji peržiūra atlikta 2024-09-16, vertinimas atliekamas.
---	--	--

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Storosios (gaubtinės) ir tiesiosios žarnos vėžys (angl. *colorectal cancer, CRC*) yra trečias dažniausias vėžinis susirgimas pasaulyje, sudarantis apie 10 proc. visų diagnozuojamų navikų, bei mirčių dėl onkologinių susirgimų dalį.

Ši agresyvi vėžio forma dažnai diagnozuojama vėlyvose stadijose, kai chirurginis gydymas yra neįmanomas: diagnozės metu, nuo 19 iki 31 proc. atvejų, liga jau būna metastazavusi (angl. *metastatic colorectal cancer, mCRC*). Kasmet dėl CRC miršta daugiau nei 900 000 žmonių visame pasaulyje, prognozuojama, kad ilgainiui sergamumas CRC pasaulyje didės ir 2035 m. sieks iki 2-5 mln. daugiau naujų atvejų.

Remiantis Nacionalinio vėžio instituto duomenimis, 2012 m. Lietuvoje buvo diagnozuoti 1 679 nauji storosios žarnos piktybinių navikų atvejai (952 gaubtinės žarnos ir 727 tiesiosios žarnos). 2012 m. nuo storosios žarnos piktybinių navikų mirė 927 asmenys (516 nuo gaubtinės žarnos piktybinio naviko ir 411 nuo tiesiosios žarnos piktybinio naviko). Sergamumo ir mirštamumo rodikliai skirtinguose Lietuvos regionuose netolygūs, tačiau stebima tolygiai didėjanti sergamumo tendencija.

Šiuo metu Lietuvoje plačiausiai rekomenduojami pirmos eilės (1L) ir antros eilės (2L) mCRC gydymo būdai apima fluoropirimidino, oksaliplatinos ir (arba) irinotekano chemoterapiją, kuri gali būti derinama su tikslinėmis anti-VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) ir anti-EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) terapijomis. Kiti tiksliniai gydymo būdai, anti-PD-1 / PD-L1 (angl. *programmed death-1 / programmed death-ligand 1*) terapija pacientams, sergantiems dMMR / MSI (angl. *deficient mismatch repair / microsatellite instability*) navikais, BRAF (angl. *b-raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*) kinazės inhibitorių terapiją 2L arba 3L + pacientams, turintiems BRAF mutacijų, anti-HER2 (angl. *human epidermal growth factor receptor-2*) vaistiniai preparatai 2L arba 3L + pacientams, sergantiems HER2+ CRC, ir tropomiozinkinazės inhibitoriai 2L pacientams, su NTRK+ (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*) CRC.

Palyginamasis gydymas, geriausias palaikomasis gydymas (angl. *best supportive care*) laikomas atitinkančiu Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių patvirtintų Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 116–119 punktus.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis frukvintinibo efektyvumas vertinamas remiantis paraiškoje pateikto daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto, atsitiktinių imčių FRESCO-2 klinikinio tiesioginio palyginimo tyrimo metu. FRESCO-2 tai 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame frukvintinibo derinio su geriausiu palaikomuoju gydymu, BSC, klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti su gydymu BSC ir placebo deriniu, gydant suaugusius pacientus, sergančius mCRC, kurie anksčiau gydyti standartiniais registruotais vaistiniais preparatais, įskaitant fluoropirimidino, oksaliplatinos ir

irinotekano chemoterapiją; anti-VEGF biologinę terapiją; gydymą anti-EGFR preparatu, kai rastas laukinio tipo RAS, ir kuriems liga progresavo arba pacientai netoleravo gydymo trifluridinu / tipiracilu ir (arba) regorafenibu.

FRESCO-2 (NCT04322539) tyrimo populiacija- 691 suaugę pacientai, sergantys mCRC, anksčiau gydyti standartiniais registruotais vaistinėmis preparatais, įskaitant fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano chemoterapiją; anti-VEGF biologinę terapiją; gydymą anti-EGFR preparatu, kai rastas laukinio tipo RAS, ir kuriems liga progresavo arba pacientai netoleravo gydymo trifluridinu / tipiracilu ir (arba) regorafenibu.

Tyrimo pacientų populiacija atitinka egzistuojančią Lietuvos pacientų populiaciją, kuriai gydymas gali būti skiriamas pagal numatomas frukvintinibo skyrimo indikacijas ir siūlomas skyrimo sąlygas.

Tyrimė iš anksto numatyta 1 tarpinė analizė ir 1 galutinė analizė. Buvo taikyta numatyta hierarchinė analizė, griežtai kontroliuojant I tipo klaidų lygį ($\leq 0,05$), vertinant BI ir IBLP. Atliekant tarpinę analizę, nepriklausomas duomenų stebėsenos komitetas rekomendavo tęsti tyrimą, nes nebuvo peržengta iš anksto nustatyta RS riba. IA metu neprireikė nutraukti tyrimo dėl neefektyvumo, nes stratifikuoto testo vienpusė p reikšmė buvo mažesnė nei 0,772 (atitinkanti stebimą RS $< 1,133$). Galutinė analizė buvo atlikta, kai ITT populiacijoje buvo užfiksuota bent 480 BI įvykių. Atlikus galutinę analizę, pateikti atnaujinti duomenys. Galutinėje analizėje duomenų brandumas 90 proc., BI duomenys laikomi subrendusiais (490 iš 691 dalyvių).

Pirminė vertinamoji baigtis, bendras išgyvenamumas (BI) – laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos. Galutinė BI analizė parodė, kad vidutinis BI buvo atitinkamai 7,4 mėnesio (95 proc. PI 6,7–8,2) frukvintinibo grupėje, palyginti su 4,8 mėnesio (95 proc. PI 4,0–5,8) placebo grupėje (absoliutus skirtumas – 2,6 mėnesio; HR 0,66, 95 proc. PI 0,55–0,80; $p < 0,0001$).

Pogrūpių analizės metu, pacientams, sergantiems RAS mutavusiu mCRC, gydymas frukvintinibu lėmė statistiškai reikšmingą išgyvenamumo pranašumą, palyginti su placebo grupe. Frukvintinibo grupėje vidutinė bendra išgyvenimo trukmė buvo 7,7 mėnesio, o placebo grupėje - 4,4 mėnesio (RS 0,68, 95 proc. CI: 0,53–0,86). Pacientams, kurie anksčiau vartojo VEGF inhibitorius, gydymas frukvintinibu taip pat buvo pranašesnis, nei placebo: 7,4 mėnesio (frukvintinibas) ir 4,6 mėnesio (placebo) (RS 0,68, 95 proc. CI: 0,56–0,82). Tačiau, pacientų, anksčiau negavusių gydymo VEGFR inhibitoriais pogrūpyje, BI rezultatai buvo ženkliai pranašesni frukvintinibo grupėje, BI frukvintinibo grupėje mediana 10 mėn., tuo tarpu placebo grupėje 3,5 mėn., tačiau pažymėtina, kad ši imtis yra nedidelė, viso 25 pacientai.

Antrinė vertinamosios baigtys, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP arba PFS, *angl. progression free survival*), apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių sudarymo datos iki pirmojo radiologiniu tyrimu patvirtinto ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau; visiškas ir dalinis atsakas; atsako trukmė; ligos valdymo dažnis; pacientų praneštos baigtys (vertinami naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną).

Bendroje populiacijoje gydymas IBLP trukmė buvo 3,7 mėnesio (95 proc. PI 3,5–3,8) frukvintinibo grupėje, palyginti su 1,8 mėnesio (1,8–1,9) placebo grupėje (absoliutus skirtumas – 1,9 mėnesio; RS 0,32, 95 proc. PI 0,27–0,39; $p < 0,0001$).

Vertinant iš anksto numatytus pogrūpius, geresni IBLP rodikliai iš anksto numatytuose pogrūpiuose išliko tolygiai geresni frukvintinibo + BSC grupėje, lyginant su placebo + BSC grupe. Ženklus IBLP pranašumas stebimas pacientų, anksčiau negavusių gydymo VEGFR inhibitoriais

pogrupyje, IBLP frukvintinibo grupėje mediana 5,9 mėn., tuo tarpu placebo grupėje 1,6 mėn., tačiau pažymėtina, kad ši imtis yra nedidelė, viso 25 pacientai.

Vertinant nepageidaujamus reiškinius, gydymas frukvintinibu + BSC, lyginant su placebo + BCS, neparodė statistiškai reikšmingai blogesnių ar geresnių gyvenimo kokybės, skausmo ar nuovargio rodiklių, vertinant pacientų praneštas baigtis. NP atitiko PCS saugumo duomenis, FRESCO-2 esant registraciniam tyrimui.

Apibendrinant, detalus klinikinis vertinimas, parodė, kad frukvintibas, skiriamas kombinacijoje su geriausiu palaikomuoju gydymu, skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu storosios (gaubtinės) ir tiesiosios žarnos vėžiu (angl. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), kurie anksčiau buvo gydyti esamais standartiniais gydymo būdais, įskaitant chemoterapiją fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano pagrindu, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius (angl. *anti VEGF*) ir epidermio augimo faktoriaus receptorių inhibitorius (angl. *anti-EGFR*), ir kurių liga progresavo gydant trifluridinu-tipiracilu arba regorafenibu arba kurie netoleruoja bet kurio iš pastarųjų gydymo būdų, pasižymėjo kliniškai geresniais rezultatais. BI buvo vidutiniškai 2,6 mėnesio ilgesnis frukvintinibo + BSC grupėje (PI medianos intervalas 6,7-8,2), palyginus su placebo + BSC grupe (PI intervalas 0,55-0,80), šis skirtumas laikomas statistiškai reikšmingu. Mirties rizika, taikant gydymą frukvintinibu + BSC yra mažesnė 34 proc., lyginant su gydymu placebo + BSC. gydymas frukvintinibu + BSC 68 proc. statistiškai reikšmingai sumažino IBPL įvykių tikimybę (ligos progresijos ir mirties dėl bet kokios priežasties tikimybę), lyginant su gydymu placebo + BSC.

Remiantis šiais duomenimis, frukvintinibo palyginamasis veiksmingumas yra įvertintas, kaip didesnis, o klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjami pacientai, sergantys mCRC, kurie buvo gydyti fluoropirimidinu, oksaliplatinu, chemoterapija irinotekano pagrindu, anti-VEGF biologinė terapija ir, jei nustatyta laukinio tipo RAS, anti-EGFR terapija, taip pat anksčiau gavo gydymą regorafenibu ir/arba trifluoridinu/tipiracilu. Pacientų populiacija analizėje atitinka FRESCO-2 klinikinio tyrimo populiaciją. Palyginamasis gydymas analizėje yra BSC – geriausia prieinama priežiūra, o intervenciją sudarė terapija fruzaquintinibu.

Analizėje taikomas modeliavimas - padalintos kohotos išgyvenamumo modelis su 1 sav. ciklo trukme. Nagrinėjama viso gyvenimo laiko perspektyva. Modeliavimas grįstas tiesioginio palyginimo brandžiais įrodymais iš FRESCO-2 klinikinio tyrimo. Atsižvelgiant į tai, jog analizė grįsta brandžiais tiesioginio palyginimo įrodymais, vertinant BI ir IBLP naudojami KM duomenys, kurie toliau ekstrapolijuojami, taikant parametrines išgyvenamumo kreives. Poveikis sveikatai vertinamas taikant FRESCO -2 tyrimo EQ-5D-5L duomenis, konvertuotus į 3L.

Pareiškėjas analizėje taikė dozės intensyvumo prielaidą. Vis dėlto, Tarnybai nėra aišku, koks būtų Lietuvos pacientų dozės intensyvumas, todėl pagrindinio atvejo analizėje taikomas 100 proc. dozės intensyvumas visoms terapijoms.

Analizėje nėra pilnai pagrįstas ASPP poreikis, todėl Tarnyba negali pilnai įvertinti ar ASPP poreikis atitinka Lietuvos praktiką. Vis dėlto, atsižvelgiant į ASPP poreikio įtaką analizės rezultatui, laikoma, jog analizės rezultatą galima interpretuoti.

Pareiškėjas analizėje negrindė sekančių eilių terapijų pasirinkimo. Vis dėlto, atsižvelgiant į sekančių terapijų kaštų įtaką analizės rezultatui, laikoma, jog analizės rezultatą galima interpretuoti.

Vertinant analizės rezultatą, nustatyta, *****

 *****.

Ekonominės analizės rezultatas

Kaštai			
	<i>Fruzaqintinib</i>	<i>BSC</i>	<i>Skirtumas</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	****	****	****
Nepageidajamų reiškinių valdymo kaštai	****	****	****
Vaistų vartojimo kaštai	****	****	****
Ligos valdymo kaštai	****	****	****
Terminalinės priežiūros kaštai	****	****	****
Viso:	****	****	****
Papildomi gyvenimo metai (LY)			
Fruzaqintinib	****		****
BSC	****		
Kokybiški gyvenimo metai (QALY)			
Fruzaqintinib	****		****
BSC	****		
Rezultatai			
ICER už LY			****
ICER už QALY			****
Referencinė kaštų naudingumo vertė			****

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
 Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
 Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Palyginamasis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
	<input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS
	<input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo <17 ³ .1><17 ³ .2><17 ³ .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30¹.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus naują ar atnaujintą PGS, kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.3 papunkčiuose numatytas sąlygas.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Frukvintinibo monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu storosios (gaubtinės) ir tiesiosios žarnos vėžiu (angl. metastatic colorectal cancer, mCRC), kurie anksčiau buvo gydyti esamais standartiniais gydymo būdais, įskaitant chemoterapiją fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano pagrindu, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius (angl. anti VEGF) ir epidermio augimo faktoriaus receptorių inhibitorius (angl. anti-EGFR), ir kurių liga progresavo gydant trifluridinu-tipiracilu arba regorafenibu arba kurie netoleruoja bet kurio iš pastarųjų gydymo būdų.

TLK-10 AM kodas - C18–C20.

Skirimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skirimo sąlygos nepriimtinos.

Siūloma skirimo sąlygų formuluotė:

*****.