

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai

2020-03-12 Nr. 123.1) LR-
603

Kopija:
UAB „Servier Pharma“
arnas.aganauskas@servier.com

Į 2019 12 31 Nr. 1

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

LONSURF (Trifluridinas/Tipiracilas) 15 mg/6,14 mg arba 20 mg/8,19 mg, plėvele dengtos tabletės

Dozavimas: Rekomenduojama pradinė Lonsurf dozė suaugusiesiems yra 35 mg/m² dozė, kurią reikia vartoti per burną, geriant du kartus per parą nuo pirmos iki 5-os ir nuo 8-os iki 12-os kiekvieno 28 dienų ciklo paros tol, kol stebimas naudingas poveikis (iki ligos progreso) arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Klinikiniame tyrime TAGS Lonsurf skyrimo trukmės mediana buvo 6,7sav.

Dozė yra apskaičiuojama, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP). Negalima vartoti didesnės kaip 80 mg dozės. Dozė leidžiama sumažinti ne daugiau kaip 3 lygiais iki mažiausios 20 mg/m² dozės du kartus per parą. Jeigu dozė buvo sumažinta, vėliau jos didinti negalima. Pasireiškus hematologiniam ir (arba) nehematologiniam toksiniam poveikiui, pacientai turi laikytis dozavimo pertraukimo, atnaujinimo ir sumažinimo kriterijų, kurie pateikti preparatų charakteristikų santraukoje. Prieš pradėdant gydymą ir kai reikia įvertinti toksinį poveikį, bet ne rečiau kaip prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Gydymo pradėti negalima, jeigu absoliutus neutrofilų kiekis yra $< 1,5 \times 10^9 /l$, trombocitų kiekis yra $< 75 \times 10^9 /l$ arba pacientui dar neišnyko 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio kliniškai reikšmingas ankstesnio gydymo sukeltas nehematologinis toksinis poveikis.

Veikimo mechanizmas: Lonsurf sudėtyje yra priešnavikinio vaisto trifluridino, kuris yra timidino pagrindu sukurtas nukleozidų analogas, ir tipiracilo hidroklorido, kuris yra timidino fosforilazės (TFazės) inhibitorius, moliniu santykiu 1:0,5 (masių santykis 1:0,471). Į vėžio ląsteles patekęs trifluridinas yra fosforilinamas veikiant timidino kinazei ir dėl tolimesnio metabolizmo ląstelėje susidaro dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) substratas, kuris įterpiamas tiesiai į DNR, todėl sutrinka DNR funkcija ir slopinama ląstelės proliferacija. Vis dėlto, veikiant TFazėms, išgertas trifluridinas yra greitai suardomas ir greitai metabolizuojamas pirmojo prasiskverbimo metu, todėl vaistinio preparato sudėtyje yra TFazės inhibitoriaus tipiracilo hidroklorido. Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, trifluridino ir tipiracilo hidroklorido derinys parodė priešnavikinį aktyvumą prieš 5-fluorouracilui (5-FU) jautrias ir atsparias gaubtinės ir tiesiosios

žarnos vėžio ląstelių linijas. Citotoksinis trifluridino ir tipiracilo hidroklorido derinio poveikis keliuose žmogaus navikų audinių mėginiuose labai koreliavo su į DNR įterptu trifluridino kiekiu, o tai rodo, kad tai yra pagrindinis vaistinio preparato veikimo mechanizmas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos:

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu (GTV), kuriems anksčiau buvo taikyta prieinama chemoterapija, kurios pagrindą sudaro fluoropirimidinas, oksaliplatina ir irinotekanas, ir vaistiniai preparatai prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) bei vaistiniai preparatai prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) arba buvo nuspręsta, kad jiems toks gydymas netikslingas.

Skrandžio vėžys

Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai.

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

Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai. TLK-10-AM C16

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotą indikaciją

Šiuo metu kompensuojami vaistiniai preparatai: nėra

3. Terapinės naudos vertinimas

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

TAGS. *Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1437–48.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
TAGS	1		0	1	1		1	4

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- **TAGS**

TAGS tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 3 fazės klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas buvo palyginti trifluridino/tipiracilo ir optimalios palaikomosios terapijos (toliau OPT) efektyvumą ir saugumą su placebo ir OPT gydant pacientus, kuriems diagnozuotas metastazavęs skrandžio vėžys.

Įtraukimo kriterijai:

1. Histologiškai patvirtinta nerezektabili, metastazavusi skrandžio adenokarcinoma (įskaitant ir gastroezofaginės jungties adenokarcinoma) apibrėžta pagal 2010m. 7-tą AJCC klasifikaciją.
2. Praeityje buvo skirtos bent dvi gydymo eilės (buvo skirtas bent vienas gydymo eilės ciklas) progresavusiai ligai. Paskutinė gydymo eilė buvo netoleruojama (pasireiškė toksiškumas lėmęs gydymo nutraukimą) arba tiriamasis buvo refrakteriškas gydymui ja:
 - a. *Taikytos gydymo eilės turėjo būti sudarytos iš flouropirimidinių, platinos preparatų, taip pat taksanų ir/arba gydymo irinotekanu pagrindu. Tiriamieji, kurie turėjo HER2+ auglius, esant galimybei turėjo gauti anti-HER2+ gydymą.*
 - b. *Pacientams vaizdiniais tyrimais nustatytas ligos progresas skiriant paskutinės eilės gydymą arba praėjus ne daugiau nei trims mėnesiams nuo jo pabaigos*
 - c. *Pacientams, kuriems buvo skirtas pooperacinis adjuvantinis gydymas chemoterapija arba chemospindulinis gydymas, ir kuriems liga atsinaujino skiriant adjuvantinį gydymą arba per 6 mėn. nuo šio gydymo pabaigos, buvo laikoma, kad skirtas adjuvantinis gydymas yra progresavusios ligos gydymas.*
3. Turėjo išmatuojamą arba neišmatuojamą ligą pagal RECIST 1.1 kriterijus
4. 18 metų ir vyresni (20 metų ir vyresni Japonai)
5. ECOG įvertis 0 arba 1 randomizacijos metu
6. Pakankama vidaus organų funkcija, kuri buvo apibrėžta:
 - d. *Absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1.500/mm^3$*
 - e. *Trombocitų skaičius $\geq 100.000/mm^3$*
 - f. *Hemoglobino kiekis $\geq 9,0 g/dL$*
 - g. *AST ir ALT $\leq 3,0$ virš viršutinės normos ribos; esant kepenų funkcijos sutrikimui dėl metastazių kepenyse AST ir ALT ≤ 5 virš viršutinės normos ribos*
 - h. *Bendras bilirubino kiekis serume $\leq 1,5$ virš viršutinės normos ribos (Išskyrus pirmo laipsnio hiperbilirubinemiją dėl Žilbero sindromo)*
 - i. *Serumo kreatininas $\leq 1,5 mg/dL$*

Neįtraukimo kriterijai:

1. Sirgo sunkia liga ir/arba buvo sunkioje medicininėje būklėje įtrauktoje arba neįtrauktoje į šį sąrašą:
 - a. *Aktyvūs gretutiniai piktybiniai susirgimai, kurie buvo laikyti išgydytais (laikas be ligos 5 metai ir daugiau arba carcinoma in situ)*
 - b. *Nustatytos metastazės smegenyse arba leptomeninginės metastazės*
 - c. *Aktyvi infekcija*
 - d. *Žarnų nepraeinamumas, plaučių fibrozė, inkstų ir/arba kepenų f-jos arba nepakankamumas, cerebrovaskulinė liga*
 - e. *Nekontroliuojamas diabetas*
 - f. *Miokardo infarktas per pastaruosius 12 mėn. prieš randomizaciją, sunki/nestabili krūtinės angina, simptominis stazinis širdies nepakankamumas pagal NYHA įvertintas kaip III arba IV klasės.*
 - g. *Kraujavimas iš virškinamojo trakto (trečio laipsnio arba sunkesnis) per pastarąsias dvi*

savaite prieš randomizaciją.

- h. *Diagnozuota ŽIV, lėtiniai arba ūminiai hepatitai B arba C*
 - i. *Pacientai sergantys autoimuninėmis ligomis arba po organų transplantacijos vartojantys imunosupresinę terapiją*
2. Pacientai, kuriems:
- a. *Atlikta didelės apimties operaciją per pastarąsias 4 savaites*
 - b. *Skirtas priešvėžinis gydymas per pastarąsias 3 savaites*
 - c. *Išplėstinė spindulinė terapija per pastarąsias 4 savaites arba ribota spindulinė terapija per pastarąsias 2 savaites*
 - d. *Bet koks tiriamas vaistas/prietaisas skirtas per pastarąsias 4 savaites*
3. Neišnykęs 2 laipsnio arba didesnis toksiškumas vertinant pagal CTCAE (išskyrus anemiją, alopeciją, odos pigmentaciją, platinos preparatų sukeltą nefrotoksiškumą)

Komentaras

Lietuvoje skrandžio adenokarcinomos gydymas kompensuojamas visais chemoterapijos preparatais, kuriais buvo gydyti į TAGS klinikinį tyrimą įtraukti pacientai (taksanai, fluoropirimidiniai, platinos preparatai) išskyrus irinotekaną. Irinotekanas buvo skirtas 54proc. pacientų patekusių į tiriamąją grupę ir 58proc. pacientų patekusių į placebo grupę. Kiti šiame punkte paminėti chemopreparatai pacientams prieš randomizaciją buvo skiriami dažniau. Placebo grupėje prieš randomizaciją taksanai buvo skirti 87proc. pacientų, o platinos preparatai ir fluoropirimidiniai 100proc. pacientų. Tiriamojame grupėje prieš randomizaciją taksanai buvo skirti 92proc. pacientų, fluoropirimidiniai >99proc., o platinos preparatai 100proc. pacientų.

Įtraukti į tyrimą pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 2:1. Pirmajai grupei buvo skirtas trifluridinas/tipiracilas ir OPT (tiriamoji grupė), o antrajai grupei placebo ir OPT (kontrolinė grupė). Pacientai buvo randomizuoti dinaminės alokacijos metodu naudojant IXRS (angl. interactive-voice web-response system). Randomizacija buvo stratifikuota remiantis regionu (Japonija; likęs pasaulis), ECOG skalės rezultatu (0; 1), buvus gydymas ramucirumabu (taip; ne). Pacientų gydymas buvo suskirstytas 28 d. ciklais. 1-5 bei 8-12 ciklo dienas pacientams buvo skiriamas trifluridinas/tipiracilas 35 mg/m² du kartus dienoje kartu su OPT arba placebo du kartus dienoje su OPT. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progreso arba netoleruojamo toksiškumo arba paciento pasitraukimo iš klinikinio tyrimo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). BI apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties

Antrinės vertinamosios baigtys: Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP), Objektyvus atsakas (apibrėžtas kaip visiškas atsakas arba dalinis atsakas pasiektas pagal RECIST 1.1, vertinti pacientai tik su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), ligos kontrolė (apibrėžta kaip visiškas atsakas, dalinis atsakas arba stabili liga pasiekta pagal RECIST 1.1, vertinti tik pacientai su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), Laikas iki kol būklė pagal ECOG pablogės iki 2 balų arba daugiau.

Rezultatai:

Į klinikinį tyrimą įtraukti 507 pacientai. 337 (gydymą gavo 335 pacientai) pacientai pateko į tiriamąją grupę, o 170 (gydymą gavo 168 pacientai) į kontrolinę grupę. Pagrindinė gydymo nutraukimo priežastis abejose grupėse buvo ligos progresas (246 atvejai tiriamojame ir 145 atvejai kontrolinėje grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis: BI buvo vertintas įvykus 384 mirtims abejose tyrimų grupėse (244 (72proc.) pacientai mirė tiriamojame grupėje ir 140 (82proc.) pacientų mirė kontrolinėje grupėje). Mirties rizika buvo statistiškai reikšmingai mažesnė tiriamojame grupėje nei kontrolinėje grupėje,

HR 0,69, 95proc. PI 0,56–0,85, vienpusė $p=0,0003$. Bendrojo išgyvenamumo mediana tiriamojoje grupėje 5,7 mėn. (95proc. PI: 4,8-6,2), kontrolinėje grupėje 3,6 mėn. (95proc. PI 3,1-4,1).

Antrinės vertinamosios baigtys: Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje grupėje, HR 0,57, 95proc. PI 0,47–0,70, dvipusė $p<0,0001$. IBLP mediana tiriamojoje grupėje buvo 2,0 mėn. (95proc. PI 1,9-2,3), o kontrolinėje 1,8 mėn. (95proc. PI 1,7-1,9).

Objektyvus atsakas (apibrėžtas kaip visiškas atsakas arba dalinis atsakas pasiektas pagal RECIST 1.1, vertinti pacientai tik su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), buvo užfiksuotas 13 pacientų tiriamojoje grupėje (4proc.) ir 3 (2proc.) pacientams kontrolinėje grupėje, skirtumas statistiškai nereikšmingas. Ligos kontrolė (apibrėžta kaip visiškas atsakas, dalinis atsakas arba stabili liga pasiekta pagal RECIST 1.1, vertinti tik pacientai su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), buvo pasiekta 128 (44proc.) pacientui tiriamojoje grupėje, ir 21 (14proc.), pacientui kontrolinėje grupėje, skirtumas statistiškai reikšmingas, $p<0,0001$. Laikas iki kol būklė pagal ECOG pablogės iki 2 balų arba daugiau buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis tiriamojoje grupėje 4,3 mėn. (95proc. PI 3,7–4,7), nei kontrolinėje grupėje 2,3 mėn. (95proc. PI 2,0-2,8), HR 0,69 (95proc. PI 0,56-0,85), $p=0,00053$. Gyvenimo kokybė buvo įvertinta remiantis EORTC QLQ-C30 klausimynu ir jo skrandžio vėžiui skirtu moduliu QLQ-STO22. Remiantis minimu klausimynu, buvo vertintas laikas iki gyvenimo kokybės pablogėjimo ≥ 5 balais. Tiriamojoje grupėje laiko mediana iki ≥ 5 balais pablogėjusios būklės buvo 2,6 mėn. (95proc. PI 2,3-3,3), o kontrolinėje grupėje 2,3 mėn. (95 proc. PI 1,4-nepasiekta), skirtumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė $p=0,235$ (Gyvenimo kokybės duomenys iš EPAR, pareiškėjo paraiškoje nepateikti).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bent vienas nepageidaujamas reiškinys (NR) buvo užfiksuotas 326 (97 proc.) pacientams tiriamojoje grupėje ir 157 (97 proc.) pacientų kontrolinėje grupėje. Trečio laipsnio arba intensyvesni NR buvo užfiksuoti 267 (80 proc.) pacientų tiriamojoje grupėje ir 97 (58 proc.) pacientų kontrolinėje grupėje. Po faktinio vaisto suvartojimo atsiradę NR (angl. Treatment emergent adverse events, toliau – TEAE) buvo užfiksuoti 326 (97,3 proc.) pacientams tiriamojoje grupėje ir 157 (93,5 proc.) pacientams kontrolinėje grupėje. Dažniausi TEAE tiriamojoje grupėje buvo: anemija (44,5 proc.), neutropenija 38,5proc., pykinimas 37 proc., apetito sumažėjimas 34,3 proc., nuovargis 26,6 proc. Kontrolinėje grupėje dažniausi TEAE buvo: Pykinimas 31,5 proc., sumažėjęs apetitas 31 proc., nuovargis 20,8 proc., astenija 23,8 proc, vėmimas 20,2 proc. (plačiau žr. lentelę 1).

Lentelė 1. Dažniausi (≥ 10 proc.) TEAE

	Trifluridinas/tipiracilas pacientų sk. =335		Placebas pacientų sk. = 168	
	Pacientai patyrę TEAE (proc.)	Pacientai patyrę TEAE ≥ 3 laipsnio	Pacientai patyrę TEAE (proc.)	Pacientai patyrę TEAE ≥ 3 laipsnio
Visi TEAE	97.3	79.7	93.5	57.7
Anemija	44.5	18.8	19	7.7
Neutropenija	38.5	23.3	3.6	
Pykinimas	37	3	31.5	3
Sumažėjęs apetitas	34.3	8.7	31	6.5
Nuovargis	26.6	6.9	20.8	6
Vėmimas	24.8	3.6	20.2	1.8

Viduriavimas	22.7	2.7	14.3	1.8
Astenija	19.4	4.8	23.8	6.5
Leukopenija	17	6.9	1.8	0
Pilvo skausmas	16.4	4.2	18.5	8.9
Sumažėjęs neutrofilų kiekis	15.2	11.3	0.6	0
Vidurių užkietėjimas	13.4	1.2	14.9	2.4

Pacientams tiriamojame grupėje dažniau pasireiškė ≥ 3 laipsnio anemija (18,8 proc.), nei kontrolinėje grupėje (7,7 proc.). Gydant tokio laipsnio anemiją dažnai reikalinga eritrocitų masės transfuzija, nes Hgb būna mažiau nei 80g/l. Tiriamojame grupėje dažniau pasireiškė ir kiti su kaulų čiulpu supresija susiję ≥ 3 laipsnio TEAE pvz. leukopenija, neutropenija. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai, kurie tyrėjo vertinimu buvo susiję su tiriamu vaistu arba placebo (angl. Treatment related serious adverse events) pasireiškė 11,6 proc. pacientų tiriamojame grupėje (dažniausi pancitopenija 2,1 proc., anemija ir viduriavimas po 1,8 proc.) ir 3,6 proc. kontrolinėje grupėje (dažniausias anemija 1,2proc., joks kitas šios klasės nepageidaujamas reiškinys neperžengė 1 proc. ribos).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 ■

Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □
--	------

4. Išvada

Lonsurf (Trifluridinas/Tipiracilas) tai onkologinis vaistinis preparatas pasižymintis citotoksiniu poveikiu. Pareiškėjas siūlo Lonsurf kompensuoti šiai indikacijai (kuri sutampa su registruota indikacija): *Lonsurf skirtas gydyti monoterapija saugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai.*

Terapinei vertei nustatyti pareiškėjas pateikė vieną randomizuotą 3 fazės klinikinį tyrimą TAGS. TAGS klinikiame tyrime Lonsurf ir optimalų palaikomąjį gydymą (toliau OPT, tiriamoji grupė) gavę tiriamieji pasiekė 2,1 mėn. ilgesnę BI medianą nei pacientai gavę tik OPT (kontrolinė grupė). Lonsurf ir OPT gavusių pacientų BI mediana buvo 5,7 mėn., o OPT gavusių pacientų BI mediana buvo 3,6 mėn. Laikas iki kliniškai reikšmingo gyvenimo kokybės pablogėjimo TAGS klinikiame tyrime tarp dviejų pacientų grupių nesiskyrė, tačiau pacientams Lonsurf ir OPT grupėje lėčiau progresavo būklė vertinant pagal ECOG skalę. Lonsurf ir OPT grupėje buvusiems pacientams laikas iki kol būklė pagal ECOG pablogės iki 2 balų arba daugiau buvo ilgesnis ir siekė 4,3 mėn., tuo tarpu OPT grupėje buvusiems pacientams toks būklės pablogėjimas pasireiškė per 2,3 mėn. Pacientams, kuriems buvo skirtas Lonsurf dažniau pasireiškė mielosupresiniai nepageidaujami reiškiniai (neutropenija, leukopenija, anemija), taip pat sunkios nepageidaujamos reakcijos.

Atsižvelgiant į tai, kad vaistinis preparatas pacientams prailgino BI, tačiau tik 2,1 mėnesio, traktuojama, kad vaistinio preparato Lonsurf terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. *superiority*), vertinant pagal pagrindinę tiesioginę vertinamąją baigtį, prieš palyginamąjį gydymą ir vertinama **11 balų**

Terapinė vertė balais 11

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>pERC conditionally recommends to reimburse trifluridine-tipiracil (Lonsurf) in combination with irinotecan and either a taxane or irinotecan and if appropriate, with HER2/neutargeted therapy in eligible patients. Eligible patients include those with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance grade 0-1 and no prior progression.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10197TrifluridineTipiracil.pdf</p>
<p>SMC (Škotija) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>vertinimas neatliktas</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=lonsurf</p>
<p>HAS (Prancūzija) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>Vertinimas neatliktas:</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/c_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=lonsurf&tmpParam=typesf%3Dtechnologies%2Fgenerated.AVISMedica</p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>Vertinimas vyksta:</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10456</p>
<p>TLV (Švedija) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>Vertinimas neatliktas:</p> <p>https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=lonsurf&submitButton=S%C3%B6k</p>
<p>iQwig (Vokietija) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>Vertinimas neatliktas:</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p>

Viršininke pavaduotojas,
Laikinai vykdantis viršininke funkcijas



Žydrūnas Martinėnas