



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-09-08

Nr. (MS)R-2876

I 2017-03-08

Nr.(1.2.10.3-  
25)10-2076

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*), 15mg+6,14mg / 20mg+8,19mg plėvele dengtos tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

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

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

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinoma (C18-C20).

1.4. Siūlomi apribojimai

Suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu po chemoterapijos fluoropirimidino, oksaliplatinos ir irinotekano pagrindu ir gydymo vaistais prieš KEAF ir prieš EAFR (arba buvo nuspręsta, kad jiems toks gydymas netikslingas).

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė - priešnavikiniai vaistiniai preparatai, antimetabolitai. ATC kodas – L01BC59.

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 rūgštis (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.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė *Lonsurf* dozė suaugusiesiems yra 35 mg/m<sup>2</sup> 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 arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Dozė yra apskaičiuojama, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP). Negalima vartoti didesnės kaip 80 mg dozės.

## 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 patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

## 2.3.

Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui yra kompensuojama standartinė chemoterapija, taip pat centralizuotai perkama bevacizumabo ir cetuksimabo. *Lonsurf* yra priskiriamas pirimidino analogams, kaip ir jau kompensuojamas fluorouracilas (tas pats ATC

ketvirtas lygmuo), tačiau Lonsurf sudėtyje esantis trifluridino ir tipiracilo derinys pasižymi nauju veikimo mechanizmu.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *RECOURSE. Mayer RJ et al. Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015 May 14;372(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1414325. PubMed PMID: 25970050. [26]*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
RECOURSE	1			1			1	3

\*Tinkamas tyrimas vertinamas 1 balu, o netinkamas – 0 balais.  
\*\*Netinkamas tyrimas vertinamas 0 balais.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### RECOURSE

Šio randomizuoti dvigubai aklo III fazės klinikinio tyrimo metu buvo lygintas Lonsurf ir placebo efektyvumas ir saugumas skiriant ne jaunesniems nei 18 metų amžiaus anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu.

Pacientai prieš tyrimą turėjo būti gydyti bent dviem standartinės chemoterapijos kursais. Anksčiau taikytų metastazavusios ligos gydymo būdų mediana buvo 3. Prieš tyrimą pacientai turėjo būti gydyti fluoropirimidinu, oksaliplatina, irinotekanu, bevacizumabu, o pacientai su KRAS mutacija – cetuksimabu ir panitumumabu (žr. lentelė nr. 1). Tiriamųjų funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) buvo nuo 0 iki 1. ECOG 0 statusą Lonsurf ir placebo grupėse atitinkamai turėjo 301 (56%) ir 147 (55%) pacientų, ECOG 1 statusas Lonsurf ir placebo grupėse buvo nustatytas atitinkamai 233 (44%) ir 119 (45%) pacientų. Pacientų, turėjusių KRAS mutaciją Lonsurf ir placebo grupėse atitinkamai buvo 272 (51%) ir 135 (51%). Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 63 metai, 61 % buvo vyriškos lyties. Pagrindinė ligos pažeista vieta buvo gaubtinė žarna (62 % atvejų) arba tiesioji žarna (38 %).

Ankstenė chemoterapija		
	Lonsurf Skaičius (%)	Placebo Skaičius (%)
Fluoropirimidinas	534 (100)	266 (100)
Irinotekanas	534 (100)	266 (100)
Oksaliplatina	534 (100)	266 (100)
Bevacizumabas	534 (100)	265 (>99)
Anti-EGFR antikūnai	278 (52)	144 (54)

Regorafenibas	91 (17)	53 (20)
<b>Refrakteriškumas fluoropirimidinui</b>		
Bet kurio ankstesnio gydymo metu	524 (98)	265 (>99)
Paskutinio gydymo metu	497 (93)	240 (90)
Paskutinio gydymo prieš dalyvaujaunt tyrime metu	311 (58)	144 (54)
<b>Ankstesnės chemoterapijos kursu skaičius</b>		
2	95 (18)	45 (17)
3	119 (22)	54 (20)
≥4	320 (60)	167 (63)

Lentelė nr. 1

800 pacientų santykiu 2:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: Lonsurf (n=534) arba placebo (n=266). Visiems pacientams taip pat buvo skiriamas geriausias palaikomasis gydymas, tačiau negalėjo būti skiriama kitų priešnavikinių vaistų ar antineoplastinės chemoterapijos preparatų, hormoninės terapijos ar imunoterapijos. Pacientai negalėjo pereiti iš vienos grupės iki kitą iki pirminės rezultatų analizės. Lonsurf dozė buvo apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą, skiriant pradinę 35 mg/m<sup>2</sup> dozę. Tiriamasis vaistinis preparatas buvo vartotas per burną 2 kartus per parą po pusryčių ir vakarienes 5 dienas per savaitę ir 2 dienas ilsintis be gydymo, taip gydyta 2 sav., po kurių buvo daroma 14 dienų pertrauka be gydymo ir tokie ciklai kartojami kas 4 sav. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo pagal RECIST kriterijus, klinikinio ligos progresavimo, sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo arba paciento apsisprendimo nebedalyvauti tyrime. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (eng. *overall survival*, OS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenimas ligai neprogresuojant (eng. *progression free survival*, PFS), bendrojo atsako dažnis (eng. *response rate*, RR).

Lonsurf grupės pacientai tiriamojo vaistinio preparato vartojo 12,7 ± 12 savaitių, placebo grupėje 6,8 ± 6,1 savaitių. OS mediana Lonsurf ir placebo grupėse buvo atitinkamai 7,1 mėn. vs 5,3 mėn., rizikos santykis (eng. *hazard ratio*, HR) 0,68 (95% PI 0,58 iki 0,81), p<0,001. Vienerių metų išgyvenamumo dažnis Lonsurf ir placebo grupėse atitinkamai buvo 27% IR 18%. Bendrojo išgyvenamumo prailgėjimo tendencija buvo stebėta visuose Lonsurf pogrupiuose (įskaitant pagal rasę, geografinį regioną, amžių (< 65; ≥ 65), lytį, funkcinę būklę pagal ECOG, KRAS būklę, laikotarpį po pirmosios metastazės diagnozavimo, vietų, kuriose yra metastazių, skaičių ir pirminę naviko lokalizaciją). PFS Lonsurf ir placebo grupėse atitinkamai buvo 2 mėn. (95% PI 1,9 iki 2,1 mėn.) vs 1,7 mėn. (95% PI 1,7 iki 1,8 mėn.). Progresijos rizikos santykis buvo 0,48 (95% PI 0,41 iki 0,57; p<0,001). Vidutinis laikas iki būklės pablogėjimo vertinamo pagal ECOG skalę Lonsurf ir placebo grupėse buvo atitinkamai 5,7 mėn. ir 4 mėn. (HR 0,66; 95% PI 0,56 iki 0,78; p<0,001). Visiškas, dalinis atsakas arba stabili liga Lonsurf grupėje pasireiškė dažniau nei placebo, atitinkamai 44% ir 16%, p<0,0001.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

#### RECOURSE

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos Lonsurf ir placebo grupėse buvo pykinimas (48% ir 24%), vėmimas (28% ir 14%), sumažėjęs apetitas (39% ir 29%), nuovargis (35% ir 23%). Lonsurf grupės pacientai dažniau patyrė ≥ 3 laipsnio pykinimą (2% ir 1%), ≥ 3 laipsnio vėmimą (2% ir <1%) ir ≥ 3 laipsnio viduriavimą (3% ir <1%). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Lonsurf

vartojimu, buvo hematologinės: neutropenija (38%), leukopenija (21%). Gydomą dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo nutraukė 4% pacientų Lonsurf grupėje ir 2% pacientų vartojusių placebo.  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė Lonsurf grupėje nei placebo, atitinkamai 69% ir 52%. Lonsurf grupėje  $\geq 3$  laipsnio neutropenija pasireiškė 38% pacientų, 4% pacientų pasireiškė febrilinė neutropenija, 9% pacientų buvo skirta granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus. Placebo grupėje  $\geq 3$  laipsnio neutropenija nepasireiškė nei vienam pacientui.  $\geq 3$  laipsnio anemija Lonsurf grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje, atitinkamai 18% ir 3%, bei Lonsurf grupėje buvo dažnesnė sunkaus laipsnio trombocitopenija (5% ir  $<1\%$ ). Poveikis gyvenimo kokybei nebuvo tirtas.

Lonsurf sudėtyje yra laktozės, todėl negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### 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 type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	7 <input checked="" 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, 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"/>

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

### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11

Lonsurf yra priešnavikinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trifluridino - timidino pagrindu sukurto nukleozidų analogo - ir tipiracilo hidroklorido, kuris yra timidino fosforilazės inhibitorius. Lonsurf skirtas gydyti 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 receptorius (EAFR) arba buvo nuspręsta, kad jiems toks gydymas netikslingas.

Remiantis III fazės randomizuotu dvigubai aklu kinikiniu tyrimu RECURSE, Lonsurf vartojamas kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) statistiškai patikimai prailgino bendrojo (OS) išgyvenamumo medianą 1,8 mėn. palyginus su placebo + GPP anksčiau gydytiems suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Po vienerių metų Lonsurf grupėje buvo 9% didesnis išgyvenusiųjų pacientų dažnis. Išgyvenamumo be ligos progresijos (PFS) mediana Lonsurf grupėje buvo 0,3 mėn. ilgesnė nei placebo grupėje. Vidutinis laikas iki būklės pablogėjimo vertinamo pagal ECOG skalę Lonsurf grupėje buvo 1,7 mėn. ilgesnis.

Viršininkas



Gintautas Barcys

