



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

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

Nr.

Kopija: UAB „Servier pharma“
el.p. arnas.aganauskas@servier.com

Į

Nr.

REKOMENDACIJA

*Trifluridinas/tipiracilas, 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos
tabletės ir 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės (Lonsurf)*

UAB „Servier Pharma“

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Sveikatos technologijų vertinimo skyrius išnagrinėjo viršuje paminėto vaistinio preparato duomenis ir pateikia rekomendaciją Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai.

Indikacija

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.

Dozavimas

Trifluridina/tipiracilą gali skirti gydytojas, turintis priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimo patirties.

Rekomenduojama pradinė Lonsurf dozė suaugusiems 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 6,7 sav. Dozė yra apskaičiuojama, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP). Negalima vartoti didesnės kaip 80 mg dozės. Dozę 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 × 10⁹ /l, trombocitų kiekis yra < 75 × 10⁹ /l arba pacientui dar neišnyko 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio kliniškai reikšmingas ankstesnio gydymo sukeltas nehematologinis toksinis poveikis.

Vaistinio preparato prieinamumas

Duomenys, kada pradėtas tiekti Lietuvos rinkai, nepateikti.

Registracijos data: 2016 m. balandžio 25 d.

Informacija apie būklę

Skrandžio vėžys (TLK-10-AM kodas C16) – tai skrandžio kūno arba skrandžio ir stemplės susijungimo vietos (gastroezofaginės jungties) audiniuose susiformavęs piktybinis navikas. Apie 90% skrandžio vėžio atvejų yra adenokarcinomos. [1] Skrandžio vėžio išplitimas ir stadija nustatomi remiantis TNM klasifikacija. Pagal *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)* stadijavimo sistemą, metastazavęs skrandžio vėžys yra IV stadijos. [1,2] Higienos instituto sveikatos statistinių duomenų portalo duomenimis, per 2014-2018 metus Lietuvoje per metus skrandžio vėžiu vidutiniškai susirgdavo 802 asmenys, iš jų apie 44% buvo moterys ir apie 56% vyrai. Per tą laikotarpį vidutiniškai per metus buvo 656 mirtys, 40% mirusių buvo moterys, 60% mirusių buvo vyrai. [5,6] Daugumai pacientų skrandžio vėžys diagnozuojamas jau metastazavęs, kai chirurginis gydymas jau nėra tinkamas pasirinkimas, ir tik nedidelei daliai pacientų gali būti atliekama operacija paliatyviniais tikslais. Išplitęs ir/ar metastazavęs skrandžio vėžys išlieka tarp didžiausių mirtinumą turinčių solidinių navikų, 5 metų išgyvenamumas pacientams su IV stadijos skrandžio vėžiu yra < 5%. [7,8] Tokie pacientai yra gydomi chemoterapija. Metastazavusio skrandžio vėžio terapijos tikslas yra pailginti išgyvenamumą, sumažinti simptomus ir pagerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. [9] Pirmos eilės gydymui dažniausias terapinis pasirinkimas yra chemoterapija dupletu, dažniausiai platinos preparatų ir fluoropirimidino deriniu. Pacientams, galintiems toleruoti gydymą chemoterapija trijų preparatų deriniu, stebima nauda pridėjus antraciklinus ar taksanus prie platinos ir fluoropirimidino derinio [1,2,7]. Esant išreikštiems HER2 receptoriams, rekomenduojama pridėti trastuzumabą. [1,2,8] Daugeliui pacientų liga po pirmos eilės chemoterapijos progresuoja, tačiau tolesnės terapijos galimybės yra ribotos, nėra nustatyto vieno standartinio rekomenduojamo gydymo. Gydymo pasirinkimas priklauso nuo naudotos pirmos eilės terapijos, paciento fizinės būklės bei naudos ir rizikos pacientui įvertinimo. ESMO rekomenduoja 2 eilės chemoterapijai taksanus (docetakselis, paklitakselis), irinotekaną, o taip pat ramucirumabą monoterapija arba derinyje su paklitakseliu pacientams, kurių fizinė būklė yra 0-1 [1]. Tačiau dažnai terapines galimybes riboja bloga fizinė būklė po pirmos eilės chemoterapijos.

Trečios eilės chemoterapijai ilgą laiką nebuvo jokio patvirtinto gydymo, nebuvo įrodytas nei vienos terapijos efektyvumas trečiai eilei. ESMO rekomendacijose buvo nurodyta, kad antros eilės terapiniai režimai gali būti vartojami ir gydymui trečia eile, bet nėra jokių efektyvumo įrodymų, gydymą skiriant po antros eilės terapijos. [1,10,11].

Lietuvoje nėra patvirtintų skrandžio vėžio gydymo rekomendacijų. Pagal į kompensuojamųjų vaistų sąrašus įrašytus vaistus bei remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis, pacientams gali būti skiriamas gydymas platinos preparatų ir fluoropirimidino deriniu, kartu gali būti skiriamas docetakselis, arba docetakselis skiriamas monoterapija. Esant išreikštiems HER2 receptoriams, skiriamas trastuzumabas (išlaidos apmokamos centralizuotai). Ramucirumabas skiriamas derinant su paklitakseliu suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs (išplitęs) skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po pirminės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniaisiais preparatais (išlaidos apmokamos centralizuotai).

Pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai šiuo metu skiriamas geriausias palaikomasis gydymas, jokio standartinio gydymo nėra. Kompensuojamųjų vaistinių preparatų taip pat nėra. Todėl geriausias palaikomasis gydymas yra aktualus palyginamasis gydymas.

Palyginamojo veiksmingumo santrauka

TAGS

Klinikinis tyrimas TAGS buvo tarptautinis randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuris buvo vykdytas 17 šalių. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta, nerezektabili, metastazavusi skrandžio (įskaitant gastroezofaginės jungties) adenokarcinoma, ir kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai.

Įtraukimo kriterijai:

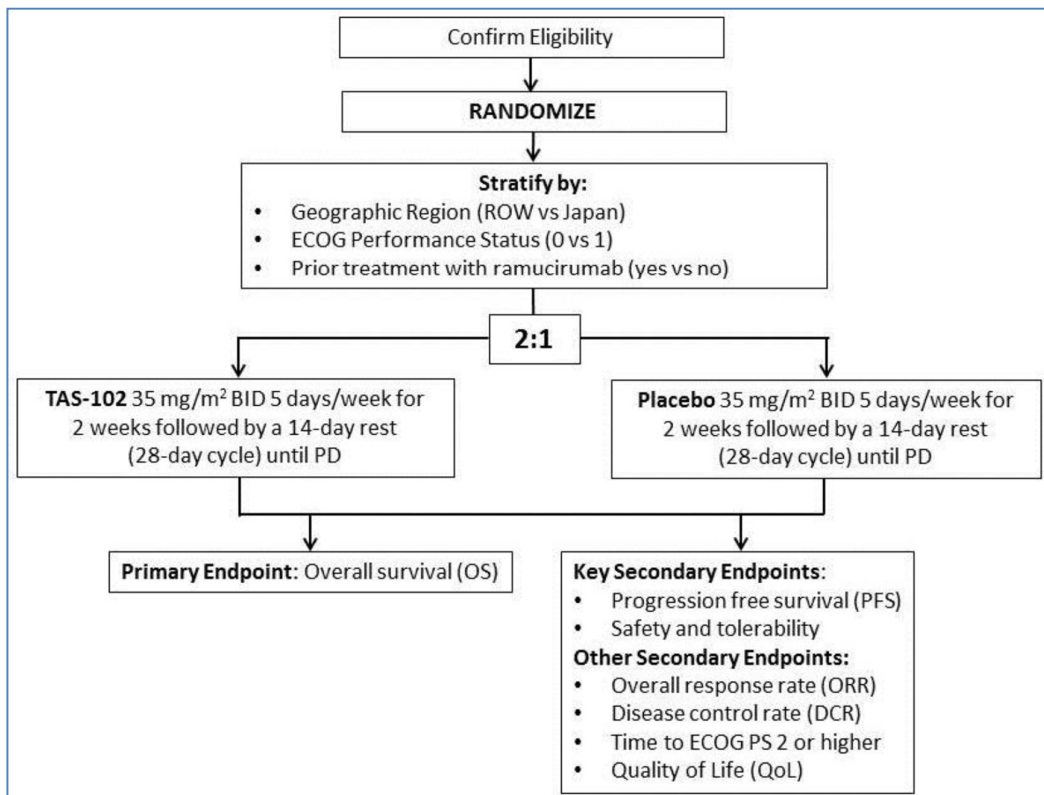
1. Histologiškai patvirtinta, nerezektabili, metastatinė skrandžio adenokarcinoma (įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*) stadijavimo klasifikaciją (7-asis leidimas, 2010).
2. Anksčiau gydyti bent 2 ankstesniais chemoterapijos režimais (bent 1 ciklas režimo metu) pažengusios ligos gydymui ir buvo refrakteriški arba netoleravo paskutinio jiems skirto chemoterapinio gydymo:
 - a. Ankstesniame režime, -uose privalėjo būti skiriamas gydymas fluoropirimidinu, platinos preparatu ir taksanu ir/ar irinotekanu. Pacientai, kurių navikuose nustatytas HER2+, privalėjo būti gydomi anti-HER2+ terapija (jei toks gydymas prieinamas).
 - b. Turėjo būti nustatytas ligos progresas remiantis radiologiniais tyrimais paskutiniojo gydymo režimo metu arba per paskutinius 3 mėnesius nuo paskutinės to režimo dozės skyrimo.
 - c. Pacientai, kuriems dėl paskutinio gydymo režimo išsivystė nepriimtinas toksiškumas ir dėl to gydymą reikėjo nutraukti visam laikui dar iki ligai progresuojant, taip pat galėjo būti įtraukti į klinikinį tyrimą.
 - d. Jei pacientui buvo skiriama pooperacinė adjuvantinė chemoterapija ar chemoradioterapija ir jiems buvo nustatytas ligos atkrytis tokio gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos, tokia chemoterapija buvo skaičiuojama į bendrą chemoterapijos, skiriamos pažengusiai skrandžio adenokarcinomai gydyti, režimų skaičių. Jei pacientui buvo skiriama ta pati chemoterapija prieš ir po operacinio gydymo ir liga progresavo tokio gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo chemoterapijos pabaigos, tokia chemoterapija buvo laikoma vienu ankstesniu chemoterapijos režimu.
3. Išmatuojama arba neišmatuojama liga pagal RECIST 1.1 kriterijus.
4. Sugebėjimas vaistus vartoti per burną (tabletės negalėjo būti skiriamos per maitinimo zondą).
5. 18 metų ir vyresni (Japonijoje 20 metų ir vyresni).
6. Funkcinė būklė pagal ECOG 0 arba 1 randomizacijos metu.
7. Adekvati organų funkcija pagal žemiau išvardintus kriterijus:
 - a. Neutrofilų kiekis $\geq 1,5 \times 10^9/L$.
 - b. Trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/L$.
 - c. Hemoglobinas $\geq 9,0$ g/dL.
 - d. AST ir ALT $\leq 3,0 \times VNR$. Jei padidėjimas dėl metastazių kepenyse, tuomet AST ir ALT $\leq 3,0 \times VNR$.
 - e. Bendras bilirubinas $\leq 1,5 \times VNR$.
 - f. Kreatininas $\leq 1,5$ mg/dL.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Sunki liga ar būklė, įskaitant, bet neapsiribojant žemiau nurodytomis būklėmis:
 - a. Bet koks kitas aktyvus piktybinis navikas, išskyrus tuos, kurie buvo gydyti daugiau nei prieš 5 metus ir nerecidyvavo arba karcinoma in situ, kuri yra laikoma išgydyta.

- b. Nustatytos metastazės smegenyse arba leptomeninginės metastazės.
 - c. Aktyvi infekcija, įskaitant aktyvią ar neišgydytą pneumoniją/pneumonitą.
 - d. Žarnyno obstrukcija, plaučių fibrozė, inkstų nepakankamumas, kepenų nepakankamumas, cerebrovaskulinė liga.
 - e. Nekontroliuojamas diabetas.
 - f. Miokardo infarktas 12 mėnesių iki randomizacijos, sunki/nestabili krūtinės angina, simptominis stazinis širdies nepakankamumas (NYHA III ar IV).
 - g. Kraujavimas iš virškinamojo trakto (≥ 3 laipsnio) 2 savaitės iki randomizacijos.
 - h. ŽIV, AIDS, ūminis ar lėtinis HBV, ūminis ar lėtinis HCV.
 - i. Autoimuninės ligos ar organų transplantacija, dėl kurių reikia skirti imunosupresinį gydymą.
 - j. Psichiatrinės ligos, potencialiai galinčios turėti įtakos tyrimo protokolo įgyvendinimui.
2. Bet kuri būklė nurodyta žemiau:
 - a. Didelės apimties operacija 4 savaitės iki randomizacijos.
 - b. Bet koks priešvėžinis gydymas 3 savaitės iki randomizacijos.
 - c. Išplėstinio lauko spindulinė terapija 4 savaitės iki randomizacijos arba riboto lauko spindulinė terapija 2 savaitės iki randomizacijos.
 - d. Bet koks tiriamasis vaistas/prietaisas 4 savaitės iki randomizacijos.
 3. Anksčiau gydyti trifluridinu/tipiracilu.

Taikytas gydymas



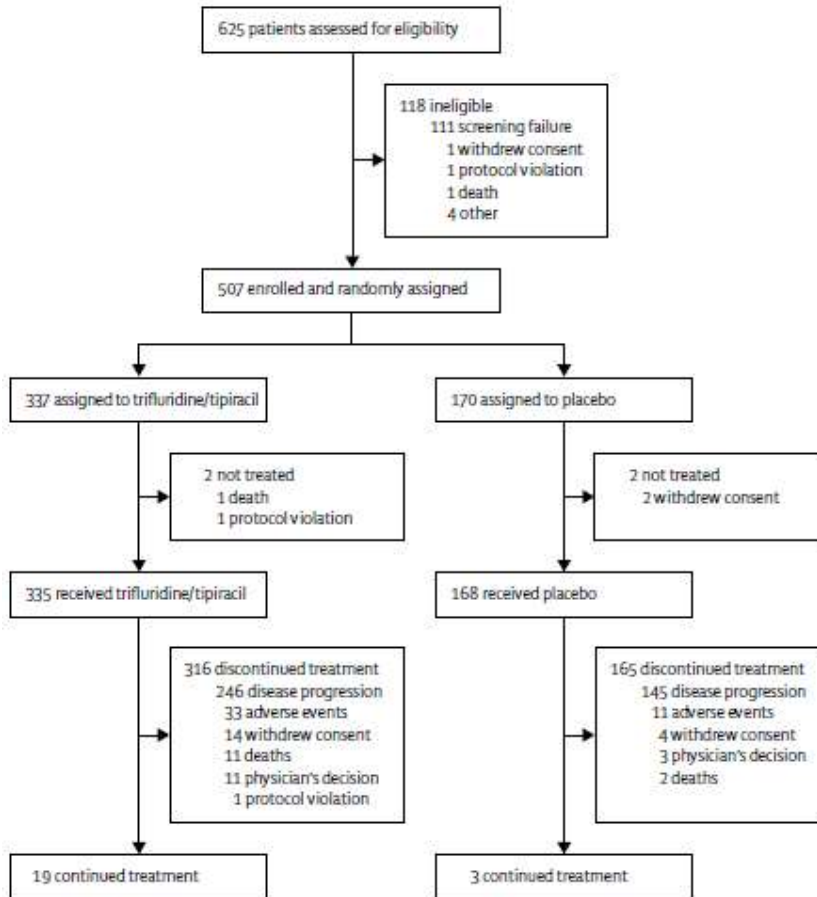
Įtraukti į tyrimą pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 2:1. Pirmajai grupei buvo skirtas trifluridinas/tipiracilas ir geriausias palaikomasis gydymas (tiriamoji grupė), o antrajai grupei placebo ir geriausias palaikomasis gydymas. Pacientai buvo randomizuoti dinaminės alokacijos metodu naudojant IXRS (angl. interactive-voice web-response system). Randomizacija buvo stratifikuota remiantis regionu (Japonija; likęs pasaulis), ECOG skalės rezultatu (0; 1), buvusis 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 arba placebo du kartus dienoje. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progreso arba netoleruojamo toksiškumo arba paciento pasitraukimo iš klinikinio tyrimo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis

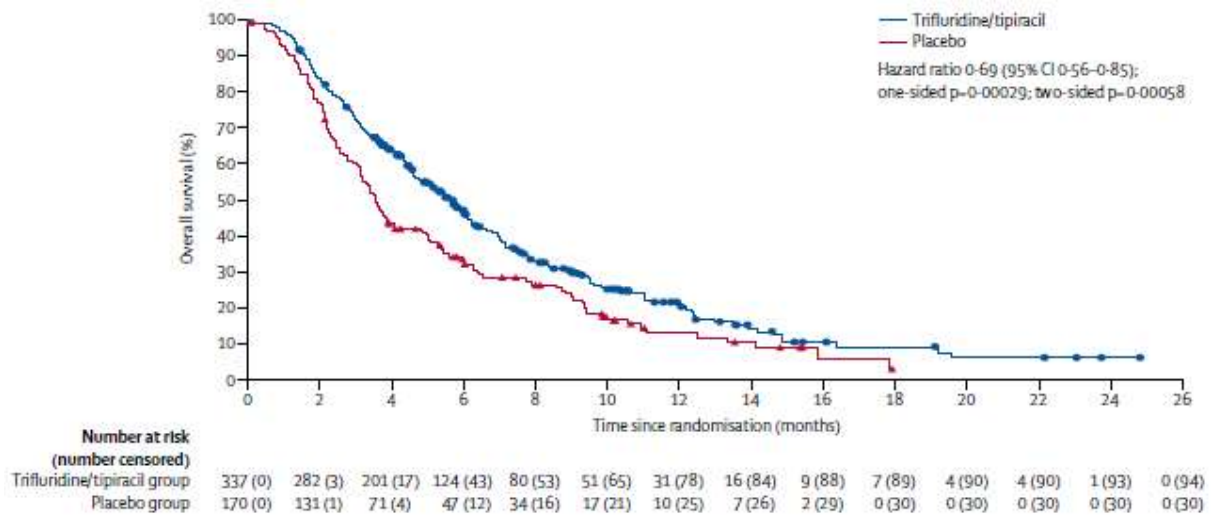
Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), kuris buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties. Nesant mirties fakto patvirtinimo arba pacientui esant gyvam BI vertinimo metu (*cut-off date*), išgyvenamumo laikas buvo vertintas remiantis paskutinio stebėjimo datos arba BI vertinimo datos (*cut-off date*) duomenimis, priklausomai nuo to kas įvykta anksčiau.

Rezultatai



Į tyrimą įtraukti 507 pacientai, sergantys metastazavusia skrandžio adenokarcinoma, kurie santykiu 2:1 randomizuoti į trifluridino/tipiracilo (n=337) ir placebo (n=170) grupes.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: BI buvo vertintas įvykus 384 mirtims abejuose tyrimų grupėse (244 (72%) pacientai mirė trifluridino/tipiracilo grupėje ir 140 (82%) pacientų mirė placebo grupėje). BI mediana buvo 5,7 mėn. (95% PI 4,8-6,2) trifluridino/tipiracilo grupėje ir 3,6 mėn. (3,1-4,1 mėn.) placebo grupėje, rizikos santykis (hazard ratio, HR) 0,69 (95% PI 0,56-0,85), viapusė p=0,00029, dvipusė p=0,00058. 12 mėnesių išgyvenamumas buvo 21% trifluridino/tipiracilo grupėje, ir 13% placebo grupėje. BI rezultatai taip pat pateikiami žemiau esančiame grafike:



Antrinės vertinamosios baigtys:

Išgyvenamumas be ligos progresu (IBLP). IBLP mediana buvo 2,0 mėn. (95% PI 1,9-2,3) trifluridino/tipiracilo grupėje ir 1,8 mėn. (1,7-1,9 mėn.) placebo grupėje, RS 0,57 (95% PI 0,47-0,7), dvipusė $p < 0,0001$. IBLP įverčiams įtakos turėjo naviko vertinimo pagal protokolą laikas, kuris buvo vykdomas kas 8 savaites pradėjus gydymą, todėl IBLP medianos galėjo būti ne visai tikslios. 6-ąjį mėnesį, liga buvo neprogresavusi 15% pacientų trifluridino/tipiracilo grupėje ir 6% pacientų placebo grupėje.

Objektyvus atsako dažnis (OAD). Naviko atsaką buvo galima įvertinti 290 (86%) pacientų trifluridino/tipiracilo grupėje ir 145 (85%) pacientams placebo grupėje. OAD nustatytas 13 (4% (95% PI 2-8)) pacientų trifluridino/tipiracilo grupėje ir 2% (95% PI <1-6) pacientų placebo grupėje, $p = 0,28$.

Ligos kontrolė (pacientų, pasiekusių visišką atsaką, dalinį atsaką ar stabilią ligą, dalis). Ligos kontrolė pasiekta 44% (95% PI 38-50) pacientų trifluridino/tipiracilo grupėje ir 14% (95% PI 9-21) pacientų placebo grupėje, $p < 0,0001$.

Laikas iki būklės pagal ECOG pablogėjimo iki ≥ 2 balų. Laiko iki būklės pagal ECOG pablogėjimo iki ≥ 2 balų mediana buvo 4,3 mėn. (95% PI 3,7-4,7) trifluridino/tipiracilo grupėje ir 2,3 mėn. (95% PI 2,0-2,8) placebo grupėje, RS 0,69 (95% 0,56-0,85), dvipusė $p = 0,0005$.

Nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo laiko iki gyvenimo kokybės pablogėjimo skirtumo tarp trifluridino/tipiracilo ir placebo grupių (gyvenimo kokybės pablogėjimo ≥ 5 balais): 2,6 mėn. (95% PI 2,3-3,3) vs. 2,3 mėn. (95% PI 1,4 – nėra duomenų), RS 1,27 (95% PI 0,854-1,875; $p = 0,2350$).

Palyginamojo saugumo santrauka

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

Lentelė 2. Dažniausi TEAE ($\geq 10\%$)

	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	0
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 tiriamojoje grupėje dažniau pasireiškė ≥ 3 laipsnio anemija (18,8%), nei kontrolinėje grupėje (7,7%). Tiriamojoje grupėje dažniau pasireiškė ir kiti su kaulų čiulpų supresije 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 tiriamojoje grupėje (dažniausi pancitopenija 2,1 proc., anemija ir viduriavimas po 1,8 proc.) ir 3,6 proc. kontrolinėje grupėje (dažniausias anemija 1,2 proc., joks kitas šios klasės nepageidaujamas reiškinys neperžengė 1 proc. ribos).

Remiantis **Lonsurf preparato charakteristikų** santrauka dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos (≥ 30 %), kurios pasireiškė trifluridina/tipiracilą vartojantiems pacientams, buvo neutropenija (53 % [34 % ≥ 3 -čiojo sunkumo laipsnio]), pykinimas (34 % [1 % ≥ 3 -čiojo sunkumo laipsnio]), nuovargis (32 % [4 % ≥ 3 -čiojo sunkumo laipsnio]), anemija (32 % [12 % ≥ 3 -čiojo sunkumo laipsnio]). Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), kurioms pasireiškus trifluridina/tipiracilą vartojantiems pacientams teko nutraukti gydymą, sumažinti dozę, atidėti dozės vartojimą arba gydymą pertraukti, buvo neutropenija, anemija, leukopenija, nuovargis, trombocitopenija, pykinimas ir viduriavimas.

Klinikinio veiksmingumo santrauka

Esminės pastabos ir neaiškumai pareiškėjo pateiktiems duomenims.

Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti į klinikinį tyrimą pagal įtraukimo kriterijų 2d (žr. 3.2.2 skiltį) patekusių pacientų skaičių, nes daliai pacientų įtrauktų į klinikinį tyrimą skirtas adjuvantinis gydymas, galėjo būti traktuotas kaip gydymas skirtas progresavusiai ligai gydyti. Pareiškėjo pateikti duomenys, nepaaiškina kiek įtrauktų pacientų atitiko šią skyrimo sąlygą (žr. lentelė 3), be to šie

duomenys skiriasi nuo duomenų pateikiamų EPAR (žr. lentelė 4). Pareiškėjo teigimu nei vienam pacientui nebuvo skirta mažiau kaip 1 eilė sisteminio gydymo metastazavusiai ligai, tačiau remiantis EPAR duomenimis tokių pacientų abejuose grupėse (tiriamoji ir kontrolinė) buvo 15.

Pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai jokio standartinio gydymo Lietuvoje nėra taikoma. Atsižvelgiant į tai, geriausias palaikomasis gydymas kartu su placebo traktuotas kaip tinkamas palyginamasis gydymas TAGS klinikiniame tyrime.

Lentelė 3

	LONSURF (n=337)	Placebo (n=170)	Total (n=507)
Intent of prior systemic cancer therapy, n (%)			
Neoadjuvant	37 (11,0)	15 (8,8)	52 (10,3)
Adjuvant	56 (16,6)	35 (20,6)	91 (17,9)
Advanced/metastatic	337 (100,0)	170 (100,0)	507 (100,0)
Number of prior systemic cancer therapeutic regimens to treat metastatic cancer, n (%)			
1	0	0	0
2	126 (37,4)	64 (37,6)	190 (37,5)
3	134 (39,8)	60 (35,3)	194 (38,3)
≥4	77 (22,8)	46 (27,1)	123 (24,3)

Lentelė 4

Parameter	TAS-102 (N=337)	Placebo (N=170)	Total (N=507)
Number of Prior Regimens for Metastatic Cancer n (%)			
1	13 (3.9)	2 (1.2)	15 (3.0)
2	151 (44.8)	81 (47.6)	232 (45.8)
3	120 (35.6)	62 (36.5)	182 (35.9)
≥4	53 (15.7)	25 (14.7)	78 (15.4)
Prior Systemic Cancer Therapeutic Agents to Treat Metastatic Cancer [1], n (%)			
Yes	337 (100.0)	170 (100.0)	507 (100.0)
Fluoropyrimidine [3]	327 (97.0)	163 (95.9)	490 (96.6)
Platinum [4]	317 (94.1)	160 (94.1)	477 (94.1)
Taxane [5]	306 (90.8)	146 (85.9)	452 (89.2)
Irinotecan [6]	183 (54.3)	98 (57.6)	281 (55.4)
HER2i [8]	59 (17.5)	23 (13.5)	82 (16.2)
Immunotherapy (PD1/PDL1) [7]	25 (7.4)	7 (4.1)	32 (6.3)
Other	76 (22.6)	38 (22.4)	114 (22.5)

[1] Patients with multiple levels are counted in each applicable category. [2] Includes all prior systemic therapies (Neoadjuvant, Adjuvant, Metastatic).

[3] Fluoropyrimidine includes 5-FU (Fluorouracil), Capecitabine, Doxifluridine, S-1, Tegafur and UFT and some agents that were collected as 'Other' and re-mapped later to Fluoropyrimidine.

[4] Platinum includes Oxaliplatin, Cisplatin, Carboplatin and some agents that were collected as 'Other' and re-mapped later to Platinum.

[5] Taxane includes Docetaxel, Paclitaxel, Nub-Paclitaxel (abraxane), and some agents that were collected as 'Other' and re-mapped later to Taxane.

[6] Irinotecan includes Irinotecan and CPT-11, and some agents that were collected as 'Other' and re-mapped later to Irinotecan.

[7] Immunotherapy includes all PD1/PDL1 agents. [8] HER2i includes Trastuzumab, Pertuzumab and TDM-1. Data Source: ADSL, ADCM

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

Veikimo mechanizmas

Trifluridino yra timidino pagrindu sukurtas nukleozidų analogas. Tipiracilas yra timidino fosforilazės (TFazės) inhibitorius. 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. Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, trifluridino ir tipiracilo derinys parodė priešnavikinį aktyvumą prieš 5-fluorouracilui (5-FU) jautrias ir atsparias gaubtinės ir

tiesiosios žarnos vėžio ląstelių linijas. Citotoksinis trifluridino ir tipiracilo 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.

Tyrimų kokybės ir rezultatų pritaikymo Lietuvos praktikai apibendrinimas

Pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai jokio standartinio gydymo nėra, todėl placebo traktuotas kaip tinkamas palyginamasis preparatas.

TAGS klinikiniame tyrime trifluridiną/tipiracilą (tiriamoji grupė) gavę tiriamieji pasiekė 2,1 mėn. ilgesnę BI medianą nei pacientai gavę tik placebo (kontrolinė grupė). Trifluridiną/tipiracilą gavusių pacientų BI mediana buvo 5,7 mėn., o placebo gavusių pacientų BI mediana buvo 3,6 mėn. Šis pailgėjimas laikomas kliniškai reikšmingas, atsižvelgiant į prastą ligos prognozę skiriant tik geriausią palaikomąjį gydymą. Laikas iki kliniškai reikšmingo gyvenimo kokybės pablogėjimo TAGS klinikiniame tyrime tarp dviejų pacientų grupių nesiskyrė, tačiau pacientams Trifluridino/tipiracilo grupėje lėčiau progresavo būklė vertinant pagal ECOG skalę. Pacientams, kuriems buvo skirtas trifluridinas/tipiracilas dažniau pasireiškė mielosupresiniai nepageidaujami reiškiniai (neutropenija, leukopenija, anemija), taip pat sunkios nepageidaujamos reakcijos. Kadangi vaistas gali sukelti kaulų čiulpų slopinimą, todėl prieš pradėdant gydymą ir kai reikia įvertinti toksinį poveikį, bet ne rečiau kaip prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, taip pat reikėtų įvertinti inkstų ir kepenų funkciją.

Pacientų organizacijų pateikti duomenys

Pacientų organizacija pateikė klausimyną ne tai indikacijai (vertinamas preparatas turi dvi registruotas indikacijas), šiuo metu jis yra atnaujinamas, bus pateiktas per 30 dienų.

Gydytojų organizacijų pateikti duomenys

Pridedamas priedas nr. 1, (2 lapai).

Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti užpildyta “LIETUVOS ONKOLOGŲ CHEMOTERAPEUTŲ DRAUGIJOS”

Farmakoekonominės vertės nustatymo apibendrinimas

Farmakoekonominės vertės nustatymui buvo pateikta kaštų efektyvumo analizė. Pateiktoje analizėje trifluridinas/tipiracilas lyginamas su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP, angl. *Best supportive care*), kas atitinka klinikinį tyrimą TAGS, pogrūpiškai neišskiriami, pateikta analizė atlikta visai tyrimo populiacijai (ITT).

Modelio struktūra

Modelį sudaro trys būklės: „be ligos progresavimo“, „progresavusi liga“ ir „mirtis“. Pacientų perėjimo tarp būklių tikimybė apskaičiuota ekstrapoliuojant iš IBLP (išgyvenamumas be ligos progresavimo) ir BI (bendras išgyvenamumas) kreivių, kurios atitinka klinikinio tyrimo TAGS duomenis.

Poveikio sveikatai vertinimas

Pateiktas kaštų naudingumo analizės modelis apskaičiuoja šias baigtis Lonsurf ir GPP šakoms: gyvenimo metai (angl. *Life years*, LYs); kokybiški gyvenimo metai (angl. *quality adjusted life years*, QALY). Papildoma Lonsurf sukuriama nauda išreikšta per inkrementinį kaštų naudingumo santykį (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

Gyvenimo kokybės koeficientams apskaičiuoti naudoti klinikinio tyrimo TAGS metu surinkti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimo klausimyno EORTC QLQ-C30 duomenys (angl. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), perskaičiavimui į EQ-5D-3L vertes taikytas *Kontodimopoulos et al.* algoritmas.

Kaštai

Į modelį įtraukti Vaistų įsigijimo, vaistų skyrimo, nepageidaujamų reakcijų valdymo (įtrauktos 3 ir 4 laipsnio NR pasireiškusios bent 5% pacientų), tolesnės terapijos bei stebėjimo kaštai. Modelyje skaičiuojamos vaistų dozės atitinka registruotas indikacijas, vartojimo trukmė parinkta pagal brandžius klinikinio tyrimo TAGS duomenis. Efektyvumui (QALY) ir kaštams taikomas 5% diskontavimo koeficientas.

Rezultatai

Pareiškėjo atliktoje analizėje nustatyta, kad Lonsurf yra efektyvesnis už GPP, dėl ko laimima 0,183 papildomų gyvenimo metų ir 0,119 papildomų kokybiško gyvenimo metų už papildomus *****EUR. Pagrindinio atvejo ICER Lonsurf vs GPP yra *****EUR už papildomą QALY (5 lentelė).

Lentelė 5. Pareiškėjo atliktos analizės rezultatai.

	LYs	QALYs	Kaštai	ΔLYs	ΔQALYs	ΔKaštai	ICER
Lonsurf	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
GPP	*****	*****	*****				

Vertinimo metu nustatyti neesminiai analizės trūkumai:

1. Nors pagal pateiktus Akaičės informacijos kriterijus (angl. *Akaike information criterias*) ir Bajeso informacijos kriterijus (BIC) ekstrapoliuojant IBLP duomenis turėjo būti taikoma *Log-normal* funkcija Lonsurf grupėje ir *Generalized Gamma* GPP grupėje, abiejose grupėse buvo taikyta *Log-normal* funkcija, nepaisant galimo stratifikavimo pagal gydymo šakas.
2. Naudotas vaisto vartojimo intensyvumo koeficientas 0,847, geriau atspindi iš tikro suvartotą vaistinio preparato kiekį klinikiniam tyrimo TAGS, tačiau toks koeficientas neturėtų būti taikomas ekonominėje analizėje siekiant sumažinti neapibrėžtumą realioje klinikinėje praktikoje, nes klinikiniam tyrimo planuoto vaistinio preparato poreikis būtų vertinamas koeficientu 1, o tai tiksliau atspindi planuojamą vaistinio preparato poreikį klinicinei praktikai.
3. Atliekant skaičiavimus numatytas pakuočių ardymas pagal individualias pacientams skirtas vaistinio preparato dozes, tačiau atsižvelgiant į tai, kad vaistas bus vartojamas ambulatoriškai, realioje klinikinėje praktikoje patiriamus kaštus vaisto įsigijimui realiau atspindi ekonominė analizė atlikta neskaidant vaistinio preparato pakuočių, nes pacientai vaistus pirks pilnomis pakuotėmis, o mechanizmas leidžiantis paskirstyti nesuvalgtą preparato kiekį kitiems pacientams nėra numatytas.

Atsižvelgiant į visus nurodytus trūkumus, Lonsurf lyginant su GPP sukuria papildomus 0,177 gyvenimo metus ir 0,118 kokybiškus gyvenimo metus už *****EUR. Pagrindinio atvejo ICER atsižvelgus į nurodytus trūkumus yra *****EUR už papildomą QALY (6 lentelė).

Lentelė 6. Tarnybos atliktos analizės atsižvelgiant į analizės pastabas rezultatai.

	LYs	QALYs	Kaštai	ΔLYs	ΔQALYs	ΔKaštai	ICER
Lonsurf	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
GPP	*****	*****	*****				

Kadangi su GPP ligos našta yra sunki (0,98), nustatytas ICER atsižvelgiant į vertinimo metu pastebėtus trūkumus atitinka sunkiai ligos naštai nustatytą referencinę kaštų naudingumo vertę netaikant PGS (sunkiai ligos naštai nustatyta referencinė kaštų naudingumo vertė nustatyta pagal 2018 metų BVP tenkantį vienam gyventojui yra 80.520 EUR).

Jautrumo analizė

Pareiškėjas atliko vienpusę jautrumo analizę, kurios rezultatai išreikšti grynąja pinigine nauda (angl. *Net Monetary Benefit*, NMB). Pareiškėjo atlikta tornado diagrama (Paveikslas 1) rodo, kad įvairių parametrų įtaka yra labai maža. Lonsurf kaštų efektyvumas labiausiai jautrus Lonsurf gydymo laikotarpio pagal *Kaplan-Meier* kreivę duomenims.



Paveikslas 1. Pareiškėjo atliktos jautrumo analizės rezultatai

Net ir perskaičius jautrumo analizės rezultatus pagal anksčiau išsakytas pastabas, ICER atitinka sunkiai ligos naštai nustatytą referencinę kaštų naudingumo vertę netaikant PGS su visais jautrumo analizės kintamaisiais (Paveikslas 2).



Paveikslas 2. Jautrumo analizės rezultatai atlikus analizę atsižvelgiant į vertinimo metu pastebėtus analizės trūkumus.

Apibendrinimas

Ekonominis modelis tinkamai adaptuotas Lietuvai. Kintamieji išsamiai aprašyti. Trūkumai nėra

esminiai, visus skaičiavimus buvo įmanoma atlikti pritaikius Tarnybos nuomone tinkamus parametrus, todėl pastebėti trūkumai nekeičia formuojamos išvados.

Išvada

Nagrinėta terapinė indikacija: 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.

Pareiškėjas pateikė trečios fazės randomizuota, dvigubai aklą, klinikinį tyrimą TAGS. Jame lygintas trifluridino/tipiracilo veiksmingumas ir saugumas su placebo. Pacientams, kuriems skirtas trifluridinas/tipiracilas užfiksuotas bendro išgyvenamumo prailgėjimas.

TV vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato **palyginamasis efektyvumas yra didesnis**.

Klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip **pagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą** Lietuvos Respublikos klinikinėje praktikoje.

FE vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas **atitinka** referencinę kaštų naudingumo vertę netaikant PGS.

REKOMENDACIJA:

Kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, netaikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir atitiktis referencinei kaštų naudingumo vertei.

PRIDEDAMA.

Priedas nr. 1: Standartizuota forma sveikatos priežiūros specialistų organizacijų pozicijai pateikti užpildyta "LIETUVOS ONKOLOGŲ CHEMOTERAPEUTŲ DRAUGIJOS", 2 lapai.

Priedas nr. 2: Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 24 lapai.

Priedas nr. 3: Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 15 lapų.

Priedas nr. 4: Prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų apskaičiavimo protokolas, 6 lapai.

Priedas nr. 5: Vaistinio preparato atitiktis deklaruotoms vaistinio preparato kainoms ES. 1 lapas.