



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktów leczniczych Lonsurf
(triflurydyna/typiracyl) w ramach programu lekowego:
„Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka
jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.29.2017

Data ukończenia: 5 października 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Servier Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Servier Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Servier Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRI	schemat chemioterapii – irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl
FOLFOX	schemat chemioterapii – oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MAC	klasyfikacja wg zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (The Modified Astler-Coller)

MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SADR	poważne działania niepożądane związane z leczeniem (serious adverse drug reactions)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNM	system oceny stopnia zaawansowania nowotworów litych TNM (Tumor-Node-Metastasis); zwany również klasyfikacją AJC (American Joint Committee), AJCC (American Joint Committee on Cancer) i UICC (l'Union Internationale Contre le Cancer)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC/AJCC	klasyfikacja Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	42
4.3.	Komentarz Agencji.....	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	59
5.4.	Komentarz Agencji.....	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy.....	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	68
6.4.	Komentarz Agencji.....	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego.....	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	81
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA.....	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	24.07.2017 PLR.4600.512.2017.9.DJ, PLR.4600.513.2017.9.DJ, PLR.4600.514.2017.9.DJ, PLR.4600.519.2017.9.DJ
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625;
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649;
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632;
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „**Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)**”
-





Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabl. powl., 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625 - 
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabl. powl., 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649 - 
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabl. powl., 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632 - 
 - **Lonsurf** (triflurydyna/typiracyl), tabl. powl., 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618 - 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

Francja

Wnioskodawca
Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.07.2017 r., znak PLR.4600.512.2017.9.DJ, PLR.4600.513.2017.9.DJ, PLR.4600.514.2017.9.DJ, PLR.4600.519.2017.9.DJ (data wpływu do AOTMiT 24.07.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

1. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625;
2. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649;
3. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632;
4. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618

w ramach programu lekowego: „**Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)**”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11 sierpnia 2017 r., znak OT.4351.29.2017.AZa.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 7 września 2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa 2017;
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4351.29.2017.AZa.3. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017.

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, chociaż wątpliwości budzi sposób oszacowania wielkości populacji (patrz Rozdział 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618
Kod ATC	L01BC59: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity
Substancja czynna	triflurydyna/typiracyl
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)”
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m ² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471). Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodoru. W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU). Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodoru przeciwko kilku przeszczepom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych do obrotu dopuszczone są również opakowania zawierające 40 tabletek leku (dawka 15 mg + 6,14 mg oraz 20 mg + 8,19 mg).

Źródło: ChPL Lonsurf

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25/04/2016, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Lonsurf jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotkanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dodatkowe monitorowanie

Symbol czarnego trójkąta	TAK
---------------------------------	-----

Źródło: ChPL Lonsurf

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lonsurf nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Przedmiotem oceny Agencji były natomiast inne leki refundowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego: bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab, aflibercept, regorafenib.

Pozytywną rekomendację Agencji w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego otrzymały następujące leki:

- bewacyzumab w 2. linii leczenia,
- cetuksymab w 1. linii leczenia,
- panitumumab w 1. i 3. linii leczenia,
- aflibercept w 2. linii leczenia.

Prezes AOTMiT przedstawił negatywną opinię dla bewacyzumabu w 1. linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego oraz dla regorafenibu u pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie dostępne opcje terapeutyczne (ze względu na linię leczenia regorafenib to potencjalny komparator dla triflurydyny/typiracylu (T/T), ale nie jest refundowany).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	- Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabl. powł., 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625 - [redacted] - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabl. powł., 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649 - [redacted] - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabl. powł., 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632 - [redacted] - Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabl. powł., 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa, odrębna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Uwagi dotyczące RSS znajdują się poniżej w Rozdz. 3.1.2.3. niniejszej analizy weryfikacyjnej.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – uzgodniony program lekowy „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 -C 20)”

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Według wnioskowanego programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 -C 20)”
Program lekowy	„Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 -C 20)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20); 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych; 3) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie; 4) wiek \geq 18 rok życia; 5) stan sprawności ogólnej według WHO 0-1;

	6) wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7) udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.
Badania przy kwalifikacji	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie bilirubiny całkowitej; 3) stężenie kreatyniny; 4) aktywność transaminaz (AspAT, AlAT); 5) badanie ogólne moczu; 6) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 7) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy.
Monitorowanie leczenia	Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem podania leku: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie bilirubiny całkowitej; 3) stężenie kreatyniny; 4) aktywność transaminaz (AspAT, AlAT); 5) badanie ogólne moczu; Odpowiednie badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie triflurydyną/typiracylem kontynuuje się do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/typiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby; 3) wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności; 4) stan sprawności według WHO 3-4.
Dawkowanie	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w rozdziale poniżej oraz w Rozdziale 8 *Uwagi do zapisów programu lekowego*.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją produktów leczniczych Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym (niewielkie zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Wnioskowany program lekowy

Program lekowy uwzględnia większość ograniczeń stosowania leku wynikających z ChPL. Rozpoczęcie leczenia jest możliwe jeżeli wyniki badań laboratoryjnych są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Powinno to również dotyczyć przebiegu leczenia. Zgodnie z ChPL:

- „u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby [NCI Criteria, grupy C i D, stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-krotnej wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych] nie zaleca się podawania produktu”;
- „u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min lub konieczność dializy) nie zaleca się podawania produktu Lonsurf”;
- „nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów wynosi < 1,5 × 10⁹/l, jeśli liczba płytek krwi wynosi < 75 × 10⁹/l”;
- „przed rozpoczęciem i podczas terapii zaleca się monitorowanie białkomoczu za pomocą testów paskowych”.

W programie brakuje wymogu z ChPL dotyczącego potencjalnego negatywnego wpływu na płód – „podczas przyjmowania produktu Lonsurf oraz przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, kobiety powinny unikać zajęcia w ciąży” [ChPL Lonsurf].

Pozostałe uwagi analityków Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka **dalece nie zapewnia** kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii [REDACTED].

Należy także zwrócić uwagę, że wnioskodawca zaproponował [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*; ang. *colorectal cancer*) jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody **ICD-10: C18-C20: C18** - Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C19** - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; **C20** - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania raka jelita grubego może zostać oceniony według 3 systemów:

- klasyfikacji Dukesa (najstarszej i najmniej precyzyjnej);
- zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*);
- klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis* (TNM), będącej obecnie standardem klasyfikacji.

W poniższej tabeli przedstawiono siódmą edycję klasyfikacji UICC/AJCC:

Tabela 5. Zaawansowanie kliniczne według siódmej edycji klasyfikacji UICC/AJCC¹

Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe	Stopień zaawansowania
Tis	N0	M0	0
T1–2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA

¹ Definicje cech TNM wg VII edycji klasyfikacji UICC/AJCC: **Guz pierwotny: TX** Guz pierwotny nie może być oceniony; **T0** Brak guza pierwotnego; **Tis** Rak *in situ*; **T1** Guz nacieka warstwę podsłuzową; **T2** Guz nacieka błonę mięśniową właściwą; **T3** Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsłuzową lub tkanki okołokręnicze/okołoodbytnicze; **T4a** Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej; **T4b** Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury. **Regionalne węzły chłonne: NX** Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione; **N1a** Przerzut w 1 węzle; **N1b** Przerzuty w 2–3 węzłach; **N1c** Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsłuzowej, krezce lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołokręniczych/okołoodbytniczych; **N2a** Przerzuty w 4–6 węzłach; **N2b** Przerzuty w co najmniej 7 węzłach. **Przerzuty odległe: M0** Przerzuty odległe nieobecne; **M1** Przerzuty odległe ograniczone do jednego narządu lub Przerzuty odległe w więcej niż w jednym narządzie lub przerzuty do otrzewnej

T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-2 T1	N1a-c N2a	M0 M0	IIIA
T3-4a T2-3 T1-2	N1a-c N2a N2b	M0	IIIB
T4a T3-4a T4b	N2a N2b N1-2	M0	IIIC
każde T	każde N	M1a	IVA
każde T	każde N	M1b	IVB

Źródło: Potemski 2010

Epidemiologia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok”: „rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań).” Rak okrężnicy oraz zagięcia odbytniczo-esicznego (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5 384 mężczyzn i 4 688 kobiet), odnotowano 7 379 zgonów (mężczyźni — 3 944, kobiety — 3 435). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn 17/10⁵, a u kobiet — 11/10⁵, zaś umieralności, odpowiednio, 13/10⁵ i 7/10⁵.²

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 r.ż., natomiast po przekroczeniu tego wieku ryzyko zachorowania wzrasta i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rak okrężnicy występuje nieznacznie częściej niż rak odbytnicy – niezależnie od płci.

W Rozdz. 3.3. niniejszej AWA zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz zgonów na raka okrężnicy (C18), zagięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2011-2014.

Źródło: PUO 2015, Szczeklik 2013; Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krm/>

Rokowanie

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w chwili operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 45% (w Polsce ok. 35%). W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. 6% (patrz tabela poniżej).

Źródło: Szczeklik 2013

Tabela 6. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego [PUO 2015]

Stopień zaawansowania	Odsetek przeżyć 5-letnich (%)	
	Rak okrężnicy	Rak odbytnicy
I	74,0	74,1
IIA	66,5	64,5
IIB	58,6	51,6
IIC	37,3	32,3
IIIA	73,1	74,0
IIIB	46,3	45,0
IIIC	28,0	33,4
IV	5,7	6,0

² Zgodnie z internetową aktualizacją z 2015 r.

Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: niedokrwistość mikrocytarną, podwyższone stężenie antygenu rakowo-płodowego (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Podstawą diagnostyki raka jelita grubego jest endoscopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie również znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

Źródło: PUO 2015

Leczenie

Leczenie nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami opiera się na stosowaniu chemioterapii (CTH) z zastosowaniem fluorouracylu (FU). Istotnymi czynnikami branymi pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia systemowego są: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby i obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego.

Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane.

Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.

Obecnie wykorzystywane w Polsce leki ukierunkowane molekularnie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF). Dla bewacyzumabu i afliberceptu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).

Źródło: PUO 2015

Stosuje się również paliatywne udrożnienie odbytnicy (za pomocą promieni laserowych lub plazmy argonowej, bądź rozprężalnego stentu umieszczanego w miejscu zawężenia). Stosuje się również, jeżeli to możliwe, metastazektomię. Po doszczętnym wycięciu przerzutów (z wątroby lub płuca) 5-letnie przeżycie osiąga 25-35% chorych.

Źródło: PUO 2015, Szczeklik 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

Dane KRN

Tabela 7. Liczba zachorowań oraz zgonów na raka okrężnicy (C18), zagięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce

Rozpoznanie	Płeć	2011		2012		2013		2014	
		Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
C18	K	4 381	3 213	4 567	3492	4 820	3 335	4 938	3 400
	M	4 811	1 842	5 188	3917	5 181	3 853	5 401	3 957
C19	K	477	173	555	197	546	238	618	194
	M	549	143	687	197	735	252	838	295
C20	K	2 247	1 275	2 259	1288	2 353	1 376	2 325	1 272
	M	3 461	1 005	3 463	1858	3 545	1 998	3 622	2 047

K – kobiety; M – mężczyźni

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Tabela 8. Zapadalność na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2010-2012 wraz ze stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy wg danych KRN po korekcie na podstawie danych NFZ

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			Odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	1 721	1 738	1 811	8%	8%	8%
II	6 952	6 791	6 730	32%	31%	31%
III	6 093	6 255	6 095	28%	28%	28%
IV	7 204	7 184	7 071	33%	33%	33%
nieznane	39	32	35	<1%	<1%	<1%
RAZEM	22 009	22 000	21 742			

Źródło: Więckowska 2015, tabela 8 i 9

Dane NFZ

Na podstawie danych NFZ przekazanych Agencji pismem z dnia 13 września 2017 r., znak DGL.036.64.2017.2017.50686.MB, można określić liczebność populacji leczonej w ramach aktualnego programu lekowego substancjami cetuksymab oraz panitumumab. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach istniejącego programu lekowego w rozbiciu na lata.

Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem w ramach obowiązującego programu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego ICD-10: C 18 - C 20”

Suma z liczba pacjentów wg identyfikatora	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Cetuximabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	206	358	335	305	334	253
Panitumumabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1mg	225	479	573	684	739	534
SUMA	431	837	908	989	1073	787

*jak dotąd (zgodnie z pismem NFZ z dnia 13 września 2017 r.)

Źródło: dane NFZ przekazane pismem DGL.036.64.2017.2017.50686.MB

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonym we wniosku. Można przypuszczać, że wielkość podana przez Pana Profesora dr. hab. n. med. Jarosława Regułę dotyczy wszystkich chorych na raka jelita grubego, bez zawężenia wynikającego z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba osób w Polsce	-	1 500
Liczba nowych przypadków w ciągu roku	18 500	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**SIGN**), www.sign.ac.uk
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami onkologicznymi:

- National Comprehensive Cancer Network (**NCCN**), <https://www.nccn.org>
- European Society for Medical Oncology (**ESMO**), www.esmo.org
- Polska Unia Onkologii (**PUO**), <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (**PTOK**), www.ptok.pl

Znaleziono i włączono do analizy 5 dokumentów:

1. zalecenia Polskiej Unii Onkologii i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 roku dotyczące leczenia nowotworów układu pokarmowego,
2. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2016 roku (ESMO 2016, ang. European Society of Medical Oncology) dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego,
- 3-4. amerykańskie wytyczne NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network) z 2017 roku dot. leczenia raka okrężnicy oraz leczenia raka odbytnicy (2 oddzielne dokumenty),
5. wytyczne szkockiego towarzystwa SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) z 2016 roku dot. leczenia raka jelita grubego.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.09.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego <u>3 i kolejne linie leczenia</u>																								
PUO/PTOK 2015 Polska	<p>W trzeciej linii leczenia możliwe jest zastosowanie cetuksymabu, który wydłuża medianę całkowitego czasu przeżycia z 4,8 do 9,5 miesiąca. Wymieniane jest także drugie przeciwciało anti-EGFR - panitumumab. Bezpośrednie porównanie obu przeciwciał anti-EGFR wskazuje na ich podobną skuteczność. Możliwa jest również monoterapią regorafenibem u pacjentów wcześniej leczonych wszelkimi dostępnymi metodami. Terapia ta zmniejsza względne ryzyko zgonu o 23%, jednak niesie za sobą ryzyko niepożądanych działań u znacznej części chorych.</p> <p>Komentarz Agencji: wytyczne PUO/PTOK 2015 zostały wydane przed zarejestrowaniem triflurydyny/typiracylu (rejestracja produktu leczniczego Lonsurf nastąpiła w kwietniu 2016 r.)</p>																								
ESMO 2016 Europa	<p>Regorafenib jest rekomendowany u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirimidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem, a w przypadku pacjentów z dz kim typem RAS także lekami z grupy anti- EGFR [I, B]. Regorafenib jest lepszy od placebo pod względem wyników OS, jednak należy podkreślić możliwą toksyczność u pacjentów w gorszym stanie zdrowia.</p> <p>Triflurydyna/typiracyl jest rekomendowany u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirimidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem, a w przypadku pacjentów z dzikim typem RAS także lekami z grupy anti- EGFR [I, B].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																								
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																								
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																								
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																								
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane																								
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane																								
Jakość dowodów	Definicja																								
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności																								
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami																								
III	Prospektywne badania kohortowe																								
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																								
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego 3 i kolejne linie leczenia	
NCCN 2017 Stany Zjednoczone	Terapia regorafen bem lub leczenie skojarzone triflurydyną/typiracylem są opcjami terapeutycznymi dla pacjentów, którzy przeszli przez wszystkie dostępne schematy leczenia. W linii 4 lub kolejnych można rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych [2A].	
	Kategoria dowodów	Definicja
	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.	
SIGN 2016 Szkocja	Brak wytycznych dotyczących trzeciej i kolejnych linii leczenia.	

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi w ostatniej linii leczenia nowotworu jelita grubego, po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych terapii (w tym fluoropirymidyny, oksaliplatyny, irynotekanu, bewacyzumabu, a w przypadku pacjentów z dzikim typem RAS także leków z grupy anty-EGFR), zalecane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu oraz ewentualnie regorafenibu, którego stosowanie niesie jednak za sobą ryzyko działań niepożądanych u znacznej części chorych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi. Ekspertki zgadzają się ze sobą, że obecnie nie ma alternatywy do leczenia preparatami Lonsurf. Prof. dr hab. Jarosław Reguła komentuje, że jedyną aktualnie stosowaną technologią medyczną jest powrót do chemioterapii uprzednio stosowanej jeśli minęło min. 6 miesięcy od jej stosowania, a uzyskano PR (odpowiedź częściową) lub SD (stabilizację choroby).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 87) obecnie we wskazaniach ICD-10: C18-C20 ze środków publicznych w Polsce finansowane są odpowiednie schematy w ramach chemioterapii.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)” refundowane są leki zawierające następujące substancje czynne: bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab oraz (od lipca 2017 r.) aflibercept. Do programu kwalifikowani są pacjenci do leczenia w pierwszej (cetuksymab, bewacyzumab), drugiej (bewacyzumab, aflibercept) i trzeciej (panitumumab, cetuksymab) linii leczenia.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją	Odpłatność
w ramach programu lekowego		
aflibercept	Zaltrap	bezpłatne
bewacyzumab	Avastin	bezpłatne
cetuksymab	Erbix	bezpłatne
panitumumab	Vectibix	bezpłatne
w ramach katalogu chemioterapii		
kwasy lewofolinowe	Levofolic	bezpłatnie

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją	Odpłatność
folinian wapnia	Calciumfolinat-Ebewe, Leucovorin Ca Teva, Calcium folinate Sandoz	bezpłatnie
kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabine Actavis, Capecitabine Glenmark, Ecansya, Xeloda, Symlođa	bezpłatnie
karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin – Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	bezpłatnie
cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord	bezpłatnie
cyklofosfamid	Endoxan	bezpłatnie
dakarbazyňa	Detimedac	bezpłatnie
doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicin - Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord	bezpłatnie
etopozyd	Etoposid - Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord,	bezpłatnie
fuorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord	bezpłatnie
ifosfamid	Holoxan	bezpłatnie
irynotekan	Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe	bezpłatnie
lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	bezpłatnie
mitomycyna	Mitomycin Accord, Mitomycin C Kyowa	bezpłatnie
oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	bezpłatnie
oksaliplatyna	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva, Oxaliplatinum Accord	bezpłatnie
winblastyna	Vinblastin-Richter	bezpłatnie
winkrystyna	Vincristine Teva, Vincristin-Richter	bezpłatnie
winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec	bezpłatnie
temozolomid	Temodal, Temostad, Temozolomide Accord, Temozolomide Fair-Med., Temozolomide Glenmark	bezpłatnie

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Uwzględnione w analizie wnioskodawcy	„Jako komparator wybrano najlepszą dostępną terapię podtrzymującą ze względu na brak refundacji w Polsce terapię regorafenibem, która jest zalecana w wytycznych postępowania jako terapia przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia. W związku z tym jedyną dostępną terapią dla takich osób pozostaje najlepsza terapia podtrzymująca.”	Wybór poprawny. Poza BSC obecnie brak jest innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po wyczerpaniu innych, dostępnych terapii lub przy braku możliwości ich zastosowania.
najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC)		
Odrzucone w analizie wnioskodawcy		Wybór poprawny. Lek nie jest aktualnie refundowany w Polsce, a jego profil bezpieczeństwa budzi wątpliwości.
regorafen b		

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab	„W Polsce leczenie chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego opiera się w pierwszej kolejności na schematach zawierających fluorouracyl i irynotekan/oksaliplatynę, a dalej terapii ukierunkowanej z zastosowaniem bewacyzumabu oraz leków z grupy anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab). W przypadku pacjentów, którzy wykorzystali wymienione schematy leczenia, nie ma ustalonego standardu dalszego postępowania, zaś rokowanie jest niekorzystne.”	Wybór poprawny. Wymienione leki stosowane są we wcześniejszych liniach leczenia. Wnioskowany lek ma być stosowany po niepowodzeniu tych terapii lub w przypadku braku możliwości ich zastosowania.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia	niespełnienie kryteriów włączenia	Bez uwag. Można jedynie dodać, że program lekowy wymaga wieku ≥ 18 lat. Badania ostatecznie włączone do analizy takich pacjentów obejmowały - badanie RECURSE pacjentów dorosłych, a badanie Yoshino 2012 pacjentów w wieku ≥ 20 lat.
Interwencja	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodnie z ChPL Lonsurf)	niespełnienie kryteriów włączenia	Bez uwag.
Komparatory	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)	niespełnienie kryteriów włączenia	Bez uwag.
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite (OS), - przeżycie bez progresji (PFS), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Nie uwzględniono oceny jakości życia, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dotyczące >20 pacjentów	badania kliniczne bez randomizacji, badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤ 20 pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem artykuły przeglądowe i poglądowe	Bez uwag.
Typ publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne dotyczące wyników z przedłużonej analizy przeżycia z randomizowanych badań klinicznych	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy), raporty badań klinicznych, listy do redakcji	Bez uwag.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 01.03.2017 r. wnioskodawca dokonał przeszukania następujących baz danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku [Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym:
 - NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
 - National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
 - HAS/ANAES (Haute Autorité de Santé),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w marcu 2017 r. W wyniku przeszukiwania aktualizującego wykonanego przez analityka Agencji w dniu 19.09.2017 r. została odnaleziona 1 dodatkowa, potencjalnie kwalifikująca się publikacja. Nie została ona uwzględniona przez wnioskodawcę (także na liście publikacji odrzuconych) mimo tego, że była opublikowana i dostępna przed dniem 01.03.2017 r. (datą wyszukiwania wnioskodawcy). Jest to badanie „*Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECOURSE trial*” (Longo-Muñoz 2016). Można jednak uznać, że wskazane badanie nie spełnia kryteriów włączenia, ponieważ jest zorientowane na subpopulację pacjentów hiszpańskich.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy klinicznej 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (badania II i III fazy). Ponadto wnioskodawca zakwalifikował do analizy trzy publikacje w formie doniesień konferencyjnych, w których przedstawiono zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego z badania III fazy.

Wnioskodawca włączył 6 badań obserwacyjnych na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wnioskodawca włączył następujące badania:

- 2 randomizowane badania kliniczne (RECOURSE, Yoshino 2012);
- retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016);
- 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej:
 - Yoshino 2016 (prospektywne);
 - Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne);
- publikacje w formie doniesień konferencyjnych:
 - zaktualizowana analiza przeżycia z badania RECOURSE (Karthaus 2016, Mayer 2016);
 - zaktualizowana analiza przeżycia z badania Yoshino 2012 (Yoshino 2016a).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT RECURSE (III fazy) i Yoshino 2012 (II fazy) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 linie leczenia standardową chemioterapią, w tym terapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, a w badaniu RECURSE także bewacyzumab oraz cetuksymab lub panitumumab (w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS).

W obu badaniach dawkowanie triflurydyny/typiracylu było zgodne z ChPL Lonsurf - 35 mg/m² powierzchni ciała podawane doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Protokoły badań zakładały możliwość redukcja dawki leku w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W ramach randomizacji pacjentów przydzielano do 2 grup: triflurydyna/typiracyl + najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. Best Supportive Care) oraz placebo + BSC. W obu badaniach BSC nie zostało zdefiniowane, co jest ich ograniczeniem. W badaniu RECURSE podano, iż pacjenci nie mogli przyjmować innych terapii przeciwnowotworowych, w tym chemioterapii, terapii hormonalnej lub immunoterapii.

W badaniu RECURSE stan pacjentów oceniano co 2 tygodnie w trakcie leczenia, a następnie co 8 tygodni od chwili zakończenia terapii do momentu zgonu lub dnia zbierania danych. Radiologiczną ocenę nowotworu przeprowadzano co 8 tygodni. Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby, pojawienia się ciężkich zdarzeń niepożądanych, rezygnacji z badania, zgonu lub decyzji lekarza o zaprzestaniu leczenia.

W badaniu Yoshino 2012 stan pacjentów oceniano co 2 tygodnie. Diagnostykę obrazową wykonywano w 4, 8 i 12 tygodniu po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 8 tygodni. Jeżeli leczenie zakończono z innego powodu niż progresja choroby, diagnostykę obrazową przeprowadzano zgodnie z planem do czasu progresji. Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie RECURSE Źródło finansowania: Taiho Pharmaceutical	Badanie Yoshino 2012 Źródło finansowania: Taiho Pharmaceutical
Metodyka	
<p>Międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, u wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.</p> <p>Opis metody randomizacji: typu biased-coin ze stratyfikacją w oparciu o status genu KRAS, czas od zdiagnozowania pierwszego przerzutu, geograficzny region pochodzenia.</p> <p>Zaślepienie: podwójnie ślepa próba</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T/T: 1 – pacjent nie otrzymał leku; - BSC: 1 – pacjent nie otrzymał leku <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5</p> <p>Okres obserwacji: mediana: 11,8 mies.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Japońskie, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie II fazy.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja centralna metodą minimalizacji w oparciu o status ECOG</p> <p>Zaślepienie: podwójnie zaślepienie</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T/T: 1 pacjent nie rozpoczął terapii, 109 pacjentów przerwało terapię (99 osób – progresja choroby, 4 – zdarzenia niepożądane, 1 – decyzja lekarza, 1 – naruszenie protokołu, 4 – inny powód) - BSC: 1 pacjent nie rozpoczął leczenia, 57 przerwało terapię (56 osób – progresja choroby, 1 – zdarzenie niepożądane) <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5</p> <p>Okres obserwacji: mediana 11,3 mies.</p> <p>Typ analizy: mITT*</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
Punkty końcowe	
<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) • ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) • wskaźnik kontroli choroby (DCR) • bezpieczeństwo 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniej obserwacji <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji (PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny • odpowiedź na leczenie (ORR) • wskaźnik kontroli choroby (DCR) - całkowita lub częściowa odpowiedź oraz stabilna choroba co najmniej 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia • czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas pomiędzy osiągnięciem całkowitej/częściowej odpowiedzi a progresją choroby

		<ul style="list-style-type: none"> • czas do niepowodzenia leczenia (TTF) - czas pomiędzy randomizacją a przerwaniem leczenia, progresją lub zgonem z dowolnej przyczyny; • bezpieczeństwo
Liczebność N = 800	Populacja populacja ogólna badania	Liczebność N = 172
N = 534 (ITT, skuteczność), N = 533 (mITT, bezpieczeństwo)	Lonsurf (35 mg/m ² powierzchni ciała podawane doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu) + BSC	N = 114 (ITT), wyniki podano dla N = 113 (bezpieczeństwo, wykluczono pacjenta który nie przyjął ani jednej dawki leku) i 112 (skuteczność, wykluczono pacjenta, który nie przyjął ani jednej dawki leku, a dodatkowo chorego, który naruszył protokół badania i jednocześnie przyjmował zabronione leczenie) (mITT)
n = 266 (ITT, skuteczność), n = 265 (mITT, bezpieczeństwo)	Placebo + BSC	N = 58 (ITT), N = 57 (mITT, bezpieczeństwo, skuteczność)
(Wybrane) kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony biopsją gruczolakorak okrężnicy lub odbytu; • stosowanie uprzednio co najmniej 2 schematów standardowych chemioterapii, które mogły obejmować także chemioterapię uzupełniającą, jeżeli nawrót choroby nastąpił w ciągu 6 miesięcy od ostatniego podania terapii, jeżeli progresja choroby nastąpiła w ciągu 3 miesięcy od ostatniego podania terapii lub jeżeli wystąpiły klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane ze standardową chemioterapią, które wykluczały ponowne podanie leku; • stosowane uprzednio chemioterapie musiały obejmować następujące leki: fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, bewacyzumab, a u pacjentów z dzkim typem genu KRAS także cetuksymab lub panitumumab; • znany status genu KRAS; • status ECOG 0-1; • odpowiednie funkcje nerek, wątroby i szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, nieresekcyjny, przerzutowy gruczolakorak jelita grubego; • stosowanie uprzednio co najmniej 2 schematów standardowych chemioterapii; • oporność lub brak tolerancji na leczenie fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną; • możliwość oceny zmian wg kryteriów RECIST v.1.0; • status ECOG 0-2; • odpowiednie funkcje nerek, wątroby i szpiku kostnego 	
(Wybrane) kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek <18 lat • ciąża i karmienie piersią • inne poważne zaburzenia (np. aktywne infekcje, niekontrolowana cukrzyca, HIV; pozostałe kryteria wymienione w protokole badania) 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek <20 lat • inne poważne choroby współistniejące 	

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; **ITT** – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem; **mITT** – zmodyfikowana populacja ITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, chyba że wskazano inaczej); **RECIST** (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) - kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych

* populacja została nieprawidłowo określona jako ITT w publikacji (112 zamiast 114 osób)

Szczegółowe charakterystyki wejściowe pacjentów uczestniczących w badaniu RECOURSE i Yoshino 2012 przedstawiono w tabeli poniżej.

Natomiast pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Masuishi 2016, Yoshino 2016, Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016) zostały opisane w rozdziale 4.2.8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania

Analizowana cecha	RECOURSE		Yoshino 2012	
	T/T (N=534)	Placebo (N=266)	T/T (N=112)	Placebo (N=57)
Wiek, mediana (zakres)	63 (27-82)	63 (27-82)	63 (28-80)	62 (39-79)
Płeć, n (%)				
męska	326 (61)	165 (62)	64 (57)	28 (49)
żeńską	208 (39)	101 (38)	48 (43)	29 (51)
Rasa, n (%)				
biała	306 (57)	155 (58)	0	0
azjatycka	184 (34)	94 (35)	112 (100)*	57 (100)*
czarna	4 (<1)	5 (2)	0	0
Status ECOG, n (%)				
0	301 (56)	147 (55)	72 (64)	35 (61)
1	233 (44)	119 (45)	37 (33)	21 (37)
2	0	0	3 (3)	1 (2)

Pierwotne ognisko choroby, n (%)				
okreźnica	338 (63)	161 (61)	63 (56)	36 (63)
odbytnica	196 (37)	105 (39)	49 (44)	21 (37)
Mutacja KRAS, n (%)				
nie	262 (49)	131 (49)	54 (55) [^]	24 (48) [^]
tak	272 (51)	135 (51)	45 (45) [^]	25 (52) [^]
Czas od rozpoznania przerzutów, n (%)				
< 18 miesięcy	111 (21)	55 (21)	-	-
≥ 18 miesięcy	423 (79)	211 (79)	-	-
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)				
2	95 (18)	45 (17)	17 (15)	13 (23)
3	119 (22)	54 (20)	95 (85) [†]	44 (77) [†]
≥ 4	320 (60)	167 (63)	-	-

* do badania włączano jedynie Japończyków;

[^] status mutacji KRAS określano u 99 pacjentów z grupy T/T (88%) oraz u 50 pacjentów z grupy placebo (88%);

[†] ≥ 3 linie leczenia;

Populacja badania Yoshino 2012 stanowiła około ¼ populacji badania RECURSE. W obu badaniach mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata, z wyjątkiem grupy placebo w badaniu Yoshino 2012 (62 lata). W badaniu RECURSE występowała większa dysproporcja pomiędzy płciami, z przewagą udziału mężczyzn. W populacji Yoshino 2012 stosunek mężczyzn do kobiet był bardziej wyrównany (ramię interwencji: 57%/43%, ramię placebo: 49%/51%).

Rasa biała stanowiła 57% i 58% grupy badanej RECURSE. Jako ograniczenie należy wymienić fakt, że 100% populacji badania Yoshino 2012 to reprezentanci rasy azjatyckiej. Jest to szczególnie istotne przy porównywaniu wyników skuteczności terapii, gdyż badanie RECURSE wykazuje różnice pomiędzy osiąganymi efektami pomiędzy rasą białą a azjatycką.

Biorąc pod uwagę status ECOG, Yoshino 2012 rozszerzyło kryteria włączenia względem kryteriów programu lekowego załączonego przez wnioskodawcę (status ECOG 0-2 zamiast 0-1, odsetek pacjentów ze stanem sprawności 2 by jednak niewielki – ok. 3%). Procent populacji ze stopniem sprawności 0 to 55-56% w badaniu RECURSE i 61-64% w badaniu Yoshino 2012. Pacjenci ze stanem sprawności 1 stanowili 44-45% populacji RECURSE oraz 33-37% badania Yoshino 2012.

Jako pierwotne ognisko choroby częściej była wymieniana okrężnica niż odbytnica w obu badaniach. Czas od rozpoznania przerzutów był uwzględniony jedynie w RECURSE i u 79% pacjentów był równy lub przekraczał 18 miesięcy.

Mutacja KRAS, w każdym z ramion badania RECURSE, wystąpiła u 51% pacjentów, podczas, gdy w badaniu Yoshino 2012 mutację tę posiadało 45% uczestników ramienia interwencji i 52% ramienia placebo. Większość pacjentów obu badań otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych linii leczenia. W Yoshino 2012 badanych o tym statusie było 85% w grupie przyjmującej Lonsurf i 77% w grupie placebo. 60% (grupa Lonsurf) i 63% (placebo) pacjentów badania RECURSE przeszło co najmniej 4 terapie.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy klinicznej 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (badania II i III fazy). Ponadto wnioskodawca zakwalifikował trzy publikacje w formie doniesień konferencyjnych, w których przedstawiono zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego z badania III fazy.

Wnioskodawca zakwalifikował 6 badań obserwacyjnych na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Niewielka ilość randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Do analiz włączono 2 randomizowane badania triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego spełniające kryteria włączenia do przeglądu: RECURSE i Yoshino 2012. Łącznie w badaniach T/T wzięło udział 972 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.”
- „Populacje z badań RECURSE i Yoshino 2012 w niewielkim stopniu różniły się między sobą w odniesieniu do uprzednio stosowanych terapii.”

- „Do badania RECURSE włączano chorych ze stopniem sprawności 0 – 1 wg ECOG, a do badania Yoshino 2012 ze stopniem sprawności 0 – 2 wg ECOG, jednak jedynie ok. 2% pacjentów charakteryzowało się stopniem sprawności 2.”
- „Populacje z obu badań różniły się istotnie pod względem rasy pacjentów włączonych do leczenia triflurydyną/typiracylem. Do badania RECURSE włączono głównie pacjentów rasy białej (57,5%) oraz azjatyckiej (34,7%), natomiast do badania Yoshino 2012 jedynie pacjentów rasy azjatyckiej.”
- „Wyniki części metaanaliz dotyczących bezpieczeństwa charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych, która mogła wynikać z opisanych powyżej różnic w charakterystyce populacji, w związku z czym należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.”
- „Dodatkowo, na potrzeby analizy efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej, do analizy zakwalifikowano 6 badań obserwacyjnych, w których chorym z przerzutowym rakiem jelita grubego podawano triflurydynę/typiracyl. Wszystkie badania obserwacyjne zostały przeprowadzone w japońskich ośrodkach, w związku z czym założono, iż 100% populacji stanowili Azjaci.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

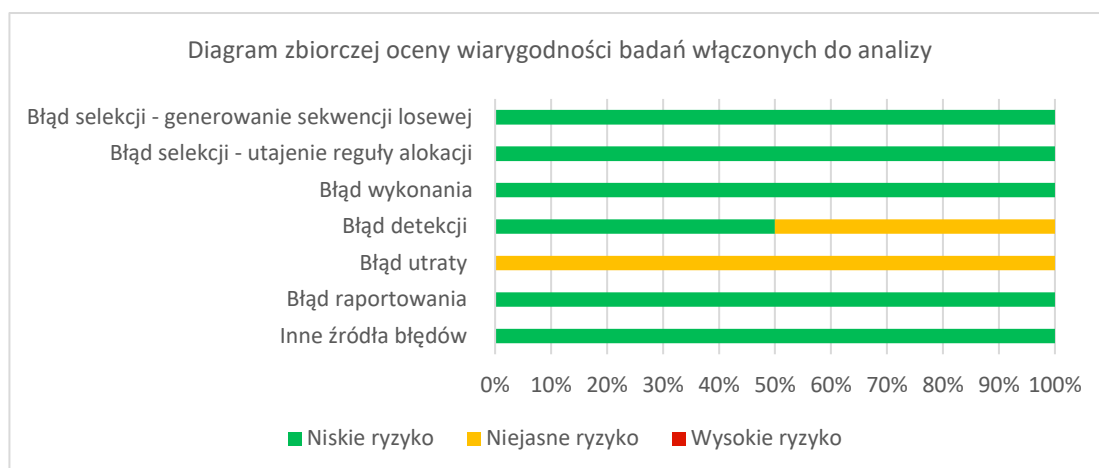
- Istotnym ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie jakości życia chorych, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
- Brak jest danych klinicznych odnośnie populacji pacjentów z brakiem możliwości zastosowania terapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR, która kwalifikuje się do wnioskowanego programu lekowego.
- W badaniu RECURSE, ale już nie w badaniu Yoshino 2012, pacjenci musieli wcześniej przyjmować bewacyzumab, a pacjenci z dzikim typem genu KRAS także cetuksymab lub panitumumab (program lekowy przewiduje ich wcześniejsze przyjmowanie lub brak możliwości stosowania). Problem ten łagodzi fakt, że w praktyce tylko ok. 20% pacjentów badania Yoshino 2012 nie przyjęło bewacyzumabu. Należałoby rozważyć jak wcześniejsze leczenie biologiczne może wpływać na skuteczność terapii T/T - analiza podgrup badania Yoshino 2012 wskazuje na niższą skuteczność T/T w przypadku wcześniejszego stosowania bewacyzumabu i cetuksymabu. Jednocześnie w badaniu RECURSE skuteczność leczenia rośnie wraz z liczbą linii wcześniejszych terapii. Można przypuszczać więc, że wpływ na efekt leczenia ma liczba wcześniejszych linii terapii, ale także ich rodzaj (chemioterapia vs leczenie biologiczne).
- Analitycy Agencji, podobnie jak wnioskodawca, podkreślają, że populacja badania Yoshino 2012 była w 100% azjatycka. Jest to szczególnie ważne ze względu na fakt, że badanie RECURSE pokazało różnice w wynikach zależnie od rasy pacjentów. Również badania obserwacyjne prowadzone były jedynie w japońskich ośrodkach, co obniża wiarygodność zewnętrzną wyników przy ocenie zasadności refundacji w populacji polskiej. W badaniu RECURSE uczestniczyli pacjenci z USA, Australii i Europy, ale nie z ośrodków w Polsce.
- Do badania Yoshino 2012 włączono pacjentów ze stopniem sprawności 0-2 wg skali ECOG, podczas gdy do programu lekowego załączonego przez wnioskodawcę mogą być zakwalifikowani tylko pacjenci ze stanem 0-1 (odsetek pacjentów ze stanem sprawności 2 był jednak niewielki).
- Badanie Yoshino 2012, włączone przez wnioskodawcę, niepoprawnie określa populację ITT (badacze Yoshino 2012 jako populację ITT podają liczbę 112, podczas gdy ITT wynosi 114 pacjentów).

Poniżej zamieszczono ocenę jakości badań RECURSE i Yoshino 2012 wg Cochrane'a.

Tabela 17. Ocena RCT: RECURSE i Yoshino 2012 wg Cochrane

	RECURSE		Yoshino 2012	
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko	+	Niejasne ryzyko*	?
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niejasne ryzyko	?	Niejasne ryzyko	?
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+

* w związku z informacją odnalezioną w publikacji Yoshino 2012 według, której badacze mogli znać przydział pacjentów do grupy interwencji lub komparatora („In view of the differences in haematological toxic effects, we believe that the investigators in charge might have been aware of the assignment for some patients, but that each patient was not aware of his or her assignment”)



Rycina 1. Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badań (RECOURSE, Yoshino 2012) włączonych do analizy

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (Relative Risk, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. Risk Difference, RD).

W odniesieniu do zmiennych typu *time to event* w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu zgodnie z zaleceniami QUOROM. Wykorzystywano program RevMan wersja 5.2 oraz StatsDirect 2.8.0.

Do oceny heterogeniczności danych wykorzystywano statystykę I^2 lub Q Cochran. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (Fixed Effect). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$ lub CochranQ $p < 0,1$), stosowano model z efektami losowymi (Random Effect).

Do dodatkowych obliczeń statystycznych wykorzystano program RevMan wersja 5.2 oraz Microsoft Excel 2013.

Ze względu na różnice w charakterystyce pacjentów badań RECOURSE oraz Yoshino 2012 (np. co do rasy bądź linii wcześniejszego leczenia) do wyników metaanalizy tych badań należy podchodzić z ostrożnością.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność terapii triflurydyną/typiracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: RECOURSE i Yoshino 2012. W obu badaniach komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo. Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

Zarówno w badaniu RECOURSE, jak i Yoshino 2012 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, ang. Overall Survival). Ponadto w obu badaniach oceniano przeżycie bez progresji (PFS, ang. Progression-Free Survival), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. Objective Response Rate), wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. Disease Control Rate) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych. W badaniu Yoshino 2012 jako drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano także czas trwania odpowiedzi na

leczenie oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. Time To Treatment Failure). Odpowiedź na leczenie w badaniach oceniano w oparciu o kryteria RECIST.

Przeżycie całkowite – populacja całkowita

Tabela 18. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS)

Parametr	RECOURSE – analiza pierwotna		RECOURSE – zaktualizowana analiza		Yoshino 2012 – analiza pierwotna		Yoshino 2012 – zaktualizowana analiza	
	T/T (N=534)	placebo (N=266)	T/T (N=534)	placebo (N=266)	T/T (N=112)	placebo (N=57)	T/T (N=112)	placebo (N=57)
Zgony, n/N (%)	364/534 (68%)	210/266 (79%)	463/534 (86,7%)	249/266 (93,6%)	75/112 (67%)	48/57 (84%)	167/169 (98,8%)	
Mediana OS (95% CI), m-ce	7,1 (6,5; 7,8)	5,3 (4,6; 6,0)	7,2 (6,6; 7,8)	5,2 (4,6; 5,9)	9,0 (7,3; 11,3)	6,6 (4,9; 8,0)	9,0	6,6
HR (95% CI) p	0,68 (0,58; 0,81) p<0,001		0,69 (0,59; 0,81) p<0,001		0,56 (0,39; 0,81) p=0,0011		0,63 (0,45; 0,87) p=0,0066	
roczne przeżycie (95% CI), %	26,6 (22,2; 31,1)*	17,6 (12,7; 23,1)*	27,1 (23,3; 30,9)	16,6 (12,4; 21,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

*dane zaczerpnięte ze zaktualizowanej analizy OS, brak informacji o 95% CI w bazowej publikacji badania RECOURSE

Dostępne są wyniki analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej (w przypadku badania RECOURSE pierwotne wyniki dotyczą daty odcięcia 24 stycznia 2014 r., kiedy wystąpiło 72% zdarzeń, dane analizy końcowej pochodzą z 8 października 2014 r., kiedy zarejestrowano 89% zdarzeń, nie podano mediany okresu obserwacji dla analizy przedłużonej; analiza finalna badania Yoshino 2012 wykorzystuje dane z 19 stycznia 2015 r. zamiast z 4 lutego 2011 r., mediana okresu obserwacji wynosiła 57,5 miesiąca, a liczba zdarzeń wynosiła wówczas 167 (98,8%) podczas gdy w momencie przeprowadzania analizy pierwotnej odnotowano 123 zgony (72,8%)).

Mediany przeżycia całkowitego w obu analizach Yoshino 2012 są takie same i wynoszą 9,0 miesięcy (95% CI: 7,3-11,3) u pacjentów przyjmujących Lonsurf i 6,6 miesiąca (95% CI: 4,9-8,0) w grupie placebo (brak przedziałów ufności dla analizy przedłużonej). Wyniki badania RECOURSE nieznacznie się różnią w zależności od daty odcięcia. W ramieniu interwencji mediana OS to 7,1 miesiąca (95% CI: 6,5-7,8) dla analizy pierwotnej i 7,2 (95% CI: 6,6-7,8) po aktualizacji. Dla grupy placebo wyniki to 5,3 miesiąca (95% CI: 4,6-6,0) przed aktualizacją oraz 5,2 (95% CI: 4,6-5,9) w zaktualizowanej analizie. W przypadku badania RECOURSE przedziały ufności dla median nie zachodzą na siebie.

Wyniki HR wskazują, że ryzyko zgonu w związku z przyjmowaniem interwencji zamiast placebo obniżyło się o około 30% na podstawie badania RECOURSE i około 40% na podstawie badania Yoshino 2012. Wyniki są istotne statystycznie.

Odsetek przeżyć jednorocznych wynosił 26,6% (95% CI: 22,3-31,1) oraz 17,6% (95% CI: 12,7-23,1) odpowiednio w grupie T/T i placebo na podstawie analizy pierwotnej badania RECOURSE (natomiast współczynnik półrocznego przeżycia odpowiednio 58% i 44%). Na podstawie analizy końcowej było to zaś 27,1% (95% CI: 23,3-30,9) oraz 16,6% (95% CI: 12,4-21,4). Brak takich danych dla badania Yoshino 2012.

Metaanaliza badań RECOURSE i Yoshino 2012 wykazała spadek ryzyka zgonu w związku z przyjmowaniem T/T zamiast placebo o 34% (HR=0,66; 95% CI: 0,56-0,77) i 32% (0,68; 95% CI: 0,59-0,78), odpowiednio na podstawie analizy pierwotnej oraz analizy danych zaktualizowanych. Wyniki metaanalizy należy interpretować z ostrożnością ze względu na różnicę w charakterystyce populacji badań RECOURSE oraz Yoshino 2012. Dodatkowo, dla analizy pierwotnej względnie zgodne są mediany okresu obserwacji (11,8 miesiąca w badaniu RECOURSE i 11,3 miesiąca w badaniu Yoshino 2012), natomiast niejasne jest to w przypadku analizy zaktualizowanej, gdzie wydaje się, że w przypadku badania Yoshino 2012 dostępne są dane dla dłuższego okresu obserwacji.

Przeżycie całkowite - analiza subpopulacji

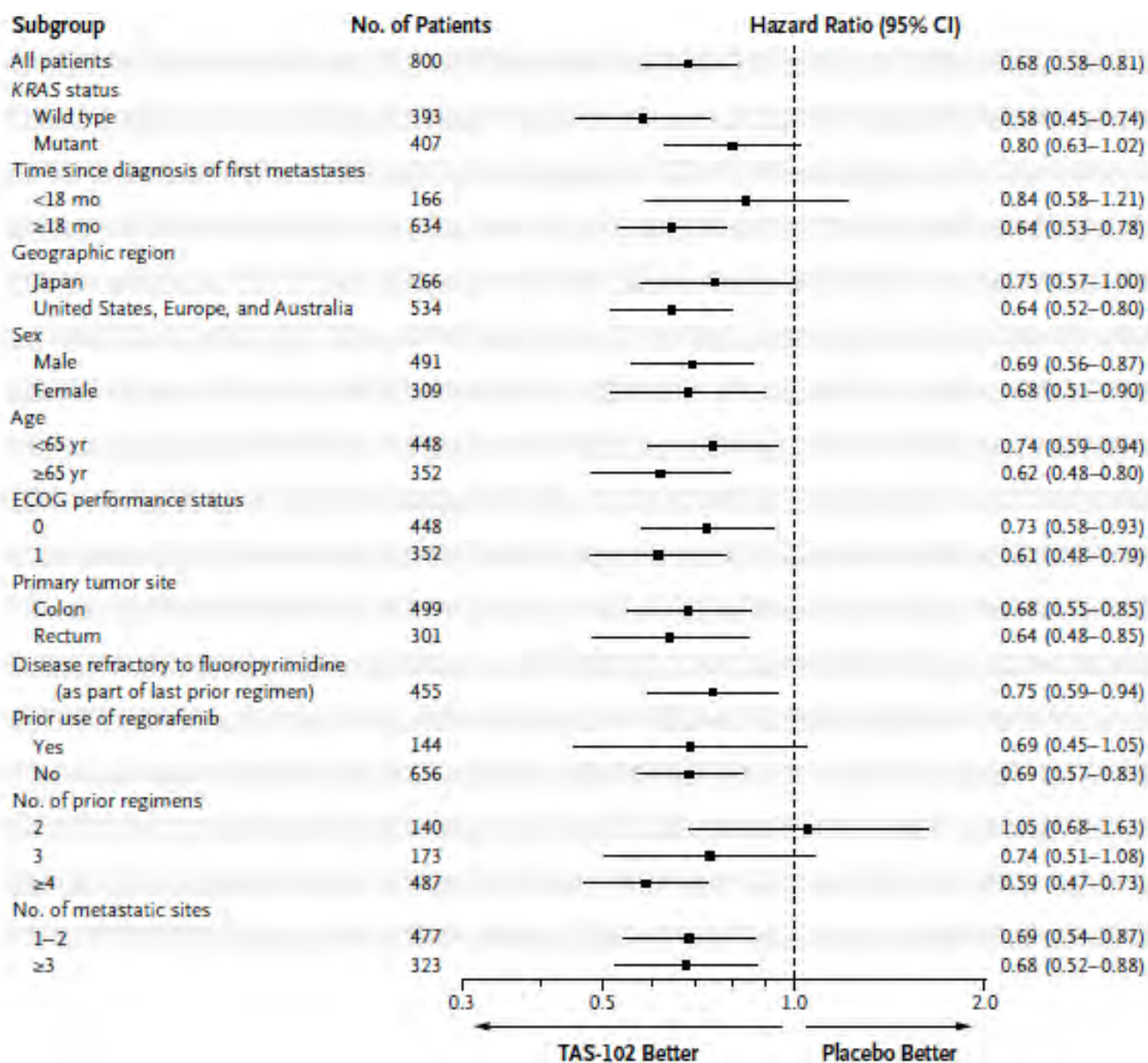
Badacze RECOURSE przeanalizowali przeżycie całkowite także w subpopulacjach. Parametry, które uwzględnili to: status KRAS, czas od diagnozy pierwszego przerzutu, geograficzny region pochodzenia, płeć, wiek, status ECOG, pierwotne ognisko choroby, oporność na fluoropirymidynę, stosowanie regorafenu, liczbę wcześniejszych linii leczenia oraz liczbę miejsc zajętych przerzutami.

Analiza wyników badania RECOURSE pokazuje, że skuteczność wnioskowanego leku jest zmienna w zależności od regionu geograficznego. U populacji japońskiej HR wynosi 0,75 (0,57-1,00), a u pacjentów ze

Stanów Zjednoczonych, Europy i Australii jest korzystniejszy i wynosi 0,64 (0,52-0,80). Jest to szczególnie ważne biorąc pod uwagę, że wnioskodawca włączył do analizy również badanie Yoshino 2012, którego populacja jest w 100% azjatycka.

Wyniki analizy RECURSE wykazują różnicę pomiędzy efektami stosowania wnioskowanej terapii u pacjentów z dzikim typem KRAS - HR=0,58 (0,45-0,74), a tymi z mutacją - HR=0,80 (0,63-1,02), z lepszą skutecznością u tej pierwszej grupy (w drugiej grupie wynik jest nieistotny statystycznie). Warto zaznaczyć, że analiza subpopulacji w badaniu Yoshino 2012 wykazała odwrotną zależność - wynik dla subpopulacji z dzikim typem KRAS był nieistotny statystycznie.

Skuteczność wnioskowanego leku była większa także u starszych pacjentów (≥ 65 lat) – HR=0,62 (0,48-0,80); pacjentów, którzy przeszli co najmniej 4 terapie - HR=0,59 (0,47-0,73); osób ze statusem ECOG równym 1 - HR=0,61 (0,48-0,79). W subpopulacji, która uprzednio przyjmowała 2 linie leczenia, wartość HR dla przeżycia całkowitego była większa niż 1 (HR=1,05; 95% CI: 0,68; 1,63), wynik nie jest istotny statystycznie.



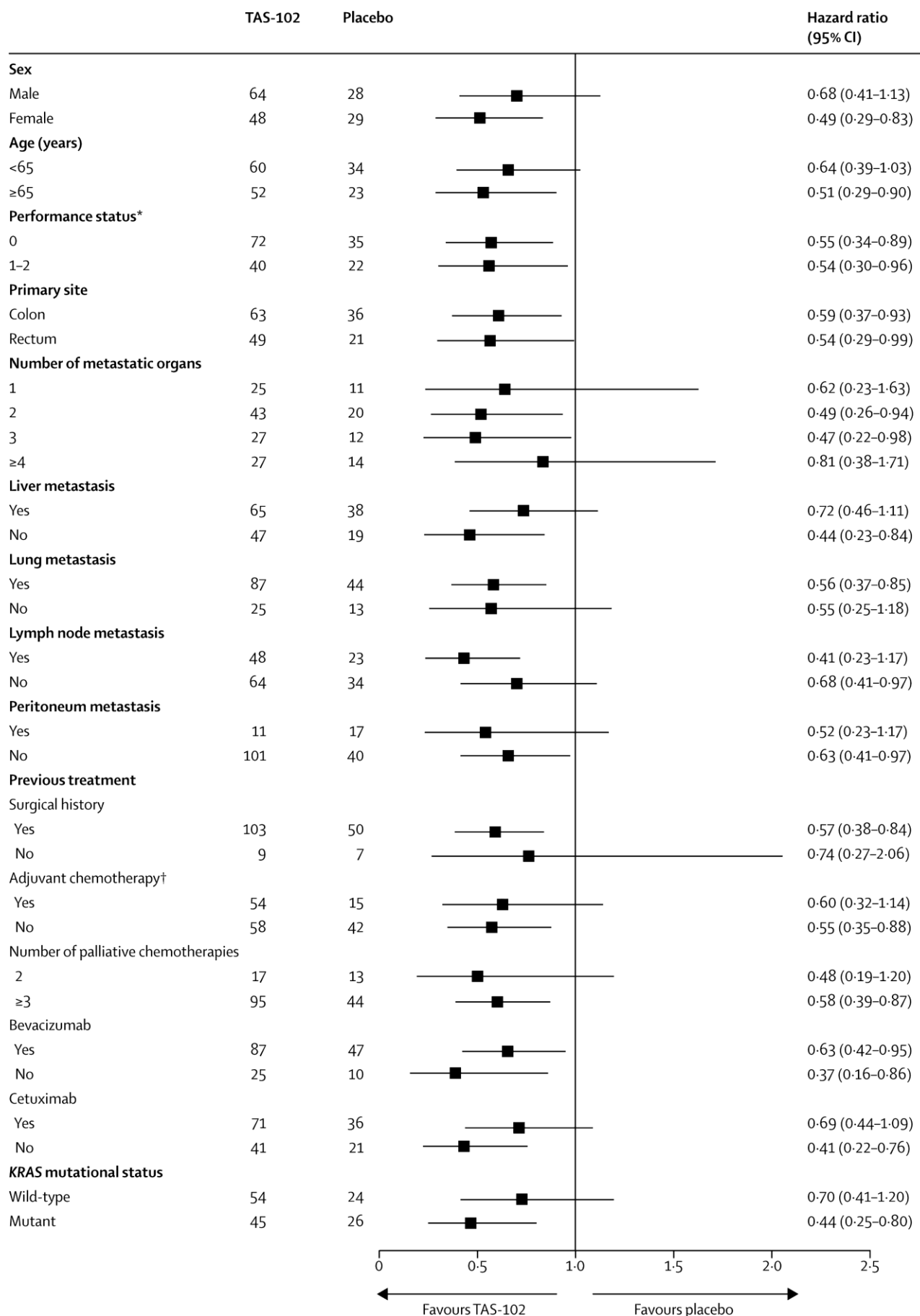
Rycina 2. Analiza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite – analiza subpopulacji (RECURSE)

Również w badaniu Yoshino 2012 wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu na przeżycie całkowite był oceniony w zdefiniowanych subpopulacjach w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby,

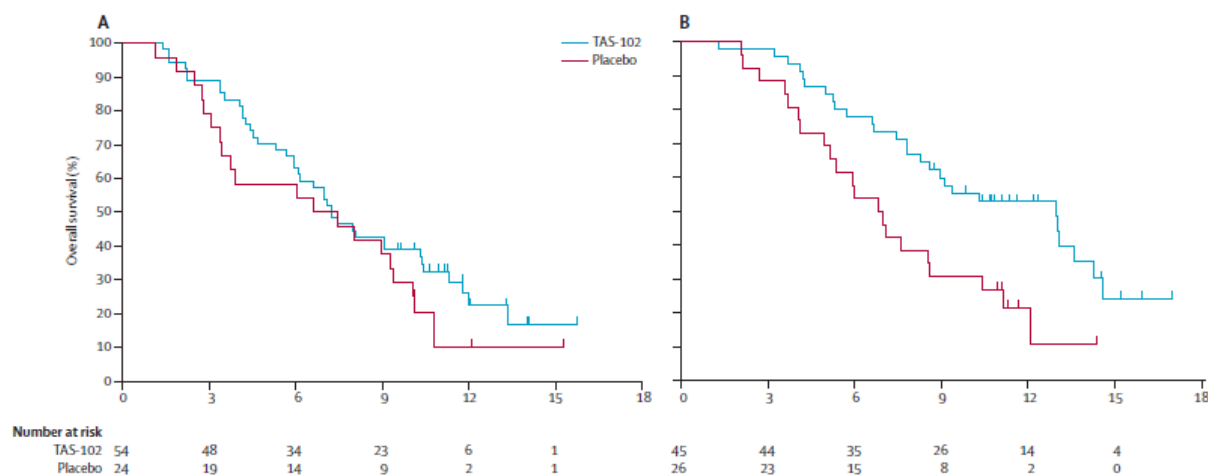
liczby miejsc zajętych przerzutami, występowania przerzutów w wątrobie, płucach, węzłach chłonnych i otrzewnej, wcześniej stosowanego leczenia oraz statusu KRAS. Wiele wyników było nieistotnych statystycznie.

W badaniu Yoshino 2012 wnioskowana terapia również wykazała większą skuteczność u pacjentów powyżej 65 roku życia – HR=0,51 (0,29-0,90). Skuteczność T/T zależna od statusu ECOG została oceniona w dwóch subpopulacjach pacjentów, w stanie 0 i 1-2. Druga subpopulacja była szersza niż ta wymieniona w kryteriach włączenia do programu lekowego przez wnioskodawcę (0-1). Tym niemniej, efekt uzyskany pomiędzy grupami był bardzo zbliżony (0,55 vs 0,54), podczas gdy badanie RE COURSE wykazało dość znaczną różnicę – ale w tym przypadku porównywano pacjentów ze stanem ECOG 0 vs 1 (0,73 vs 0,61).

W badaniu Yoshino 2012 analizowano szczegółowo skuteczność T/T w zależności od statusu KRAS. Mediana OS wśród pacjentów z dzikim typem genu KRAS wynosiła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,1; 10,3) oraz 7,0 miesiące (95% CI: 3,4; 9,4) odpowiednio w grupie T/T i placebo (p=0,191). Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z mutacją genu KRAS wynosiła 13,0 miesiące (95% CI: 8,6; 14,3) oraz 6,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,6) odpowiednio w grupie T/T i placebo (p=0,0056). Nie stwierdzono, aby różnica efektów pomiędzy pacjentami z dzikim typem i mutacją w genie KRAS była istotna statystycznie (p=0,296). Na rycinie 4 przedstawiono analizę przeżycia całkowitego pacjentów w zależności od statusu genu KRAS.



Rycina 3. Analiza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite – analiza subpopulacji (Yoshino 2012)



Rycina 4. Analiza przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z dzikim typem genu KRAS (A) oraz z mutacją w genie KRAS (B) z badania Yoshino 2012

Ze względu na różnice w danych o skuteczności T/T w zależności od stanu genu KRAS leczonych pacjentów pomiędzy badaniami RECOURSE i Yoshino 2012 na obecnym etapie nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków w tym zakresie (wyniki są niejednoznaczne i niespójne).

Przeżycie bez progresji – populacja całkowita

Tabela 19. Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: przeżycie bez progresji (PFS)

Badanie	Triflurydyna/typiracyl				Placebo				HR (95% CI)
	n	N	%	mediana (95% CI)	n	N	%	mediana (95% CI)	
RECOURSE	472	534	88	2,0 (1,9; 2,1)	251	266	94	1,7 (1,7; 1,8)	0,48 (0,41; 0,57) p<0,001
Yoshino 2012 (ocena niezależnej komisji)	b.d.	112	b.d.	2,0 (1,9; 2,8)	b.d.	57	b.d.	1,0 (1,0; 1,0)	0,41 (0,28; 0,59) p<0,001
Yoshino 2012 (ocena badaczy)	b.d.	112	b.d.	2,7 (1,9; 3,2)	b.d.	57	b.d.	1,0 (1,0; 1,0)	0,35 (0,25; 0,50) p<0,001

W badaniu RECOURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych T/T oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo. Przedziały ufności dla median nie zachodzą na siebie. HR wynosi 0,48 (95% CI: 0,41; 0,57) p<0,001 – wynik jest istotny statystycznie.

W badaniu Yoshino 2012 PFS było oceniane przez niezależną komisję oraz przez badaczy. Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 2,0 miesiące (1,9; 2,8) w grupie T/T i 1,0 miesiąc (1,0; 1,0) w grupie placebo (HR=0,41 [95% CI: 0,28; 0,59]; p<0,001). W grupie T/T ocena komisji i badaczy była niespójna, badacze podali wyższą medianę PFS równą 2,7 miesiąca (1,9; 3,2). W przypadku placebo obie grupy były zgodne. Różnica w ocenie grupy T/T przełożyła się na korzystniejszy - HR=0,35 [95% CI: 0,25; 0,50]; p<0,001.

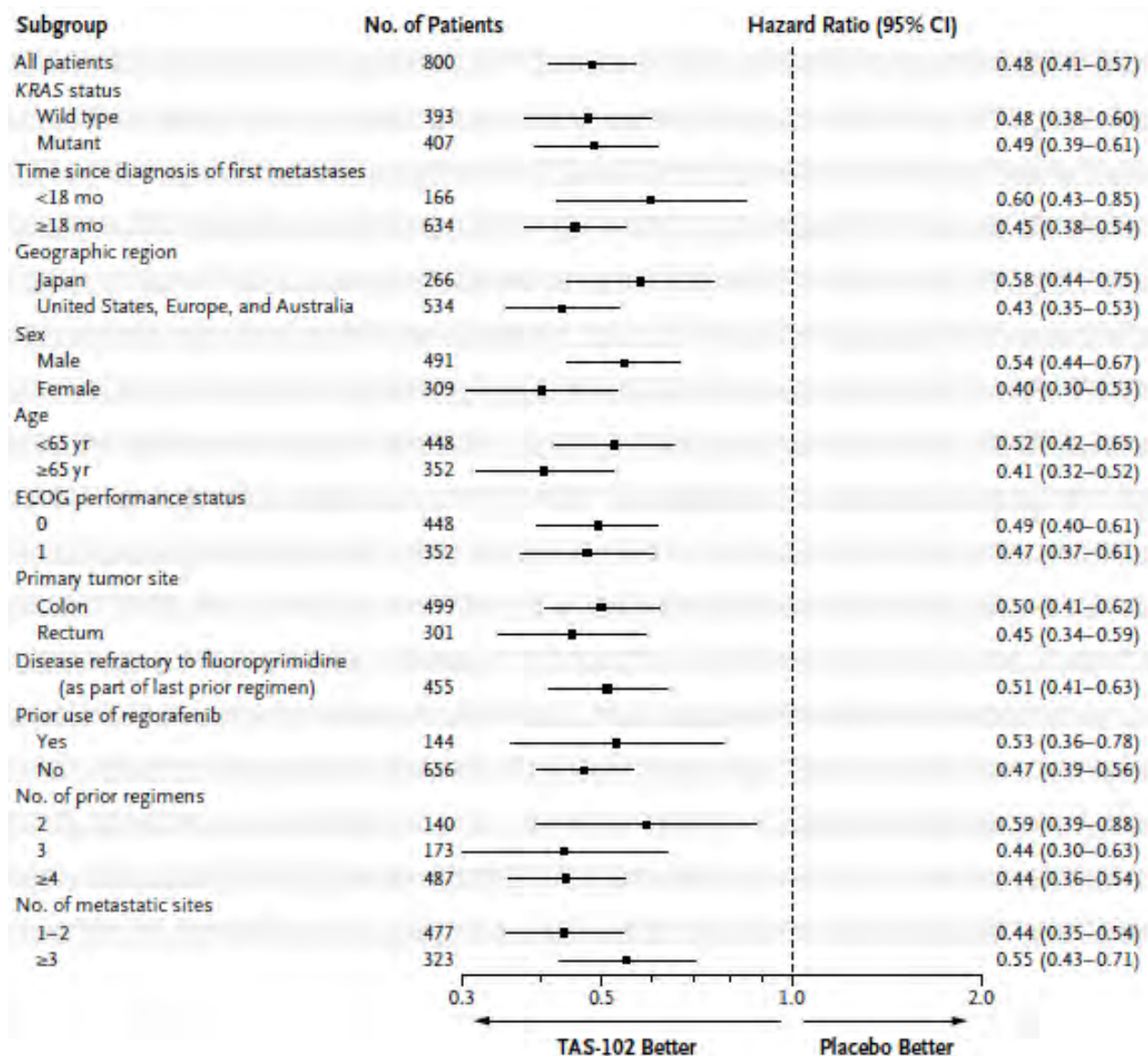
Na podstawie wyników badania RECOURSE i Yoshino 2012 przeprowadzono metaanalizę, która wykazała pozytywny wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo na przeżycie bez progresji choroby (HR=0,47 [95% CI: 0,40; 0,54]; p<0,001).

Przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji

W badaniu RECOURSE przeprowadzono analizę przeżycia bez progresji w subpopulacjach w zależności od: statusu KRAS, czasu od diagnozy pierwszego przerzutu, geograficznego regionu pochodzenia, płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, oporności na fluoropirymidynę, stosowania regorafenibu, liczby wcześniejszych linii leczenia oraz liczby miejsc zajętych przerzutami. Analiza wykazała przewagę triflurydyny/typiracylu nad placebo we wszystkich zdefiniowanych grupach, wszystkie wyniki były istotne statystycznie (patrz Rycina 5).

Warto podkreślić znaczącą różnicę pomiędzy wynikami dla subpopulacji z poszczególnych regionów geograficznych. Dla subpopulacji azjatyckiej HR wynosił 0,58 (0,44-0,75), a dla amerykańskiej, europejskiej i australijskiej 0,43 (0,35-0,53) – co sugeruje lepsze wyniki w populacji zbliżonej do polskiej, chociaż subpopulacja nieazjatycka w dalszym ciągu może być zróżnicowana.

Tak jak w przypadku OS, skuteczność terapii była większa u starszych pacjentów (≥ 65 lat) – HR=0,41 (95% CI: 0,32-0,52), z różnicą 0,11 w stosunku do pacjentów poniżej 65 roku życia. Duża dysproporcja wystąpiła też w skuteczności zależnej od płci – 0,14 na korzyść płci żeńskiej. Pacjenci w stanie 1 wg skali ECOG nieco lepiej reagowali na wnioskowaną terapię niż pacjenci ze stanem sprawności 0, ale przedziały ufności właściwie się pokrywają. Skuteczność T/T w subpopulacji bez i z mutacją KRAS była porównywalna (różnica 0,01, z przewagą dzikiego typu).



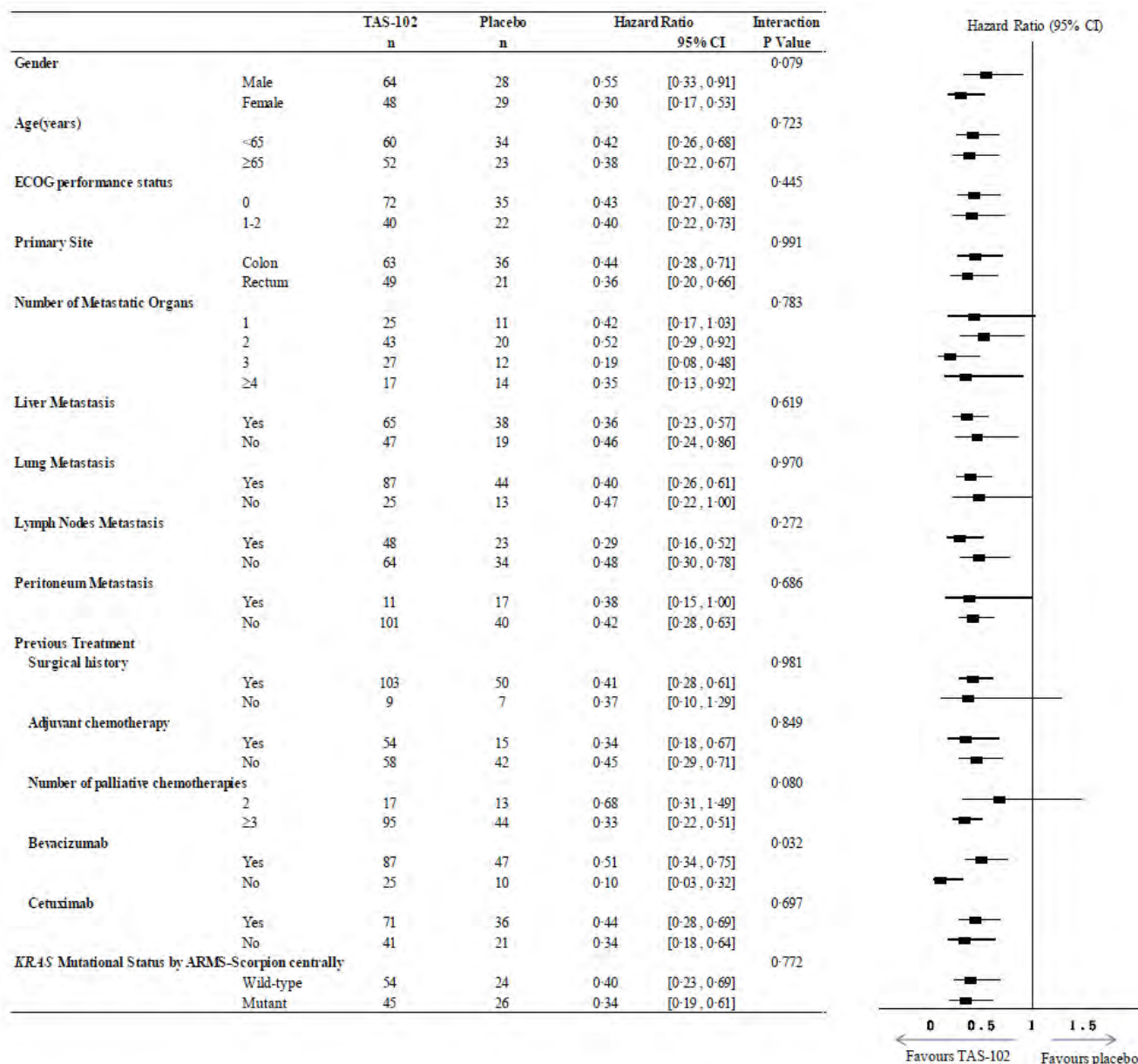
Rycina 5. Analiza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji (RECOURSE)

Również w badaniu Yoshino 2012 wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu na przeżycie bez progresji był zbliżony w zdefiniowanych subpopulacjach w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, liczby miejsc zajętych przerzutami, występowania przerzutów w wątrobie, płucach, węzłach chłonnych i otrzewnej, wcześniej stosowanego leczenia oraz statusu KRAS (jednak nie zawsze był istotny statystycznie).

Badanie Yoshino 2012 nie wykazało dużych różnic w efektach terapii T/T w zależności od statusu ECOG i wieku. Tak jak w badaniu RECOURSE, badacze Yoshino 2012 zauważyli znaczną przewagę w skuteczności leku Lonsurf wśród kobiet w porównaniu z płcią męską (kobiety – HR=0,30 vs mężczyźni – HR=0,55). Wyniki

HR w subpopulacjach podzielonych według obecności mutacji KRAS u pacjentów różniły się między sobą o 0,06, na korzyść osób z mutacją, czyli odwrotnie niż w badaniu RECURSE.

W badaniu Yoshino 2012 analizowano szczegółowo przeżycie bez progresji w zależności od statusu KRAS. Mediana przeżycia bez progresji wśród pacjentów z dzikim typem genu KRAS leczonych T/T wynosiła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,1; 2,8), a w grupie placebo 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1; HR=0,40; 95% CI: 0,23; 0,69; p=0,0004). W subpopulacji chorych z mutacją w genie KRAS mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,8 miesiąca (95% CI: 1,9; 4,7) oraz 1,0 (95% CI: 1,0; 1,2) odpowiednio w grupie T/T i placebo (HR=0,34; 95% CI: 0,19; 0,61; p<0,001). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obiema analizowanymi populacjami (p=0,772).



Rycina 6. Analiza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji (Yoshino 2012, ocena niezależnej komisji); *wykres zaczerpnięty z załącznika do publikacji Yoshino 2012

Odpowiedź na leczenie – populacja całkowita

W badaniu RECURSE oraz Yoshino 2012 odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST. Należy podkreślić, że w przypadku badania RECURSE wyników nie przedstawiono dla populacji ITT, ani nawet mITT, lecz dla populacji określonej jako *tumor-response population* (N=760), czyli grupy chorych, w której możliwe było dokonanie oceny odpowiedzi guza.

W populacjach obu badań tylko jeden pacjent - z grupy placebo badania RECURSE - uzyskał odpowiedź całkowitą. Żaden z pacjentów w badaniu Yoshino 2012 nie uzyskał CR.

U 8 pacjentów z gr. T/T (1,6%) w badaniu RECURSE oraz 1 pacjenta z gr. T/T (0,9%) w badaniu Yoshino 2012 zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie. W grupie placebo w żadnym z badań nie zaobserwowano częściowej odpowiedzi.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, zdefiniowana jako suma odpowiedzi całkowitych i częściowych) w ramieniu T/T wyniosła więc 1,6% w badaniu RECURSE oraz 0,9% w badaniu Yoshino 2012. W grupie placebo było to 0,4% w badaniu RECURSE (1 pacjent, u którego stwierdzono całkowitą odpowiedź) oraz 0% w badaniu Yoshino 2012.

Stabilizację choroby zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio u 16% i 11% pacjentów z grupy placebo.

Kolejnym ocenianym parametrem był wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby oceniona co najmniej 6 tygodni po randomizacji. DCR w grupie T/T wynosił 44% w badaniu RECURSE i 43% w Yoshino 2012. W grupie przyjmującej placebo wyniki podane procentowo były takie same jak przy ocenie stabilizacji choroby, czyli 16% (RECURSE) i 11% (Yoshino 2012).

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

W zakresie CR, PR i ORR wyniki zarówno poszczególnych badań jak i ich metaanaliza nie wykazały istotnej statystycznie różnicy. Natomiast w przypadku pozostałych dwóch ocenianych punktów końcowych - wyniki metaanalizy wskazują na prawie 3-krotnie większe istotne statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby oraz osiągnięcia kontroli choroby [zdefiniowanej jako udział pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową oraz u których wystąpiła stabilizacja choroby oceniona co najmniej 6 tygodni po randomizacji] w przypadku pacjentów przyjmujących T/T zamiast placebo.

Tabela 20. Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
		n	N	%	n	N	%		
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RECURSE	0	502	0%	1	258	0,4%	0,17 (0,01; 4,20)	p=0,28
	Yoshino 2012	0	112	0%	0	57	0%	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RECURSE	8	502	1,6%	0	258	0%	8,75 (0,51; 151,06)	p=0,135
	Yoshino 2012	1	112	0,9%	0	57	0%	1,54 (0,06; 37,21)	p=0,791
	Metaanaliza							5,14 (0,66; 40,01)	p=0,12
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	RECURSE	8	502	1,6%	1	258	0,4%	4,11 (0,52; 32,7)	p=0,181
	Yoshino 2012	1	112	0,9%	0	57	0%	1,54 (0,06; 37,21)	p=0,791
	Metaanaliza							3,25 (0,58; 18,11)	p=0,178
Stabilizacja choroby	RECURSE*	213	502	42%	41	258	16%	2,67 (1,98; 3,6)	p<0,001
	Yoshino 2012 [^]	48	112	43%	6	57	11%	4,07 (1,85; 8,94)	p<0,001
	Metaanaliza							2,85 (2,15; 3,77)	p<0,001
Kontrola choroby (DCR)	RECURSE	221	502	44%	42	258	16%	2,7 (2,02; 3,63)	p<0,001
	Yoshino 2012 [†]	49	112	43%	6	57	11%	4,16 (1,89; 9,12)	p<0,001
	Metaanaliza							2,89 (2,19; 3,8)	p<0,001

*obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dotyczących odsetka pacjentów z CR, PR i DCR

[^]w ocenie badaczy odsetki pacjentów osiągających stabilizację choroby były wyższe i wynosiły 54% (n=60) w gr. T/T i 14% (n=8) w gr. placebo

[†] w ocenie badaczy odsetki pacjentów osiągających kontrolę choroby były wyższe i wynosiły 54% (n=61) w gr. T/T i 14% (n=8) w gr. placebo

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa terapii triflurydyną/typiracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego dokonano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: RECURSE i Yoshino 2012. W obu

badaniach komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

Zgony

W badaniu RECOURSE, w ramieniu T/T, zareportowano 1 zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego.

W badaniu Yoshino 2012 nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem, zarówno wśród pacjentów przyjmujących triflurydynę/typiracyl, jak i w grupie placebo. Natomiast odnotowano 8 zgonów (7%) z powodu progresji choroby w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia w grupie T/T oraz 9 (16%) w grupie placebo.

Tabela 21. Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zgony

Punkt końcowy	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
		n	N	%	n	N	%		
Zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego	RECOURSE	1	533	<1%	0	265	0%	1,49 (0,06; 36,56)	p=0,805
Zgon związany z leczeniem	Yoshino 2012	0	113	0%	0	57	0%	-	-
Zgon z powodu progresji choroby w ciągu 12 tygodnie od rozpoczęcia leczenia	Yoshino 2012	8	113	7%	9	57	16%	0,45 (0,18; 1,1)	p=0,08

Zdarzenia niepożądane ogółem

Dowolne zdarzenie niepożądane u uczestników badania RECOURSE wystąpiło u 98% pacjentów z grupy T/T oraz 93% z ramienia placebo. Zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu ciężkości zanotowano u 69% chorych z grupy T/T oraz 52% chorych z grupy placebo. Załączone przez wnioskodawcę analizy wykazały istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (dowolnych i ≥ 3 . stopnia ciężkości) w grupie leczonej T/T.

Tabela 22. Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu RECOURSE

Stopień ciężkości	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
	n	N	%	n	N	%		
dowolny	524	533	98%	247	265	93%	1,05 (1,02; 1,09)	p=0,002
≥ 3 . stopień ciężkości	370	533	69%	137	265	52%	1,34 (1,18; 1,53)	p<0,001

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały stwierdzone u 30% pacjentów z ramienia T/T w badaniu RECOURSE oraz 34% w grupie placebo. W badaniu Yoshino 2012 było to 19% pacjentów z grupy T/T oraz 9% z grupy placebo. Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w obydwu badaniach.

Tabela 23. Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
	n	N	%	n	N	%		
RECOURSE	158	533	30%	89	265	34%	0,88 (0,71; 1,09)	p=0,253
Yoshino 2012	21	113	19%	5	57	9%	2,12 (0,84; 5,33)	p=0,11
Metaanaliza (Random effects)							1,22 (0,53; 2,8)	p=0,646

Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

21 pacjentów z ramienia T/T oraz 5 pacjentów z grupy placebo w badaniu RECURSE zrezygnowało z leczenia ze względu na zdarzenie niepożądane.

W badaniu Yoshino 2012 4 pacjentów z grupy T/T (4%) oraz 1 z grupy placebo (2%) zrezygnowało z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (RR=2,02; 95% CI: 0,23; 17,64; p=0,53). Dodatkowo u jednego pacjenta z grupy T/T (0 w grupie placebo) stwierdzono zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do rezygnacji z leczenia.

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 24. Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
		n	N	%	n	N	%		
Zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	RECURSE	21	533	4%	5	265	2%	2,09 (0,8; 5,48)	p=0,134
Zdarzenie niepożądane niezwiązane z leczeniem prowadzące do rezygnacji z leczenia	Yoshino 2012	4	113	4%	1	57	2%	2,02 (0,23; 17,64)	p=0,526
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do rezygnacji z leczenia	Yoshino 2012	1	113	1%	0	57	0%	1,53 (0,06; 36,89)	p=0,795

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane

Definicja najczęściej występującego zdarzenia niepożądanego różniła się pomiędzy badaniami. W badaniu RECURSE zdarzenia te zdefiniowano jako występujące u co najmniej 10% pacjentów z grupy T/T i z większą częstością niż w grupie placebo, a w badaniu Yoshino 2012 jako występujące u co najmniej 3% populacji ujętej w analizie bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w tych dwóch badaniach należały: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, ból brzucha, gorączka, astenia, anoreksja.

Analizy wykazały znacznie większe oraz istotne statystycznie ryzyko występowania następujących zdarzeń o dowolnym stopniu ciężkości w przypadku przyjmowania T/T zamiast placebo: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, biegunka oraz anoreksja. Wyniki nie były istotne w przypadku bólu brzucha i gorączki.

Jednocześnie wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, bólu brzucha, gorączki, astenii i anoreksji w 3. lub wyższym stopniu ciężkości (p>0,05). Stwierdzono natomiast istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki co najmniej 3. stopnia ciężkości (p=0,01).

Szczegółowe dane dotyczące najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
			n	N	%	n	N	%		
Nudności	dowolny stopień ciężkości	RECURSE	258	533	48%	63	265	24%	2,04 (1,61; 2,57)	p<0,001
		Yoshino 2012	73	113	65%	16	57	28%	2,3 (1,49; 3,56)	p<0,001
		Metaanaliza							2,09 (1,7; 2,57)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECURSE	10	533	2%	3	265	1%	1,66 (0,46; 5,97)	p=0,44
		Yoshino 2012	5	113	4%	0	57	0%	5,6 (0,31; 99,47)	p=0,241
Metaanaliza							2,22 (0,7; 7,01)	p=0,176		
Wymioty	dowolny stopień	RECURSE	148	533	28%	38	265	14%	1,94 (1,4; 2,68)	p<0,001
		Yoshino 2012	38	113	34%	14	57	25%	1,37 (0,81; 2,31)	p=0,239

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
			n	N	%	n	N	%		
	ciężkości	Metaanaliza							1,78 (1,35; 2,35)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	11	533	2%	1	265	<1%	5,47 (0,71; 42,14)	p=0,103
		Yoshino 2012	4	113	4%	0	57	0%	4,58 (0,25; 83,6)	p=0,305
		Metaanaliza							5,17 (0,97; 27,49)	p=0,054
Zmniejszenie apetytu	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	208	533	39%	78	265	29%	1,33 (1,07; 1,64)	p=0,01
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	19	533	4%	13	265	5%	0,73 (0,36; 1,45)	p=0,364
Zmęczenie	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	188	533	35%	62	265	23%	1,51 (1,18; 1,93)	p<0,001
		Yoshino 2012	66	113	58%	24	57	42%	1,39 (0,99; 1,95)	p=0,061
		Metaanaliza							1,47 (1,2; 1,8)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	21	533	4%	15	265	6%	0,7 (0,36; 1,33)	p=0,272
		Yoshino 2012	7	113	6%	2	57	4%	1,77 (0,38; 8,23)	p=0,469
		Metaanaliza							0,82 (0,46; 1,48)	p=0,512
Biegunka	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	170	533	32%	33	265	12%	2,56 (1,82; 3,61)	p<0,001
		Yoshino 2012	43	113	38%	12	57	21%	1,81 (1,04; 3,15)	p=0,037
		Metaanaliza							2,36 (1,76; 3,16)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	16	533	3%	1	265	0%	7,95 (1,06; 59,66)	p=0,044
		Yoshino 2012	7	113	6%	0	57	0%	7,63 (0,44; 131,3)	p=0,162
		Metaanaliza							7,85 (1,52; 40,64)	p=0,014
Ból brzucha	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	113	533	21%	49	265	18%	1,15 (0,85; 1,55)	p=0,373
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	13	533	2%	10	265	4%	0,65 (0,29; 1,45)	p=0,292
Gorączka	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	99	533	19%	37	265	14%	1,33 (0,94; 1,88)	p=0,108
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	7	533	1%	1	265	0%	3,48 (0,43; 28,14)	p=0,242
Astenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	97	533	18%	30	265	11%	1,61 (1,1; 2,36)	p=0,015
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	18	533	3%	8	265	3%	1,12 (0,49; 2,54)	p=0,789
Anoreksja	dowolny stopień ciężkości	Yoshino 2012	70	113	62%	19	57	33%	1,86 (1,25; 2,76)	p=0,002
	≥ 3. stopień ciężkości	Yoshino 2012	5	113	4%	2	57	4%	1,26 (0,25; 6,3)	p=0,777

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych - hematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniach RECOURSE i Yoshino 2012 analizowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak: neutropenia, leukopenia, anemia, trombocytopenia i limfopenia. Wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia każdego z tych zdarzeń o dowolnym stopniu ciężkości w populacji T/T. W niektórych przypadkach różnice były bardzo duże, np. ryzyko leukopenii w badaniu RECOURSE w grupie placebo było o 72 punkty procentowe niższe, a neutropenii w badaniu Yoshino 2012 – 70 punktów niższe.

Ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii, anemii (w badaniu RECOURSE) i trombocytopenii (w badaniu RECOURSE) w 3. lub wyższym stopniu ciężkości w grupie pacjentów przyjmujących T/T było istotnie wyższe niż w grupie placebo.

Szczegółowe wyniki dotyczące omawianych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych - hematologiczne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI)	p
			n	N	%	n	N	%		
Neutropenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	353	528	67%	2	263	1%	87,92 (22,08; 350,13)	p<0,001
		Yoshino 2012	81	113	72%	1	57	2%	40,86 (5,84; 286,08)	p<0,001
		Metaanaliza							72,27 (23,4; 223,24)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	200	528	38%	0	263	0%	200,12 (12,52; 3197,9)	p<0,001
		Yoshino 2012	57	113	50%	0	57	0%	58,51 (3,68; 929,83)	p<0,001
		Metaanaliza							129,54 (18,24; 920,13)	p<0,001
Leukopenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	407	528	77%	12	263	5%	16,89 (9,7; 29,42)	p<0,001
		Yoshino 2012	86	113	76%	2	57	4%	21,69 (5,54; 84,96)	p<0,001
		Metaanaliza							17,58 (10,51; 29,39)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	113*	528	21%	0	263	0%	113,29 (7,07; 1815,09)	p<0,001
		Yoshino 2012	32	113	28%	0	57	0%	33,07 (2,06; 530,45)	p=0,013
		Metaanaliza							73,31 (10,29; 522,22)	p<0,001
Anemia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	404	528	77%	87	263	33%	2,31 (1,94; 2,76)	p<0,001
		Yoshino 2012	82	113	73%	9	57	16%	4,6 (2,5; 8,46)	p<0,001
		Metaanaliza							2,53 (2,13; 3)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	96	528	18%	8	263	3%	5,98 (2,95; 12,11)	p<0,001
		Yoshino 2012	19	113	17%	3	57	5%	3,19 (0,99; 10,35)	p=0,053
		Metaanaliza							5,22 (2,85; 9,55)	p<0,001
Trombocytopenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	223	528	42%	21	263	8%	5,29 (3,47; 8,07)	p<0,001
		Yoshino 2012	44	113	39%	1	57	2%	22,19 (3,14; 157)	p<0,001
		Metaanaliza							6,05 (4,01; 9,15)	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	27	528	5%	1	263	<1%	13,45 (1,84; 98,43)	p<0,001
		Yoshino 2012	5	113	4%	0	57	0%	5,6 (0,31; 99,47)	p=0,241
		Metaanaliza							10,84 (2,12; 55,48)	p=0,004
Limfopenia	dowolny stopień ciężkości	Yoshino 2012	39	113	35%	7	57	12%	2,81 (1,34; 5,88)	p=0,006
	≥ 3. stopień ciężkości	Yoshino 2012	11	113	10%	2	57	4%	2,77 (0,64; 12,1)	p=0,174

*113 zgodnie z publikacją przedstawiającą wyniki badania RECOURSE (Mayer 2015), wnioskodawca podał liczbę 112.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca zakwalifikował 6 badań obserwacyjnych na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej:

- retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016);
- 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej:
 - Yoshino 2016 (prospektywne);
 - Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne).

W badaniu Masuishi 2016 porównano skuteczność praktyczną (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) i bezpieczeństwo regorafenibu z terapią triflurydyną/typiracylem. Regorafenib nie został przyjęty jako komparator dla T/T w niniejszej analizie, dlatego wyniki badania Masuishi 2016 przedstawiono jedynie dla ramienia triflurydyny/typiracylu.

Badanie Yoshino 2016 było badaniem postmarketingowym (N=3420), a jego celem była ocena bezpieczeństwa, w tym występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem triflurydyną/typiracylem. Celem badania Arita 2016 była ocena skuteczności triflurydyny/typiracylu w rzeczywistej praktyce klinicznej pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji oraz odpowiedzi na leczenie, a także ocena bezpieczeństwa terapii. W badaniu Kotani 2016 oceniano skuteczność (PFS, OS, odpowiedź na leczenie) oraz bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w rzeczywistej praktyce klinicznej, natomiast w badaniu Hamauchi 2016 oceniano zależność pomiędzy stopniem neutropenii wywołanej przez T/T a skutecznością leku (PFS, OS, odpowiedź na leczenie) oraz bezpieczeństwo leku. Celem badania Kimura 2016 była ocena bezpieczeństwa oraz przebiegu terapii triflurydyną/typiracylem.

Pomiędzy badaniami obserwacyjnymi włączonymi do analizy występowała duża różnica w wielkości populacji. Największym badaniem było Yoshino 2016 - 3420 uczestników, podczas gdy w Kimura 2016 wzięło udział 23 pacjentów. Badania były homogeniczne pod względem rasy pacjentów – 100% uczestników było Azjatami - jednak jest to ograniczeniem w przypadku ocenianego wniosku dotyczącego populacji polskiej.

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna T/T u chorych z rakiem jelita grubego została oceniona w 4 badaniach obserwacyjnych: Arita 2016, Hamauchi 2016, Kotani 2016 oraz Masuishi 2016. Były to badania retrospektywne, w których analizowano przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie.

Wszystkie wyniki dotyczące mediany OS były niższe niż te zaprezentowane w Yoshino 2012 (9 miesięcy). W badaniu Arita 2016 mediana była wyższa niż w badaniu RECURSE, odpowiednio 7,6 miesiąca i 7,1 miesiąca. Najniższy wynik został zanotowany w badaniu Kotani 2016 i wynosił 5,3 miesiąca. Mediana przeżycia bez progresji w badaniach obserwacyjnych wynosiła od 2 do 2,5 miesiąca i była zgodna z medianą PFS w badaniach randomizowanych. Wyniki dotyczące OS i PFS dla poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy

Badanie	Mediana OS (95% CI), miesiące	Mediana PFS (95% CI), miesiące
Arita 2016	7,6	2,5
Hamauchi 2016	5,9	2,0
Kotani 2016	5,3 (95% CI: 3,5; 7,2)	2,0 (95% CI: 1,7; 2,3)
Masuishi 2016	6,5 (95% CI: 5,3; 8,3)*	2,1 (95% CI: 1,8; 3,1)^

* n/N (%): 36/54 (67%)

^ n/N (%): 50/54 (93%)

We wszystkich badaniach dotyczących skuteczności praktycznej oceniano odpowiedź na leczenie T/T. U żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a częściową odpowiedź stwierdzano jedynie sporadycznie. Wyniki te były zgodne z wynikami z badań randomizowanych, w których również nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią wynosił ok. 1%.

Bezpieczeństwo

We wszystkich badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy oceniano bezpieczeństwo stosowania terapii triflurydyną/typiracylem, przy czym w badaniach Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 i Masuishi 2016 raportowano występowanie działań niepożądanych, natomiast w badaniu Yoshino 2016 oceniano występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem (ADR, ang. Adverse Drug Reactions) oraz poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem (SADR, ang. Serious Adverse Drug Reactions) w rzeczywistej praktyce klinicznej. W związku z tym wyniki dotyczące bezpieczeństwa z 5 pierwszych badań przedstawiono razem, natomiast wyniki badania Yoshino 2016 przedstawiono oddzielnie.

Do raportowanych działań hematologicznych należały:

- leukopenia (59-78% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 18-27%),
- neutropenia (63-72% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 37-43%),
- anemia (81-96% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 22-24%),

- trombocytopenia (17-53% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 2-7%),
- gorączka neutropeniczna (2-7% pacjentów, przy czym u wszystkich była to gorączka o stopniu ciężkości ≥ 3).

W przypadku leukopenii, neutropenii i gorączki neutropenicznej profil działań hematologicznych z badań obserwacyjnych był zgodny z profilem z badań randomizowanych. Jednak badania obserwacyjne wykazały częstsze niż pokazały wyniki badań randomizowanych występowanie anemii i trombocytopenii (odpowiednio anemia: 81-96%, w RCT – 73-77% oraz trombocytopenia: 17-53%, w RCT – 39-42%).

Do najczęściej raportowanych działań niehematologicznych należały nudności, anoreksja, zmęczenie, biegunka, a także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Badanie RECOURSE i Yoshino 2012 podają także: zmniejszenie apetytu, ból brzucha, gorączkę i astenię.

Tabela 28. Hematologiczne działania niepożądane raportowane w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy

Działania niepożądane	Stopień ciężkości	Arita 2016 [N=43], n (%)	Hamauchi 2016 [N=95], n (%)	Kimura 2016 [N=23], n (%)	Kotani 2016 [N=55], n (%)	Masuishi 2016 [N=54], n (%)
Leukopenia	dowolny	31 (72)	62 (65)	-	43 (78,2)	32 (59)
	≥ 3 stopień	11 (26)	17 (18)	-	15 (27,2)	10 (19)
Neutropenia	dowolny	31 (72)	64 (67)	16 (69,6)	35 (63,6)	34 (63)
	≥ 3 stopień	20 (44)	40 (42)	10 (43,5)	23 (41,8)	20 (37)
Anemia	dowolny	41 (95)	80 (84)	-	53 (96,4)	44 (81)
	≥ 3 stopień	10 (23)	21 (22)	-	13 (23,6)	13 (24)
Trombocytopenia	dowolny	23 (53)	40 (42)	4 (17,4)	26 (47,3)	20 (37)
	≥ 3 stopień	3 (7)	5 (5)	0	1 (1,8)	2 (4)
Gorączka neutropeniczna	dowolny	3 (7)	2 (2)	-	3 (5,5)	3 (6)
	≥ 3 stopień	3 (7)	2 (2)	-	3 (5,5)	3 (6)

Do największego, postmarketingowego badania Yoshino 2016 włączono 3420 pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem. Odnotowano 370 działań związanych z leczeniem T/T u 219 pacjentów, w tym 89 poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz 281 nie-SADR.

Spśród wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem 185 (50%) miało charakter hematologiczny. Do najczęściej występujących zdarzeń hematologicznych należała neutropenia. Zgon związany z leczeniem z powodu infekcji związanej z poważną neutropenią stwierdzono u 2 chorych.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lonsurf

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) u pacjentów przyjmujących Lonsurf są: neutropenia [54% (35% \geq stopień 3.)], nudności [39% (1% \geq stopień 3.)], zmęczenie [35% (4% \geq stopień 3.)], niedokrwistość [32% (13% \geq stopień 3.)] i leukopenia [31% (12% \geq stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących Lonsurf, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były neutropenia, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, niedokrwistość, neutropenia z gorączką, zmęczenie, biegunka i duszność.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lonsurf powodował zwiększenie częstości mielosupresji, w tym wystąpienie niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości. Przed rozpoczęciem terapii oraz tak często, jak to jest konieczne, należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby monitorować objawy toksyczności, lecz co najmniej przed każdym cyklem leczenia.

Nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii.

Po leczeniu produktem Lonsurf zgłaszano wystąpienie ciężkich zakażeń. Ze względu na to, że większość zakażeń zgłaszano w kontekście hamowania czynności szpiku kostnego, należy dokładnie monitorować stan pacjenta i, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zastosować właściwe środki, takie jak leki przeciwdrobnoustrojowe oraz czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF). Podczas badania RECURSE 9,4% pacjentów w grupie produktu Lonsurf przyjmowało G-CSF głównie w celach terapeutycznych.

Należy ściśle monitorować pacjentów, u których występują nudności, wymioty, biegunka oraz inne toksyczne działania na układ pokarmowy; jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zastosować leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i inne postępowanie, takie jak uzupełnienie płynów oraz elektrolitów. W razie konieczności należy modyfikować dawkę [opóźnienie podania leku i (lub) zmniejszenie dawki].

Komunikaty FDA, URPL, EMA

URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

EMA (European Medicines Agency - Europejska Agencja Leków)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Lonsurf należą neutropenia, nudności, zmęczenie, anemia i leukopenia (mogą występować u więcej niż 30% pacjentów). Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych należą supresja szpiku kostnego oraz zdarzenia związane z przewodem pokarmowym takie jak uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (wrzody).

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, w której publikowane są dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), odnaleziono informację o 724 pacjentach stosujących preparat Lonsurf, u których stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych (dane z lutego 2017 r.). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57%), zaburzenia układu pokarmowego (23%), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (14%), wyniki badań laboratoryjnych (13%).

FDA (Food and Drug Administration - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

W ramach oceny bezpieczeństwa leku FDA analizuje dane postmarketingowe, przedstawiane przez producenta leku cyklicznie co 3 miesiące, przez okres 3 lat od rejestracji leku. Dane te raportowane są w dokumencie PADER (ang. Periodic Safety Adverse Drug Experience Report).

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane badania kliniczne (badanie II i III fazy – Yoshino 2012 oraz RECURSE) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, u pacjentów którzy otrzymali uprzednio co najmniej 2 linie leczenia standardową chemioterapią, w tym terapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, a w badaniu RECURSE także bewacyzumab oraz cetuksymab lub panitumumab (w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS).

Dodatkowo uwzględniono 6 badań obserwacyjnych na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wnioskodawca włączył następujące badania:

- 2 randomizowane badania kliniczne (RECURSE, Yoshino 2012);
- retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016);
- 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej:
 - Yoshino 2016 (prospektywne);
 - Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne);
- publikacje w formie doniesień konferencyjnych:
 - zaktualizowana analiza przeżycia z badania RECURSE (Karthaus 2016, Mayer 2016);
 - zaktualizowana analiza przeżycia z badania Yoshino 2012 (Yoshino 2016a).

W obu badaniach RCT komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo. Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), która nie została w badaniach konkretnie zdefiniowana.

Zarówno w badaniu RECURSE, jak i Yoshino 2012 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, ang. Overall Survival). Ponadto w obu badaniach oceniano przeżycie bez progresji (PFS, ang. Progression-Free Survival), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. Objective Response Rate), wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. Disease Control Rate) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych. W badaniu Yoshino 2012 jako drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano także czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. Time To Treatment Failure). Odpowiedź na leczenie w badaniach oceniano w oparciu o kryteria RECIST.

Wyniki

Przeżycie całkowite

Dostępne są wyniki analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej (w przypadku badania RECURSE pierwotne wyniki dotyczą daty odcięcia 24 stycznia 2014 r., kiedy wystąpiło 72% zdarzeń, dane analizy końcowej pochodzą z 8 października 2014 r., kiedy zarejestrowano 89% zdarzeń, nie podano mediany okresu obserwacji dla analizy przedłużonej; analiza finalna badania Yoshino 2012 wykorzystuje dane z 19 stycznia 2015 r. zamiast z 4 lutego 2011 r., mediana okresu obserwacji wynosiła 57,5 miesiąca, a liczba zdarzeń wynosiła wówczas 167 (98,8%) podczas gdy w momencie przeprowadzania analizy pierwotnej odnotowano 123 zgony (72,8%)).

Mediany przeżycia całkowitego w obu analizach Yoshino 2012 są takie same i wynoszą 9,0 miesiący (95% CI: 7,3-11,3) u pacjentów przyjmujących Lonsurf i 6,6 miesiąca (95% CI: 4,9-8,0) w grupie placebo (brak przedziałów ufności dla analizy przedłużonej). Wyniki badania RECURSE nieznacznie się różnią w zależności od daty odcięcia. W ramieniu interwencji mediana OS to 7,1 miesiąca (95% CI: 6,5-7,8) dla analizy pierwotnej i 7,2 (95% CI: 6,6-7,8) po aktualizacji. Dla grupy placebo wyniki to 5,3 miesiąca (95% CI: 4,6-6,0) przed aktualizacją oraz 5,2 (95% CI: 4,6-5,9) w zaktualizowanej analizie. W przypadku badania RECURSE przedziały ufności dla median nie zachodzą na siebie.

Wyniki HR wskazują, że ryzyko zgonu w związku z przyjmowaniem interwencji zamiast placebo obniżyło się o około 30% na podstawie badania RECURSE i około 40% na podstawie badania Yoshino 2012. Wyniki są istotne statystycznie.

Odsetek przeżyć jednorocznych wynosił 26,6% (95% CI: 22,3; 31,1) oraz 17,6% (95% CI: 12,7; 23,1) odpowiednio w grupie T/T i placebo na podstawie analizy pierwotnej badania RECURSE (natomiast

współczynnik półrocznego przeżycia odpowiednio 58% i 44%). Na podstawie analizy końcowej było to zaś 27,1% (95% CI: 23,3; 30,9) oraz 16,6% (95% CI: 12,4; 21,4). Brak takich danych dla badania Yoshino 2012.

Metaanaliza badań RECURSE i Yoshino 2012 wykazała spadek ryzyka zgonu w związku z przyjmowaniem T/T zamiast placebo o 34% (HR=0,66; 95% CI: 0,56-0,77) i 32% (0,68; 95% CI: 0,59-0,78), odpowiednio na podstawie analizy pierwotnej oraz analizy danych zaktualizowanych. Wyniki metaanalizy należy interpretować z ostrożnością ze względu na różnicę w charakterystyce populacji badań RECURSE oraz Yoshino 2012. Dodatkowo, dla analizy pierwotnej względnie zgodne są mediany okresu obserwacji (11,8 miesiąca w badaniu RECURSE i 11,3 miesiąca w badaniu Yoshino 2012), natomiast niejasne jest to w przypadku analizy zaktualizowanej, gdzie wydaje się, że w przypadku badania Yoshino 2012 dostępne są dane dla dłuższego okresu obserwacji.

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu RECURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych T/T oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo. Przedziały ufności dla median nie zachodzą na siebie. HR wynosi 0,48 (0,41; 0,57) $p < 0,001$ – wynik jest istotny statystycznie.

W badaniu Yoshino 2012 PFS było oceniane przez niezależną komisję oraz przez badaczy. Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 2,0 miesiące (1,9; 2,8) w grupie T/T i 1,0 miesiąc (1,0; 1,0) w grupie placebo (HR=0,41; 0,28; 0,59; $p < 0,001$). W grupie T/T ocena komisji i badaczy była niespójna, badacze podali wyższą medianę PFS równą 2,7 miesiąca (1,9; 3,2). W przypadku placebo obie grupy były zgodne. Różnica w ocenie grupy T/T przełożyła się na korzystniejszy - HR=0,35; 0,25; 0,50; $p < 0,001$.

Na podstawie wyników badania RECURSE i Yoshino 2012 przeprowadzono metaanalizę, która wykazała pozytywny wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo na przeżycie bez progresji choroby (HR=0,47; 95% CI: 0,40; 0,54; $p < 0,001$).

Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby

W populacjach obu badań tylko jeden pacjent - z grupy placebo badania RECURSE - uzyskał odpowiedź całkowitą. Żaden z pacjentów w badaniu Yoshino 2012 nie uzyskał CR.

U 8 pacjentów z gr. T/T (1,6%) w badaniu RECURSE oraz 1 pacjenta z gr. T/T (0,9%) w badaniu Yoshino 2012 zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie. W grupie placebo w żadnym z badań nie zaobserwowano częściowej odpowiedzi.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, zdefiniowana jako suma odpowiedzi całkowitych i częściowych) w ramieniu T/T wyniosła więc 1,6% w badaniu RECURSE oraz 0,9% w badaniu Yoshino 2012. W grupie placebo było to 0,4% w badaniu RECURSE (1 pacjent, u którego stwierdzono całkowitą odpowiedź) oraz 0% w badaniu Yoshino 2012.

Stabilizację choroby zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio u 16% i 11% pacjentów z grupy placebo.

Kolejnym ocenianym parametrem był wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby oceniona co najmniej 6 tygodni po randomizacji. DCR w grupie T/T wynosił 44% w badaniu RECURSE i 43% w Yoshino 2012. W grupie przyjmującej placebo wyniki podane procentowo były takie same jak przy ocenie stabilizacji choroby, czyli 16% (RECURSE) i 11% (Yoshino 2012).

W zakresie CR, PR i ORR wyniki zarówno poszczególnych badań jak i ich metaanaliza nie wykazały istotnej statystycznie różnicy. Natomiast w przypadku pozostałych dwóch ocenianych punktów końcowych - wyniki metaanalizy wskazują na prawie 3-krotnie większe istotne statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby oraz osiągnięcia kontroli choroby [zdefiniowanej jako udział pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową oraz u których wystąpiła stabilizacja choroby oceniona co najmniej 6 tygodni po randomizacji] w przypadku pacjentów przyjmujących T/T zamiast placebo.

Bezpieczeństwo

W badaniu RECURSE, w ramieniu T/T, zareportowano 1 zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego.

W badaniu Yoshino 2012 nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem, zarówno wśród pacjentów przyjmujących triflurydynę/typiracyl, jak i w grupie placebo. Natomiast odnotowano 8 zgonów (7%) z powodu progresji choroby w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia w grupie T/T oraz 9 (16%) w grupie placebo.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, ból brzucha, gorączka, astenia, anoreksja.

Przed rozpoczęciem terapii preparatem Lonsurf oraz tak często, jak to jest konieczne, należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby monitorować objawy toksyczności, lecz co najmniej przed każdym cyklem leczenia.

Nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii.

Na podstawie badań randomizowanych, ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii, anemii (w badaniu RECURSE) i trombocytopenii (w badaniu RECURSE) w 3. lub wyższym stopniu ciężkości w grupie pacjentów przyjmujących T/T było istotnie wyższe niż w grupie placebo.

Po leczeniu produktem Lonsurf zgłaszano wystąpienie ciężkich zakażeń, zwłaszcza w kontekście hamowania czynności szpiku kostnego.

Ponadto, należy także ściśle monitorować pacjentów, u których występują nudności, wymioty, biegunka oraz inne toksyczne działania na układ pokarmowy.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca zakwalifikował 6 badań obserwacyjnych na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej:

- retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016);
- 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej:
 - Yoshino 2016 (prospektywne);
 - Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne).

Wszystkie wyniki dotyczące mediany OS dostępne na podstawie badań obserwacyjnych były niższe niż te zaprezentowane w Yoshino 2012 (9 miesięcy). W badaniu Arita 2016 mediana była wyższa niż w badaniu RECURSE - odpowiednio 7,6 miesiąca i 7,1 miesiąca. Najniższy wynik został zanotowany w badaniu Kotani 2016 i wynosił 5,3 miesiąca. Mediana przeżycia bez progresji w badaniach obserwacyjnych wynosiła od 2 do 2,5 miesiąca i była zgodna z medianą PFS w badaniach randomizowanych. W badaniach obserwacyjnych, u żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a częściową odpowiedź stwierdzano jedynie sporadycznie. Wyniki te były zgodne z wynikami z badań randomizowanych, w których również nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią wynosił ok. 1%.

W zakresie bezpieczeństwa, do raportowanych działań hematologicznych należały:

- leukopenia (59-78% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 18-27%),
- neutropenia (63-72% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 37-43%),
- anemia (81-96% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 22-24%),
- trombocytopenia (17-53% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 2-7%),
- gorączka neutropeniczna (2-7% pacjentów, przy czym u wszystkich była to gorączka o stopniu ciężkości ≥ 3).

W przypadku leukopenii, neutropenii i gorączki neutropenicznej profil działań hematologicznych z badań obserwacyjnych był zgodny z profilem z badań randomizowanych. Jednak badania obserwacyjne wykazały częstsze niż pokazały wyniki badań randomizowanych występowanie anemii i trombocytopenii (odpowiednio anemia: 81-96%, w RCT – 73-77% oraz trombocytopenia: 17-53%, w RCT – 39-42%).

Do najczęściej raportowanych działań niehematologicznych należały nudności, anoreksja, zmęczenie, biegunka, a także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Badanie RECURSE i Yoshino 2012 podawały także: zmniejszenie apetytu, ból brzucha, gorączkę i astenię.

W największym badaniu obserwacyjnym – postmarketingowym badaniu Yoshino 2016 (N=3420) - odnotowano 370 działań związanych z leczeniem T/T u 219 pacjentów, w tym 89 poważnych niepożądanych związanych z leczeniem (SADR) oraz 281 nie-SADR. Spośród wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem 185 (50%) miało charakter hematologiczny. Do najczęściej występujących zdarzeń hematologicznych należała neutropenia. Zgon związany z leczeniem z powodu infekcji związanej z poważną neutropenią stwierdzono u 2 chorych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena użyteczności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (produkty lecznicze Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapie oparte na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Powołując się na ograniczoną przydatność pomiaru jakości życia w analizowanym stadium choroby nowotworowej wnioskodawca równolegle przeprowadził analizę kosztów-efektywności (CEA) z miarą efektów klinicznych w postaci zyskanych lat życia (ang. Life Years Gained, LYG).

Porównywane interwencje

Analizę użyteczności kosztowej terapii triflurydyną/typiracylem (T/T) dodanej do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. Best Supportive Care, BSC) przeprowadzono w porównaniu z BSC (leki refundowane w ramach najlepszej terapii podtrzymującej w Polsce).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Dożywni (a w praktyce 10-letni).

Uwzględnione koszty

Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyczne (m.in. transportu) nie zostały uwzględniane w analizie.

Model

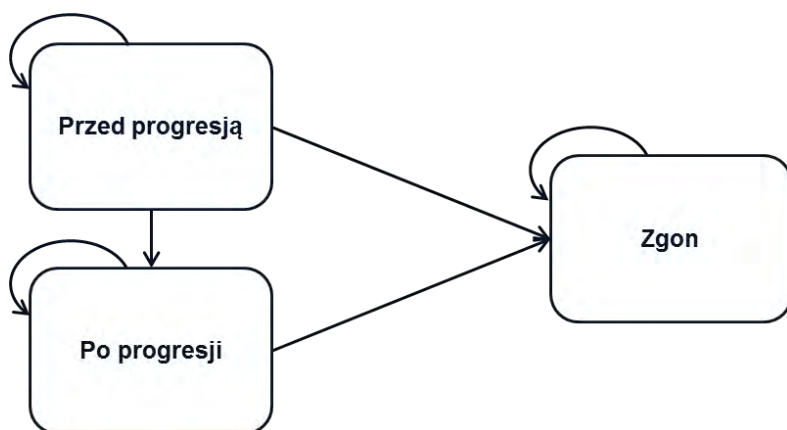
W analizie wykorzystano model wykonany w programie MS Excel, typu AUC (ang. *Area Under The Curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS.

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia: Przed progresją, Po progresji i Zgon. Do stanów zdrowia przypisano wartości użyteczności oraz koszty.

Prawdopodobieństwo przejść pacjentów w modelu określone jest na podstawie krzywej PFS (ang. Progression-Free Survival, PFS) uzyskanej z badań klinicznych. Chorzy wchodzi do modelu w stanie „przed progresją” i pozostają w nim do czasu progresji lub zgonu. Nie ma możliwości powrotu ze stanu „po progresji” do stanu „przed progresją”. Z każdego stanu można przejść do stanu pochłaniającego „zgon”.

Model działa z zastosowaniem jednodniowej długości cyklu (długość cyklu została przyjęta na potrzeby oszacowań wyników zdrowotnych zmieniających się bardzo dynamicznie w przeciągu kolejnych dni). Z kolei oszacowanie kosztów przyjęto dla cyklu równego cyklowi leczenia preparatami Lonsurf (czyli cykl trwający 28 dni).

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 7. Struktura modelu ekonomicznego [źródło: AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Charakterystyka pacjentów

Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci ze stanem sprawności wg WHO 0-1 z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.

Efektywność interwencji

Dane o skuteczności klinicznej w postaci krzywych OS oraz PFS pochodziły z **połączonych wyników** (ang. Pooled Trial Data) randomizowanych badań klinicznych triflurydyny/typiracylu (T/T), tj. badania II fazy (Yoshino 2012) oraz badania III fazy (RECOURSE). Ponadto, w analizie wykorzystano parametry dotyczące czasu do zakończenia leczenia (ang. Time To Treatment Discontinuation, TTD), rozkładu powierzchni ciała oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Krzywe OS i PFS

W analizie ekonomicznej wykorzystano parametry kliniczne **w oparciu o połączone wyniki badań** (ang. pooled trial data) dotyczących triflurydyny/typiracylu (produkty lecznicze Lonsurf), tj. badania RECOURSE oraz badania Yoshino 2012. Oba badania to wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane próby kliniczne, w których pacjenci otrzymywali triflurydynę/typiracyl w porównaniu z placebo, z równoległym zastosowaniem najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w obu ramionach. Wnioskodawca uwzględnił wyniki z obu badań „w celu wykorzystania maksymalnej ilości danych i zwiększenia wiarygodności oszacowania skuteczności”, powołując się na „podobieństwo protokołów obu badań”.

Komentarz AOTMiT:

Badania pomimo podobnych protokołów znacznie różnią się charakterystyką włączonych pacjentów – szczególnie jest to widoczne w przypadku liczby wcześniej stosowanych terapii (w badaniu Yoshino 2012 ok. 80% pacjentów otrzymało wcześniej 3 linie leczenia, natomiast w badaniu RECOURSE – ok. 20% pacjentów, natomiast 60% otrzymało 4 lub więcej; szczegóły przedstawia tabela 16 w analizie klinicznej). Proste połączenie wyników obu badań (pooling) budzi więc wątpliwości.

Natomiast w celu oszacowania długoterminowych efektów leczenia **przeprowadzono ekstrapolację danych**. Dopasowanie krzywej do wyników z połączonych badań (Yoshino 2012 i RECOURSE) zostało przeprowadzone poprzez wizualne porównanie krzywej empirycznej z krzywą dopasowaną, ocenę jakości dopasowania według kryterium informacyjnego Akaikego (ang. Akaike Information Criterion, AIC) oraz ocenę wiarygodności długoterminowych wyników. Im mniejsza wartość parametru AIC, tym dopasowanie krzywej do danych jest lepsze.

Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano ekstrapolację krzywej przeżycia całkowitego (ang. Overall Survival, OS). W modelu zastosowano wyniki badania II fazy (Yoshino 2012) oraz zaktualizowane wyniki przeżycia całkowitego z badania III fazy (RECOURSE). Zgodnie z kryterium AIC najlepsze dopasowanie osiągnięto dla rozkładów log-logistycznych (bez stratyfikacji i stratyfikowany).

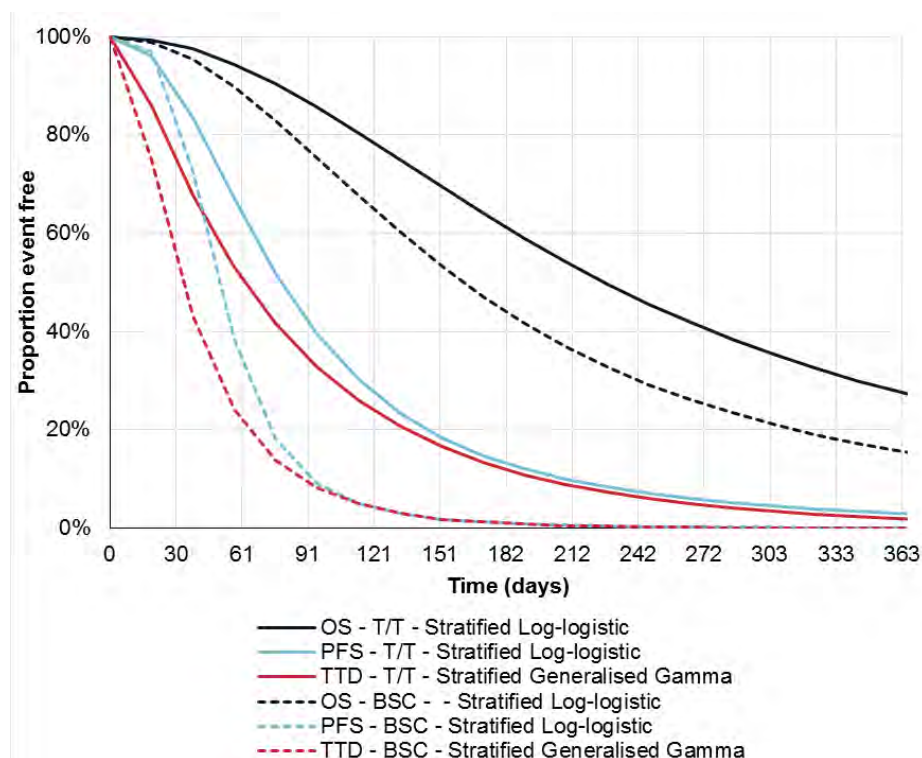
Do oszacowania prawdopodobieństwa przejść ze stanu „brak progresji” do stanu „po progresji” wykorzystano ekstrapolację krzywej przeżycia wolnego od progresji (PFS). W modelu przetestowano różne rodzaje dopasowania – jako najlepsze wybrano dopasowanie zgodne ze stratyfikowanym rozkładem log-logistycznym.

W żadnym z opisywanych badań II i III fazy nie wskazano jednoznacznie czasu do zakończenia leczenia (TTD). Zgodnie z sugestią komisji ERG (ang. Evidence Review Group), oceniającej wnioski w agencji NICE, autorzy modelu wprowadzili możliwość oszacowania krzywej związanej z przebiegiem czasu leczenia. Na podstawie wyników badań klinicznych II i III fazy można uzyskać dane o momencie rozpoczęcia i zakończenia leczenia i na tej podstawie przeprowadzić oszacowanie. Należy jednak uwzględnić dodatkowe założenia:

- wszyscy pacjenci doświadczają zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia (brak uwzględnienia wyników cenzurowanych),
- TTD jest liczone jako różnica pomiędzy czasem zakończenia i rozpoczęcia leczenia.

W celu uzyskania dopasowania do oszacowanej krzywej TTD wykorzystano stratyfikowany rozkład uogólniony gamma, wybrany na podstawie oceny jakości dopasowania według kryterium informacyjnego AIC.

Poniższa rycina przedstawia krzywe wygenerowane przez wnioskodawcę.



Rycina 8. Krzywe dopasowania TTD zgodne ze stratyfikowanym rozkładem uogólnionym gamma na tle krzywych dopasowania PFS i OS

Tabela 29. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość			Źródło
Powierzchnia ciała [m ²]	1,73 m ²			RECOURSE (1,78 m ²) z zastosowaniem korekty opartej o dane dotyczące średniej powierzchni ciała uwzględniane w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących cetuksymabu i panitumumabu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego z 2011 r.
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) co najmniej 3. stopnia	–			AE ≥ 3 stopnia, których częstość występowania w grupie przyjmującej T/T w badaniach RECOURSE i Yoshino 2012 przekraczała 3%.
Zmniejszenie dawki				
Zmniejszenie dawki po 1. cyklu	10,7%	9,9%	14,3%	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem dawki

Parametr	Wartość			Źródło
Zmniejszenie dawki po 2. cyklu	4,5%	3,4%	4,5%	po kolejnych cyklach leczenia na podstawie łącznych danych z badań RECOURSE i Yoshino 2012 / samego badania RECOURSE / samego badania Yoshino 2012.
Zmniejszenie dawki po 3. cyklu	0,9%	0,4%	0,9%	

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leczenia T/T w programie lekowym;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty leczenia w ramach BSC;
- koszty hospitalizacji;
- koszty przetoczenia krwi;
- koszty terminalne;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Parametry kosztowe określono w oparciu o informacje zamieszczone w zarządzeniach NFZ oraz Obwieszczeniach Ministerstwa Zdrowia (MZ). Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych ([REDACTED]).

Szczegółowe oszacowania cen zamieszczono w tabeli poniżej.

W analizie założono, iż pacjenci leczeni w programie lekowym T/T będą również przyjmować BSC (T/T to terapia dodana, jednak **skład BSC** jest nieco **inny** w ramieniu interwencji i komparatora). W ramach kosztów leczenia BSC w grupie interwencji uwzględniono jedynie opisane poniżej „koszty inne” (w tym leczenie przeciwbólowe, opieka stomijna, radioterapia paliatywna przerzutów do kości, radioterapia stereotaktyczna, cyber knife, punkcja płynu z otrzewnej lub opłucnej, pleurodeza, termoablacja). Uwzględniono także koszty porad specjalistycznych i badań obrazowych stanowiące koszty leczenia w **programie lekowym**. Przyjęto natomiast, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego nie będą stosować **paliatywnej chemioterapii**. **Paliatywna chemioterapia** oraz związane z nią porady specjalistyczne i badania obrazowe, są natomiast uwzględniane dodatkowo w ramieniu komparatora (chorzy leczeni „wyłącznie” BSC), obok interwencji składających się na „koszty inne” („koszty inne” są takie same w ramieniu interwencji i komparatora). Szczegółowe oszacowania cen zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – koszty leczenia

Parametr	Wartość		Źródło
Koszty leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla triflurydyny/typiracylu (T/T)			
Lonsurf 15 mg x 20 tabletek powlekanych z RSS / bez RSS	Cena zbytu netto	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy
	Cena hurtowa brutto	[REDACTED]	
Lonsurf 15 mg x 60 tabletek powlekanych z RSS / bez RSS	Cena zbytu netto	[REDACTED]	
	Cena hurtowa brutto	[REDACTED]	
Lonsurf 20 mg x 20 tabletek powlekanych z RSS / bez RSS	Cena zbytu netto	[REDACTED]	
	Cena hurtowa brutto	[REDACTED]	
Lonsurf 20 mg x 60 tabletek powlekanych z RSS / bez RSS	Cena zbytu netto	[REDACTED]	
	Cena hurtowa brutto	[REDACTED]	
Porady ambulatoryjne w programie lekowym	Koszt na cykl [28 dn]	104,00 zł	Świadczenie: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym zgodnie z Zarządzeniem

Parametr	Wartość		Źródło		
T/T	Koszt na rok	1 352,00 zł	NFZ.* 1 porada na cykl (13 porad w roku: 365 dni/28 dni cyklu).		
Kwalifikacja i monitorowanie w programie lekowym T/T	Średni koszt na cykl [28 dn]	248,88 zł	Świadczenia: specjalistyczne 2-go typu, 3-go typu oraz średni koszt świadczeń TK zgodnie z Zarządzeniem NFZ.* Założono, że badania wykonywane w tym samym tygodniu byłyby rozliczane razem.		
	Średni koszt roczny	3 235,46 zł			
Koszty inne (w tym leczenie przeciwbólowe, opieka stomijna, radioterapia paliatywna przerzutów do kości, radioterapia stereotaktyczna, cyber knife, punkcja płynu z otrzewnej lub opłucnej, pleurodeza, termoablacja)	Koszty leczenia przeciwbólowego	perspektywa NFZ	142,59 zł	Odsetek pacjentów, u których jest stosowane leczenie przeciwbólowe (98%) oraz średni oszacowany koszt leczenia na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę.	
		perspektywa wspólna	145,50 zł		
	Średni koszt na cykl [28 dni]	Koszty opieki stomijnej		70,02 zł	Odsetek pacjentów, u których jest stosowana opieka stomijna (24%) oraz oszacowanie średniego kosztu na podstawie ankiety oraz Rozporządzenia MZ*; oszacowanie kosztu hospitalizacji na podstawie średniego kosztu hospitalizacji w grupie JGP F73.
		Koszty radioterapii paliatywnej przerzutów do kości, radioterapii stereotaktycznej, Cyber Knife, punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej, pleurodezy, termoablacji		222,06 zł	Odsetek pacjentów, u których jest stosowana dana terapia na podstawie ankiety; koszty na podstawie Zarządzeń NFZ* oraz statystyk grup JGP. Założono, że każdy rodzaj terapii może być wykonany raz w roku (koszt na cykl=koszt terapii/13).
Koszty leczenia najlepszą terapią wspomagającą (BSC)					
Koszty porad specjalistycznych (uwzględnione badania laboratoryjne)	Koszt na cykl [28 dn]	48,84 zł	Koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu zgodnie z Zarządzeniem NFZ* (67,83 zł), częstotliwość wizyt w ciągu roku (9,3) na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę.		
Koszty badań obrazowych (TK, RTG, scyntygrafii)	Średni koszt na cykl [28 dn]	196,24 zł	Koszt badań obrazowych zgodnie z Zarządzeniem NFZ.* Odsetek pacjentów, których dotyczy dany rodzaj badania oraz częstość wykonywania w ciągu roku na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę.		
Koszty paliatywnej chemioterapii	Średni koszt na cykl [28 dn]	47,01 zł	Rodzaj chemioterapii (kapecytabina oraz mitomycyna skojarzona z kapecytabiną) oraz odsetek pacjentów u których będzie stosowana (14%) - na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Koszt za mg na podstawie Obwieszczenia MZ*; % udział danych produktów leczniczych na podstawie danych DGL za okres styczeń-listopad 2016 r.; dawkowanie zgodnie z ChPL kapecytabiny, Zygułska 2015 (skojarzenie). (335,77 zł)		
Koszty inne	Średni koszt na cykl [28 dn]	434,67 zł	Analogicznie jak w przypadku 'Kosztów innych' uwzględnionych w ramach terapii T/T (142,59 zł + 70,02 zł + 222,06 zł).		
Pozostałe					
Pozostałe	Koszt hospitalizacji	2 447,27 zł	Na podstawie danych NFZ ze statystyk grup JGP (F36) za 2015 rok.		
	Częstość hospitalizacji na cykl	0,05	W oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.		
	Koszty przetoczenia krwi	84,64 zł	Odsetek pacjentów, którzy będą wymagać przetoczenia krwi (48%), średnia liczba przetoczeń w roku (3,7) w oparciu o wyniki ankiety. Koszty jednostkowe na podstawie Zarządzeń NFZ*.		
	Koszty terminalne	3 608,60 zł	Koszt naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku. Uwzględniono		

Parametr	Wartość		Źródło	
			opiekę domową i hospicyjną. Wycenę świadczeń wykonano na podstawie Zarządzeń NFZ*.	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Koszt leczenia z perspektywy NFZ	Gorączka neutropeniczna	1 588,54 zł	Zdarzenia niepożądane, których częstość występowania w grupie przyjmującej T/T w badaniach RECOURSE i Yoshino 2012 przekraczała 3%. Koszt leczenia oszacowano na podstawie danych NFZ, statystyk JGP, MZ oraz opinii ekspertów. W modelu ekonomicznym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono jednorazowo, ty ko dla pierwszego cyklu.
		Anemia	973,49 zł	
		Spadek apetytu	254,31 zł	
		Neutropenia	162,55 zł	
		Leukopenia	162,45 zł	
		Trombocytopenia	126,66 zł	
		Biegunka	48,31 zł	
		Zmęczenie	4,31 zł	
		Astenia	4,31 zł	
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej, AspAT, ALP	0,00 zł			

* Zarządzenia Prezesa NFZ: Zarządzenie Nr 14/2017 (programy lekowe), Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ (ambulatoryjna opieka specjalistyczna), Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ, Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ (leczenie szpitalne), Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ (opieka paliatywna), Rozporządzenie MZ z dn. 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, w którym określono zakres limitów finansowania na worki i inne sprzęty stomijne, Obwieszczenie MZ aktualne na dzień 1 marca 2017 r., dane NFZ o wielkości refundacji za okres styczeń – listopad 2016 r. oraz dane ze statystyk grup JGP

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby określenia użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie przeprowadzono przegląd, w wyniku czego zidentyfikowano oprócz rekomendacji brytyjskiej agencji NICE (2016) oraz szkockiej agencji SMC (2017), także dwie dodatkowe publikacje (Stein 2014 i Goldstein 2015).

W rekomendacji NICE wykorzystano dane z badania CORRECT (dot. regorafenibu vs placebo w populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego) oraz dane z wniosku złożonego do NICE dot. finansowania cetuksymabu dla pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego. W szkockiej rekomendacji SMC oraz publikacji Goldstein 2015 bazowano wyłącznie na wartościach użyteczności z badania CORRECT. W badaniu Stein 2014 oceniano jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przed i po progresji w populacji holenderskiej i brytyjskiej (N=75).

W ramach analizy podstawowej przyjęto założenia dotyczące wartości użyteczności:

- w stanach przed progresją przyjęto wartości użyteczności zgodne z wynikami badania CORRECT, tak jak w rekomendacjach NICE, SMC oraz w analizie Goldstein 2015; należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu CORRECT wykazano ogólnie większą toksyczność leczenia vs. BSC niż w badaniach T/T, a zatem można przyjąć, że uwzględnienie wartości użyteczności zgodnych z wynikami badania CORRECT będzie założeniem konserwatywnym;
- w stanach po progresji zdecydowano się wykorzystać wartość z badania pierwotnego Stein 2014 dla stanu po progresji bez leczenia (tj. 0,662). Uznano, że wartość ta zawiera się w przedziale wartości uwzględnianych w pozostałych źródłach (0,59-0,68).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant zestawu użyteczności wykorzystany w rekomendacji NICE.

W tabeli poniżej zabrano przyjęte w analizie wartości użyteczności.

Tabela 31. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Stan	Wartość użyteczności (SE)			
	Analiza podstawowa	Źródło (stosowany kwestionariusz)	Analiza wrażliwości	Źródło
Przed progresją: na leczeniu	0,73 (0,01)	Badanie CORRECT (EQ-5D)	0,73 (0,01)	Rekomendacja NICE 2016
Przed progresją: BSC	0,74 (0,02)		0,74 (0,02)	
Po progresji: T/T	0,662 (0,058)	Stein 2014	0,64 (0,01)	

Po progresji: BSC	0,662 (0,058)	(EQ-5D-3L)	0,64 (0,02)	
-------------------	---------------	------------	-------------	--

Nie uwzględniono spadku użyteczności w związku z wiekiem pacjentów, ani różnic w użyteczności między kobietami a mężczyznami oraz spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki w wariancie bez RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej są względnie zbliżone.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS. Perspektywa NFZ

Parametr		T/T (bez RSS / z RSS)	BSC (bez RSS / z RSS)
QALY		0,61	0,43
LYG		0,89	0,64
Koszty całkowite leczenia			
w tym:	Koszty T/T		
	Koszty monitorowania przed progresją*	4 416,49 zł	2 382,42 zł
	Koszty monitorowania po progresji*	7 073,07 zł	5 818,82 zł
	Koszty zdarzeń niepożądanych	355,41 zł	46,93 zł
	Koszty terminalne	3 439,14 zł	3 488,37 zł
ICUR			
Efekt inkrementalny [QALYG]		0,17	
Koszt inkrementalny		43 734,73 zł /	
Inkrementalny współczynnik ICUR		251 207,11 zł/QALYG /	
ICER			
Efekt inkrementalny [LYG]		0,25	
Koszt inkrementalny		43 734,73 zł /	
Inkrementalny współczynnik ICER		174 535,23 zł/LYG /	

* w ramach kosztów monitorowania uwzględnione są oprócz kosztów związanych z diagnostyką, hospitalizacjami, przetoczeniami krwi, także koszty wskazywane przez ekspertów w ramach leczenia BSC (w tym paliatywna chemioterapia)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie triflurydyny/typiracylu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Stosowanie T/T pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,17 QALYG i 0,25 LYG oraz wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym w 10-letnim horyzoncie czasowym ok. 43,7 tys. zł w scenariuszu bez RSS / ok. w scenariuszu z RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania T/T vs BSC wyniósł 251 207,11 zł/QALYG w wariancie bez RSS oraz zł/QALYG w przypadku uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (T/T nie jest terapią kosztowo-użyteczną).

Wartość ICER dla scenariusza bez RSS wyniosła 174 535,23 zł/LYG, natomiast dla scenariusza z RSS – zł/LYG.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa cen zbytu netto leków, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla produktu Lonsurf 15 mg x 20 tabl. – 1 163,08 zł,
- dla produktu Lonsurf 15 mg x 60 tabl. – 3 489,23 zł,
- dla produktu Lonsurf 20 mg x 20 tabl. – 1 550,77 zł,
- dla produktu Lonsurf 20 mg x 60 tabl. – 4 652,31 zł.

Oszacowane wartości progowe są **niższe** niż wnioskowane ceny zbytu netto – średnio wartości progowe są dwukrotnie niższe od wnioskowanych cen zbytu netto bez RSS, wynoszących dla poszczególnych produktów w kolejności jak wyżej: [redacted], [redacted], [redacted] i [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo oszacowania ceny progowej dla wszystkich wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 5.2.3. *Wyniki analiz wrażliwości*. Szczegółowe wyniki zawarte są w Rozdziale 3.3 *Wyniki analizy wrażliwości* w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę terapii T/T nad BSC w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapie oparte na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy.

Wyniki poszczególnych analiz wskazują, że zmiany parametrów i założeń modelu mają największy wpływ w przypadku:

- przyjęcia horyzontu czasowego równego 1 rok, który był zgodny z czasem obserwacji w rejestracyjnym badaniu klinicznym – powodującego zmianę względem scenariusza podstawowego na poziomie ok. **+91%**;
- przyjęcia danych dotyczących skuteczności na podstawie badania Yoshino 2012 – zmiana **-21%** względem scenariusza podstawowego;
- przyjęcia danych dotyczących skuteczności na podstawie badania RECOURSE – zmiana na poziomie ok. **+6%** względem scenariusza podstawowego.

Zakres zmian wyników końcowych dla pozostałych testowanych wariantów analizy wrażliwości zawierał się w zakresie 0-5%.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 33. Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego	
	bez RSS	z RSS
Horyzont analizy 8 lat	1,23%	[redacted]
Horyzont analizy 15 lat	0,00%	[redacted]
Ekstrapolacja krzywej PFS	1,27%	[redacted]
Ekstrapolacja krzywej OS	3,57%	[redacted]
Ekstrapolacja krzywej zaprzestania leczenia	-1,84%	[redacted]
Rozkład powierzchni ciała	0,33%	[redacted]

³ 130 002 zł/QALY. Komunikat Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/>

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego	
	bez RSS	z RSS
Użyteczności (zgodnie z rekomendacją NICE)	1,22%	
Dyskontowanie (koszty 0%, efekty 0%)	-4,10%	
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECOURSE	0,10%	
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012	-0,20%	
Horyzont 1 rok	91,33%	
Koszty BSC równe 0 zł	-2,37%	
Skuteczność - RECOURSE	5,84%	
Skuteczność - Yoshino 2012	-20,85%	

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR nie spada poniżej progu opłacalności.

Analiza probabilistyczna

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii oraz parametrów związanych z kosztami i zużyciem zasobów. Parametry dopasowania krzywych OS i PFS były losowane dla każdorazowej iteracji. Dane o zużyciu zasobów oraz koszty losowano zgodnie z rozkładem trójkątnym. Użyteczności oraz parametry redukcji dawki losowano zgodnie z rozkładem beta. W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji.

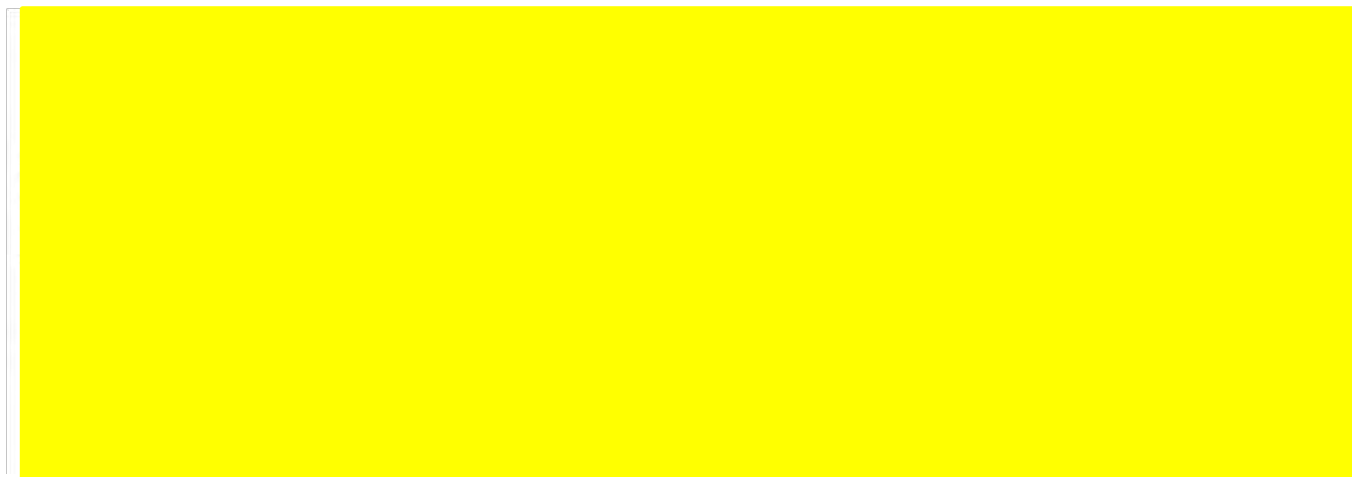
Wyniki analizy probabilistycznej

Zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, wyniki poszczególnych iteracji wskazują, że wartość współczynnika ICUR znajdują się powyżej obecnego progu użyteczności kosztowej (prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności interwencji wnioskowanej wynosi 0%). Natomiast częściowo pod progiem znajdują się z kolei wyniki z perspektywy NFZ i wspólnej względem ICER.

Poniżej przedstawiono wykresy scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS).

A

B



Rycina 9. Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ bez RSS: A) względem progu ICUR, B) względem progu ICER [źródło: AE Wnioskodawcy].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-efektywności (CEA) z miarą efektów klinicznych w postaci zyskanych lat życia (ang. Life Years Gained, LYG).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (w praktyce 10-letni). Jednak jest znaczna niepewność związana z ekstrapolacją krzywych OS i PFS znacznie poza horyzont czasowy badań – mediana okresu obserwacji analizy pierwotnej w badaniach wynosi 11-12 m-cy. Początkowo horyzont zgodny z horyzontem badań klinicznych nie został przetestowany w analizie wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK/?	Koszty i efekty oszacowano w horyzoncie 10-letnim, jednak w przypadku kosztów cykl wynosił 28-dni, a w przypadku efektów 1 dzień.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Typ i strukturę modelu oraz technikę analityczną uznano za prawidłowe.

Główne uwagi do modelu są następujące:

- wybór BSC jako komparatora również uznano za prawidłowy. Problematyczny jest jednak fakt, że skład BSC nie został zdefiniowany w badaniach RECURSE i Yoshino 2012 włączonych do analizy klinicznej. Nie wiadomo więc czy standardy leczenia stosowane w tych badaniach odpowiadają polskiej praktyce klinicznej. Na podstawie opinii ekspertów wnioskodawca twierdzi, że w Polsce u rozważanych chorych stosowana jest paliatywna chemioterapia. W tej sytuacji, określając skład ramienia komparatora, wnioskodawca powołał się na opinię ekspertów i doliczył do kosztów leczenia chorych, u których stosowane jest **wyłącznie** BSC, koszt paliatywnej chemioterapii. Z badań włączonych do analizy klinicznej, na których opiera się szacowanie skuteczności wiadomo jednak, że chemioterapia akurat nie była przez tych chorych przyjmowana. Prowadzi to do zaburzenia pomiędzy danymi o skuteczności a przyjętymi kosztami w ramieniu komparatora (patrz również *Ocena danych wejściowych do modelu poniżej*).

Dodatkowo, ekspert do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) – wskazał, że podawanie chemioterapii paliatywnej nie jest standardem postępowania w Polsce. Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła (Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii) szacuje natomiast, że chemioterapia paliatywna jest podawana u 70% pacjentów. Wnioskodawca oszacował procent pacjentów przyjmujących leczenie paliatywne na 14% (na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych). Istnieje więc w tej kwestii duża rozbieżność.

- przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego jest prawidłowe, jednak przyjęty przez wnioskodawcę w analizie podstawowej horyzont 10-letni można uznać za przekraczający horyzont dożywotni (po 8,2 roku w modelu pozostaje mniej niż 1% żyjących pacjentów (w ramieniu interwencji)). Dane kliniczne wskazują, że odsetek

przeżyć 5-letnich w rozważanej jednostce chorobowej zbliża się do 0 (z analizy przedłużonej badania Yoshino 2012 wynika, że przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 57,5 miesiąca wystąpiło już 98,8% zdarzeń).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według AOTMiT:

- Uwzględnienie w BSC kosztu chemioterapii paliatywnej przy jednoczesnym pominięciu potencjalnego wpływu na skuteczność – źródłem danych o skuteczności BSC w AE wnioskodawcy są badania RECOURSE oraz Yoshino 2012, ale pacjenci w nich uczestniczący nie przyjmowali chemioterapii. Oznacza to, że powołując się na stosowanie paliatywnej chemioterapii w polskiej praktyce klinicznej i doliczając jej koszt do kosztów ramienia komparatora, wnioskodawca zwiększył koszt komparatora bez skorygowania danych o skuteczności – skuteczność BSC pochodzi bowiem z badań, w których chemioterapia nie była stosowana. Jest to działanie wpływające negatywnie na wyniki komparatora, a przez to prowadzące do możliwego przeszacowania zysku ze stosowania ocenianej terapii, Zarzut ten łągodzi fakt, że zgodnie z założeniami wnioskodawcy chemioterapię paliatywną przyjmuje 14% pacjentów;
- Ograniczenia wiarygodności wynikają z braku długookresowych danych klinicznych, a w związku z tym, z konieczności ekstrapolacji wyników daleko poza horyzont czasowy dostępnych badań – mediana okresu obserwacji dla analizy pierwotnej w badaniach Yoshino 2012 i RECOURSE wynosi odpowiednio 11,3 mies. i 11,8 mies., natomiast w przypadku analizy zaktualizowanej mediana ta wynosi 57,5 miesiąca dla badania Yoshino 2012; w przypadku badania RECOURSE mediana obserwacji analizy zaktualizowanej nie została sprecyzowana;
- Wątpliwe jest wykorzystanie parametrów klinicznych w oparciu o połączone wprost wyniki badań dotyczących T/T, tj. badania RECOURSE oraz badania Yoshino 2012 – między badaniami można zaobserwować różnice – m.in. w medianie wcześniej przyjętych linii leczenia. Pooling tych danych został jednak zaakceptowany przez NICE;
- Niejasny jest sposób przeprowadzenia poolingu danych dotyczących zmniejszenia dawki:

Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem dawki po kolejnych cyklach leczenia na podstawie:	łącznych danych z badań RECOURSE i Yoshino 2012	samego badania RECOURSE	samego badania Yoshino 2012
Zmniejszenie dawki po 1. cyklu	10,7%	9,9%	14,3%
Zmniejszenie dawki po 2. cyklu	4,5%	3,4%	4,5%
Zmniejszenie dawki po 3. cyklu	0,9%	0,4%	0,9%

W przypadku odsetka pacjentów ze zmniejszeniem dawki po 2. i 3. cyklu wzięto wartości z badania Yoshino 2012, pomijając wartości z badania RECOURSE;

- Nie uwzględniono spadku użyteczności w związku z wiekiem pacjentów, ani różnic w użyteczności między kobietami a mężczyznami, a przede wszystkim spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (mimo, że z analizy bezpieczeństwa wynika, że dodanie T/T do BSC negatywnie wpływa na występowanie zdarzeń niepożądanych).

Ograniczenia analizy zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Za jedno z ograniczeń analizy można uznać charakterystykę leczenia w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). W badaniach klinicznych uwzględnianych w niniejszej analizie, tj. badaniach II i III fazy (Yoshino 2012, RECOURSE) nie opisano precyzyjnie sposobu leczenia i monitorowania pacjentów w ramach BSC. Z tego powodu zdecydowano się przeprowadzić dedykowane badanie ankietowe, w którym poproszono ekspertów klinicznych o scharakteryzowanie terapii rozumianej jako BSC, stosowanej wśród populacji polskich pacjentów. Dzięki temu w ramach oszacowania kosztów leczenia w BSC wzięto pod uwagę parametry uwzględniające polską praktykę kliniczną. Eksperti wskazali, że u części pacjentów oprócz leczenia przeciwbólowego, opieki stomijnej i innych terapii jest także stosowana paliatywna chemioterapia, której nie stosowali pacjenci w badaniach Yoshino 2012 i RECOURSE. Efektywność takiego postępowania w analizowanym wskazaniu nie znajduje jednak oparcia w dowodach EBM, dlatego też zdecydowano się uwzględnić parametry kliniczne związane z efektem leczenia T/T zgodnie z wynikami badań klinicznych, ponieważ brak jest wiarygodnych źródeł pozwalających na przyjęcie założeń alternatywnych. Parametry kosztowe oszacowano na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych. Uznano, że przyjęcie takiego założenia oraz uwzględnienie charakterystyki BSC z polskiej praktyki klinicznej będzie najbardziej wiarygodnym oszacowaniem wyników i kosztów leczenia wyłącznie terapią podtrzymującą.”

„Inne ograniczenie analizy związane jest z oszacowaniem zużycia T/T na podstawie rozkładu powierzchni ciała. W randomizowanym badaniu III fazy (RECOURSE) średnia wartość powierzchni ciała wynosiła 1,78 m².

Zdecydowano się jednak wprowadzić korektę do bezpośrednich danych pacjentów badania RECURSE, dzięki której średnia wartość powierzchni ciała zmniejszyła się do 1,73 m². Korektę tę oszacowano na podstawie danych o średniej powierzchni ciała uwzględnianych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących cetuksymabu i panitumumabu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego. W przytoczonych rekomendacjach średnia wartość powierzchni ciała dotyczyła populacji leczonej w ramach III linii leczenia, a z kolei terapia T/T, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, stosowana będzie na tym samym etapie (u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem) lub w kolejnej linii leczenia, po terapii z wykorzystaniem cetuksymabu lub panitumumabu (u pacjentów kwalifikujących się do tych leków). Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego wraz z postępem choroby następuje spadek masy ciała, a co za tym idzie zmniejszenie powierzchni ciała. Uzasadnione jest więc założenie, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego T/T charakteryzować się będą powierzchnią ciała nie większą niż pacjenci leczeni cetuksymabem i panitumumabem, co jest równocześnie założeniem konserwatywnym.”

„W analizie w ramach szacowania kosztów leków niezbędne było uwzględnienie danych refundacyjnych NFZ w celu określenia ważonych kosztów za mg poszczególnych substancji czynnych. Uwzględniono dane za okres styczeń – listopad 2016 r. Pomimo faktu, iż do dnia składania wniosku udostępnione zostały dane refundacyjne dla kolejnych miesięcy, nie aktualizowano wyników analizy. Zdecydowano się przyjąć takie założenie, ponieważ różnice w wynikach ważonych kosztów za mg byłyby nieznaczne i nie wpłynęłoby to w istotny sposób na wyniki końcowe całego raportu.”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i ocenę konwergencji. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań z dłuższym horyzontem obserwacji, w związku z czym nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie: walidacji wewnętrznej „poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe”, natomiast w ramach walidacji konwergencji przeprowadził porównanie wyników analizy z wynikami innych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (Kimura 2016, NICE 2016, SMC 2017). Wnioskodawca dnia 3 października 2017 r. dostarczył dodatkowo nowo odnaniezoną analizę Bullement 2017.

W AWA wnioski z analizy Kimura 2016 nie zostaną przedstawione ponieważ dotyczy ona porównania z regorafenibem, który nie był komparatorem w niniejszej analizie.

Zarówno w analizie NICE 2016, jak i SMC 2017, wykorzystywano ten sam co w niniejszej analizie model pola pod krzywą (AUC) oraz zastosowano zbliżone parametry. W rekomendacji NICE oraz SMC uzyskano podobne wartości parametru ICUR (247 236,60 zł/QALY oraz 246 400,66 zł/QALY, zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 13.04.2017 r.).

Analiza Bullement 2017 opisuje wyniki modelowania użyteczności kosztowej w warunkach Wielkiej Brytanii i Walii. Wnioskodawca podkreśla fakt, iż zastosowanym narzędziem był model, który został wcześniej wykorzystany (i zaakceptowany) w trakcie oceny dokonywanej przez NICE oraz fakt, że autorzy analizy potwierdzają oszacowany przez wnioskodawcę efekt leczenia T/T (przedłużenie OS o 3,2 m-ca w porównaniu z BSC). Warto jednak zauważyć, że autorzy analizy Bullement 2017 zwracają także uwagę, że w modelu pominięto spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych i dokonują drobnej korekty w tym zakresie.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Zidentyfikowane błędy zostały wskazane w rozdziałach *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy* oraz *Ocena danych wejściowych do modelu*.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych (parametry wykorzystane przez wnioskodawcę znajdowały się w zakresie parametrów wynikających z opinii udzielonych Agencji przez ekspertów klinicznych).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena użyteczności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (produkty lecznicze Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapie oparte na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.

Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym (w praktyce 10-letnim), z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta, techniką kosztów użyteczności (CUA). Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-efektywności z miarą efektów klinicznych w postaci zyskanych lat życia.

Analizę użyteczności kosztowej terapii T/T dodanej do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. Best Supportive Care, BSC) przeprowadzono w porównaniu z BSC (skład BSC zgodnie z opinią ekspertów klinicznych).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie triflurydyny/typiracylu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Stosowanie T/T pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,17 QALYG i 0,25 LYG oraz wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym w 10-letnim horyzoncie czasowym ok. 43,7 tys. zł w scenariuszu bez RSS / ok. [redacted] w scenariuszu z RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania T/T vs BSC wyniósł 251 207,11 zł/QALYG w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł/QALYG w przypadku uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (T/T nie jest terapią kosztowo-użyteczną).

Wartość ICER dla scenariusza bez RSS wyniosła 174 535,23 zł/LYG, natomiast dla scenariusza z RSS – [redacted] zł/LYG.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa cen zbytu netto leków, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla produktu Lonsurf 15 mg x 20 tabl. – 1 163,08 zł,
- dla produktu Lonsurf 15 mg x 60 tabl. – 3 489,23 zł,
- dla produktu Lonsurf 20 mg x 20 tabl. – 1 550,77 zł,
- dla produktu Lonsurf 20 mg x 60 tabl. – 4 652,31 zł.

Oszacowane wartości progowe są **niższe** niż wnioskowane ceny zbytu netto – średnio wartości progowe są dwukrotnie niższe od wnioskowanych cen zbytu netto bez RSS, wynoszących dla poszczególnych produktów w kolejności jak wyżej: [redacted], [redacted], [redacted] i [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy. Wyniki poszczególnych analiz wskazują, że zmiany parametrów i założeń modelu mają największy wpływ w przypadku:

- przyjęcia horyzontu czasowego równego 1 rok, który był zgodny z czasem obserwacji w rejestracyjnym badaniu klinicznym – powodującego zmianę względem scenariusza podstawowego na poziomie ok. **+91%**;
- przyjęcia danych dotyczących skuteczności na podstawie badania Yoshino 2012 – zmiana **-21%** względem scenariusza podstawowego;
- przyjęcia danych dotyczących skuteczności na podstawie badania RECOURSE – zmiana na poziomie ok. **+6%** względem scenariusza podstawowego.

Zakres zmian wyników końcowych dla pozostałych testowanych wariantów analizy wrażliwości zawierał się w zakresie 0-5%.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę terapii T/T nad BSC w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapie oparte na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wybrane uwagi analityków AOTMiT do analizy wnioskodawcy:

Wybór BSC jako komparatora uznano za prawidłowy, problematyczny jest jednak fakt, że skład BSC nie został zdefiniowany w badaniach RECURSE i Yoshino 2012 włączonych do analizy klinicznej. Nie wiadomo więc czy standardy leczenia stosowane w tych badaniach odpowiadają polskiej praktyce klinicznej. Na podstawie opinii ekspertów wnioskodawca twierdzi, że w Polsce u rozważanych chorych stosowana jest paliatywna chemioterapia i uwzględnił jej koszt w ramieniu komparatora, mimo że dane o skuteczności pochodzą z badań RECURSE i Yoshino 2012, w których chemioterapii nie stosowano. Uwzględnienie w BSC kosztu chemioterapii paliatywnej przy jednoczesnym pominięciu potencjalnego wpływu na skuteczność prowadzi do zaburzenia pomiędzy danymi o skuteczności a przyjętymi kosztami w ramieniu komparatora.

Nie uwzględniono spadku użyteczności w związku z wiekiem pacjentów, ani różnic w użyteczności między kobietami a mężczyznami, a przede wszystkim spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (mimo, że z analizy bezpieczeństwa wynika, że dodanie T/T do BSC negatywnie wpływa na występowanie zdarzeń niepożądanych).

Ograniczenia wiarygodności wynikają z braku długookresowych danych klinicznych, a w związku z tym, z konieczności ekstrapolacji wyników daleko poza horyzont czasowy dostępnych badań.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatów Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) stosowanych w ramach proponowanego programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)”.

Populacja docelowa

Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest częściowo zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Lonsurf i obejmuje dorosłych pacjentów z:

- potwierdzonym histologicznie rakiem jelita grubego,
- w przypadku uogólnienia nowotworu

i przy **udokumentowanej nieskuteczności** wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i iryrotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub przy braku możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.

Wskazanie rejestracyjne zaś obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, **uprzednio leczonych** (bez określenia ilości linii wcześniejszego leczenia) lub u których **nie rozważa się** zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i iryrotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.

Program lekowy dodatkowo uszczegóławia, iż wymagany jest stan sprawności ogólnej według WHO 0-1 oraz potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent) ze względu na dopłaty pacjentów do leków stosowanych w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) oraz do leczenia działań niepożądanych.

Horyzont czasowy

Dwuletni.

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, zakładający brak finansowania preparatów Lonsurf w docelowej populacji chorych – założono, iż wszyscy pacjenci będą stosować BSC, w tym paliatywną chemioterapię;
- **nowy**, zakładający finansowanie preparatów Lonsurf we wnioskowanej populacji chorych – przyjęto, że do programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego triflurydyną/typiracylem (T/T) włączone zostanie maksymalnie [] populacji docelowej w pierwszym roku refundacji i [] w roku drugim (na koniec okresu refundacji). Pozostali pacjenci leczeni są BSC.

Średni czas życia pacjentów leczonych BSC określono na 7,9 miesiąca. Średni czas życia pacjentów leczonych T/T oszacowano zaś na 11,1 miesiąca, w tym średni czas leczenia T/T wynosi 8,2 miesiąca, a przez pozostały okres stosowane jest BSC.

Testowano scenariusz minimalny i maksymalny pośrednio odnośnie liczby pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS. Obliczenia w wariancie z RSS uwzględniają proponowany RSS dla interwencji wnioskowanej; w przypadku komparatorów nie uwzględniano cen na podstawie danych DGL.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty związane z wnioskowanym programem lekowym, w tym koszty nabycia T/T, porad, kwalifikacji i diagnostyki w PL,
- koszty stosowania BSC, w tym paliatywnej chemioterapii, porad specjalistycznych, badań obrazowych, leczenia przeciwbólowego, opieki stomijnej oraz radioterapii,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wykonania przetoczeń krwi,
- koszty terminalne,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Szczegółowe dane na temat kosztów przedstawiono w rozdziale 5 *Ocena analizy ekonomicznej*.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Lonsurf ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych obecnie cetuksymabem i panitumumabem w III linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)”. Taki sposób szacowania populacji zaproponował ekspert kliniczny [REDACTED].

Liczbę pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem obliczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań leków w okresie od grudnia 2015 r. do listopada 2016 r. Przy obliczeniach dotyczących zużycia leków nie wprowadzono korekty o waste. Założono zużycie zgodnie z dawkowaniem wynikającym z ChPL (panitumumab – 6 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, cetuksymab – pierwsza dawka 400 mg/m², kolejne dawki 250 mg/m² co tydzień). Na podstawie wcześniejszych analiz AOTMiT w temacie nowotworu jelita grubego, założono, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 73 kg, a średnia powierzchnia ciała 1,73 m². Na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu ze sprawozdań NFZ oraz przyjętych założeń odnośnie dawkowania leków, obliczono średnią liczbę pacjentów leczonych panitumumabem i cetuksymabem miesięcznie (odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] pacjentów). Na podstawie średniej liczby podań panitumumabu w badaniu Amado 2008 określono, że czas leczenia panitumumabem wynosi 20 tygodni (i taki sam średni czas leczenia przyjęto dla cetuksymabu). Opierając się na powyższych założeniach wyliczono, że liczba pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych rocznie cetuksymabem i panitumumabem wynosi [REDACTED].

Cetuksymab i panitumumab podawane są w ramach programu lekowego wyłącznie pacjentom z prawidłowym stanem genu KRAS (N=[REDACTED]). Zgodnie z opinią eksperta [REDACTED] chorych leczonych cetuksymabem lub panitumumabem może być leczonych w kolejnej linii leczenia ([REDACTED] liczby N). Procent mutacji w genie KRAS w populacji ogólnej pacjentów z nowotworem jelita grubego wynosi [REDACTED], a więc kolejne [REDACTED] liczby N stanowią pacjenci z mutacją w genie KRAS. Oszacowano zatem, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia T/T w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi [REDACTED] liczby N, czyli **1459** pacjentów.

Komentarz analityka AOTMiT:

Weryfikacja wyliczeń dotyczących liczby pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem w ramach obowiązującego programu lekowego jest możliwa na podstawie danych otrzymanych od NFZ (pismo z dnia 13 września 2017 r., znak DGL.036.64.2017 2017.50686.MB). Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem w poszczególnych latach w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego ICD-10: C 18 - C 20)” wynosiła:

Tabela 35. Liczba pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego ICD-10: C 18 - C 20)” [Źródło: dane NFZ przekazane pismem DGL.036.64.2017 2017.50686.MB]

Suma z liczba pacjentów wg identyfikatora	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Cetuximabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	206	358	335	305	334	253
Panitumumabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1mg	225	479	573	684	739	534
SUMA	431	837	908	989	1073	787

*jak dotąd (zgodnie z pismem NFZ z dnia 13 września 2017 r.)

Dane NFZ wskazują więc na znaczne **niedoszacowanie liczebności populacji docelowej** (liczbę pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem oszacowano w analizie na [redacted] osób). Obecnie co prawda cetuksymab refundowany jest również w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (mimo prośby Agencji otrzymane dane NFZ nie zawierają rozróżnienia na chorych leczonych w poszczególnych liniach leczenia), ale takie wskazanie cetuksymabu finansowane jest dopiero od lipca 2017 r. Uwzględnienie danych z 2017 r. i tak nie jest możliwe gdyż dostępne są jedynie dane częściowe. W analizie wnioskodawcy przy szacowaniu populacji posługiwano się danymi z 2016 r. Jeżeli oprzeć się na tych danych – jako najbardziej aktualnych - liczebność populacji leczonej cetuksymabem i panitumumabem według danych NFZ nie wynosi [redacted] a **1073** osoby. Nie ma znaczenia rzeczywisty czas leczenia tych chorych cetuksymabem lub panitumumabem (przyjęcie całego schematu leczenia bądź tylko jego części), ponieważ do leczenia T/T kwalifikują się chorzy, u których uprzednie leczenie m. in. lekami z grupy anty-EGFR było nieskuteczne, a także przy braku możliwości stosowania tego leczenia.

Ewentualnie jest możliwe, że część rozważanych chorych kontynuuje leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, lecz wydaje się że zostało to wzięte pod uwagę w analizie. W analizie uwzględniono bowiem fakt, że tylko część osób leczonych lekami anty-EGFR w ramach funkcjonującego programu lekowego będzie się kwalifikować do dalszego leczenia, a dodatkowo funkcjonujący obecnie program umożliwi leczenie cetuksymabem i panitumumabem jedynie osobom z prawidłowym stanem genu KRAS. Przy przyjęciu założeń z analizy wnioskodawcy odnośnie odsetka osób, które będą mogły otrzymać kolejną linię leczenia ([redacted]) oraz co do procenta mutacji w genie KRAS w populacji ogólnej pacjentów z nowotworem jelita grubego ([redacted]), liczebność populacji docelowej wynosi **1824** zamiast 1459 osób. Populacja oszacowana na podstawie danych NFZ zostanie uwzględniona w obliczeniach własnych Agencji.

Tak oszacowana populacja powinna odpowiadać populacji docelowej, chociaż dodatkowe wątpliwości budzi czy oszacowanie wnioskodawcy wyczerpuje całość populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania terapii ocenianej. Oszacowanie oparto o opinię eksperta, który zasugerował, że do leczenia T/T – jako kolejną linię leczenia - będą kwalifikować się pacjenci obecnie leczeni cetuksymabem i panitumumabem w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego. Do wnioskowanego programu lekowego mają się jednak kwalifikować pacjenci z udokumentowaną nieskutecznością wcześniejszej chemioterapii opartej na **fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR** lub przy **braku możliwości zastosowania wymienionych metod**. Niejasne więc jest dlaczego uwzględniano jedynie pacjentów leczonych **cetuksymabem lub panitumumabem**, czyli lekami z grupy anty-EGFR. Nie próbowano również oszacować liczby pacjentów niekwalifikującej się do wymienionych metod leczenia. Porównanie kryteriów kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego i obowiązującego programu B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” wskazuje także na różnice w zakresie kwalifikującej się populacji, np. w zakresie obecności przerzutów w mózgu. Kwestie te zostały podniesione w wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych, jednak wnioskodawca uważa, że przyjęty sposób szacowania populacji w oparciu o liczbę pacjentów leczonych w III linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego jest najbardziej klarowny i oparty o najlepsze dostępne dane.

Udziały w rynku

Na podstawie opinii ekspertów założono, że w pierwszym roku refundacji maksymalnie [redacted], a w roku drugim maksymalnie [redacted] populacji kwalifikującej się do leczenia T/T zgodnie z wnioskowanym programem lekowym będzie rzeczywiście otrzymywało leczenie. Pozostali pacjenci mają być leczeni BSC.

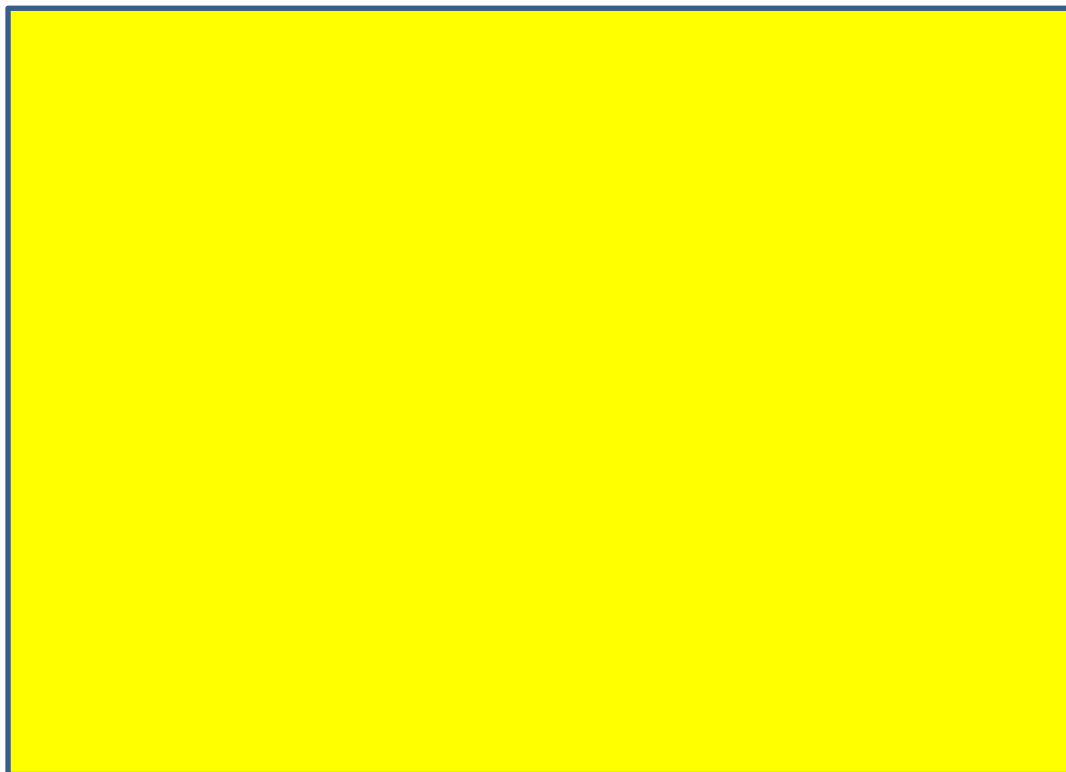
Taki udział w rynku ma być osiągnięty jednak dopiero na koniec danego okresu refundacji. W scenariuszu podstawowym założono liniowy wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu lekowego, aż do osiągnięcia [redacted] liczebności populacji na koniec pierwszego roku refundacji i [redacted] populacji na koniec drugiego roku refundacji. Oznacza to, że średnio w I roku leczonych ma być [redacted] chorych ([redacted] pacjentów), a w roku II [redacted] ([redacted] pacjentów).

Eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, wskazali, że odpowiednio 20% i 30% pacjentów kwalifikujących się do leczenia, będzie przyjmować Lonsurf w przypadku jego objęcia refundacją (Prof. dr hab. n. med. J. Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii). Liczbowo, według szacunków Pana Profesora, byłoby to 555 oraz 833 osoby, odpowiednio. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, wielkość populacji leczonej w poszczególnych latach określił jedynie liczbowo - na odpowiednio 400-450 i 600-750 osób. Jest to względnie zgodne z szacowaniami wnioskodawcy, chociaż wskazuje na pewne niedoszacowanie populacji – jednak jak wskazano powyżej – niedoszacowana przez wnioskodawcę została wyjściowa populacja pacjentów.

Niepewne pozostaje założenie odnośnie liniowego napływu pacjentów do programu lekowego. W wariantcie **maksymalnym** analizy założono, że do leczenia T/T włączonych zostanie [] i [] populacji docelowej odpowiednio w I i II roku analizy, jednak przyjęto, że wszyscy pacjenci będą wchodzić do leczenia na początku danego roku trwania programu (a nie równomiernie przez cały rok). Oznacza to, że liczba pacjentów leczonych w pierwszym roku wynosi [] osób, a w roku drugim [] osób.

W wariantcie **minimalnym**, pacjenci liniowo napływają do programu, a [] poziom refundacji osiągnęty jest dopiero na koniec II roku refundacji. Wówczas w I roku refundacji w programie leczonych jest średnio [] chorych ([] osób), a w roku II [] chorych ([] pacjentów).

Sposób napływu pacjentów do programu w scenariuszu podstawowym, maksymalnym i minimalnym przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 10. Zakładany napływ pacjentów do wnioskowanego programu lekowego

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1459	1459
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*/będzie stosowana w scenariuszu istniejącym	[]	[]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[]	[]

*Obecnie terapia stosowana jest u [] pacjentów w ramach Early Access Programme (CL3-95005-004). Jednak zakłada się, że w scenariuszu istniejącym pacjentów leczonych preparatami Lonsurf nie będzie gdyż wszyscy pacjenci włączeni do badania Early Access Programme zakończą już do tego czasu leczenie.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]	0	0	0	0
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]	0	0	0	0
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]	0	0	0	0
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]	9 106 648,67	9 106 648,67	9 106 648,67	9 106 648,67
Koszt hospitalizacji [zł]	1 651 271,57	1 651 271,57	1 651 271,57	1 651 271,57
Koszt przetoczenia krwi [zł]	1 060 582,98	1 060 582,98	1 060 582,98	1 060 582,98
Koszty terminalne [zł]	5 264 947,40	5 264 947,40	5 264 947,40	5 264 947,40
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	68 014,87	68 014,87	68 014,87	68 014,87
Koszt całkowity [zł]	17 151 465,49	17 151 465,49	17 151 465,49	17 151 465,49
Scenariusz nowy				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]				
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]				
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]				
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]				
Koszt hospitalizacji [zł]				
Koszt przetoczenia krwi [zł]				
Koszty terminalne [zł]				
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]				
Koszt całkowity [zł]	32 484 282,48	51 630 579,37		
Koszty inkrementalne				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]				
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]				
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]				
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]				
Koszt hospitalizacji [zł]				
Koszt przetoczenia krwi [zł]				
Koszty terminalne [zł]				
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]				
Koszt całkowity [zł]	15 332 816,99	34 479 113,88		

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Lonsurf w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 34,5 mln zł w roku drugim. RSS ma wpływ na wyniki analizy – w tym wariantcie wydatki wyniosą , odpowiednio w poszczególnych latach.

Koszty refundacji triflurydyny/typiracylu w wariantcie bez RSS będą wynosić w pierwszym roku oraz w drugim roku refundacji, a w wariantcie z RSS – zł oraz , odpowiednio.

Wyniki z perspektywy wspólnej są minimalnie wyższe.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia na których opart się wnioskodawca okazały się niespójne z uzyskanymi danymi NFZ, które wykazały, że populacja docelowa została w analizie wnioskodawcy niedoszacowana.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, a więc minimalnym zgodnie z Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych. Wydaje się jednak, że taki horyzont czasowy jest niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Zwłaszcza udziały w rynku T/T mogą się mocno zmieniać w poszczególnych latach, co wynika też z założeń o udziałach w rynku przyjętych w analizie wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Szczegółowe dane na temat kosztów przedstawiono w rozdziale 5 <i>Ocena analizy ekonomicznej</i> .
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia o udziale w rynku preparatów Lonsurf (■ na koniec I roku refundacji, ■ na koniec II roku refundacji) oparto o opinie ekspertów i nie przetestowano ich szeroko w analizie wrażliwości. Biorąc pod uwagę, że jedyną alternatywą dla wnioskowanego leku jest BSC można zastanawiać się czy w przypadku preparatów Lonsurf nie dojdzie do 100% przejęcia rynku. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, podobnie jednak jak wnioskodawca wskazali na częściowe przejęcie rynku. Należy jednak spodziewać się, że udział w rynku preparatów Lonsurf będzie rósł w kolejnych latach potencjalnej refundacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ liczebność populacji docelowej wydaje się niedoszacowana (patrz Rozdział 6.1.2. <i>Dane wejściowe do modelu</i>).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane roczne wielkości dostaw powinny być wystarczające dla zaspokojenia potrzeb pacjentów.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analiza wrażliwości odnosi się jedynie do szybkości napływu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (i pośrednio do osiąganego przez preparaty Lonsurf udziału w rynku po poszczególnych okresach czasu, co przekłada się na wielkość leczonej populacji).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat wielkości populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowali się do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego T/T.”(...)
- „Dawkowanie cetuksymabu oraz triflurydyny/typiracylu zależne jest od powierzchni ciała pacjenta, natomiast dawkowanie panitumumabu zależne jest od masy ciała pacjenta. Przy obliczeniach dotyczących liczby pacjentów leczonych w Polsce cetuksymabem oraz panitumumabem wykorzystano dane dotyczące średniej powierzchni ciała oraz średniej masy ciała z Rekomendacji nr 58/2011 oraz nr 59/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 dot. leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu panitumumabu i cetuksymabu. W przytoczonych rekomendacjach przyjęto, iż średnia masa ciała pacjentów wynosi 73 kg, a średnia powierzchnia ciała 1,73 m². Średnia powierzchnia ciała w randomizowanym badaniu T/T (RECOURSE) była wyższa i wynosiła 1,78 m². Należy mieć na uwadze, iż rekomendacje dot. panitumumabu i cetuksymabu dotyczyły III linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Triflurydyna/typiracyl, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, stosowana będzie w kolejnej linii leczenia, po terapii z wykorzystaniem cetuksymabu lub panitumumabu. Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego, wraz z postępem choroby następuje spadek masy ciała, a co za tym idzie zmniejszenie powierzchni ciała pacjenta. Uzasadnione jest więc założenie, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego T/T charakteryzować się będą powierzchnią ciała nie większą niż pacjenci leczeni cetuksymabem i panitumumabem. W związku z tym przy obliczeniach dotyczących zużycia T/T z zastosowaniem rozkładu powierzchni ciała z badania RECOURSE, do danych pojedynczych pacjentów wprowadzono korektę o 0,05 (1,78-1,73), tak aby średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosiła 1,73 m².”
- „W obliczeniach dotyczących zużycia triflurydyny/typiracylu założono konserwatywnie brak redukcji dawki leku w kolejnych cyklach leczenia.”
- „Jednym z ograniczeń jest brak danych dotyczących średniego czasu przeżycia pacjentów leczonych BSC, w tym paliatywną chemioterapią. W analizie średni czas życia pacjentów leczonych BSC przyjęto w oparciu o wyniki analizy parametrycznej będącej podstawą modelu ocenianego przez NICE (połączone dane z 2 randomizowanych badań T/T). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniach T/T pacjenci nie mogli przyjmować chemioterapii.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Biorąc pod uwagę dane otrzymane od NFZ pismem z dnia 13 września 2017 r., znak DGL.036.64.2017 2017.50686.MB, oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa jest niedoszacowana. Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem w III linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia raka jelita grubego wynosiła w 2016 r. nie a **1073** osoby. Przekłada się to na wzrost populacji docelowej z 1459 do **1824** osób. Uwzględniono to w obliczeniach własnych Agencji;
- Niepewne, oparte o opinię ekspertów są założenia odnośnie udziału w rynku preparatów Lonsurf po jego ewentualnym objęciu refundacją. Założeń tych nie przetestowano szeroko w analizie wrażliwości - przeprowadzona analiza odnosi się jedynie do szybkości napływu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (i przez to pośrednio do osiąganego przez preparaty Lonsurf udziału w rynku po poszczególnych okresach czasu). Biorąc pod uwagę, że jedyną alternatywą dla wnioskowanego leku jest BSC można zastanawiać się czy w przypadku preparatów Lonsurf nie dojdzie do 100% przejęcia rynku. Eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, podobnie jednak jak wnioskodawca wskazali na częściowe przejęcie rynku. Należy jednak spodziewać się, że udział w rynku preparatów Lonsurf będzie rósł w kolejnych latach potencjalnej refundacji;
- Wydaje się, że przyjęty 2-letni horyzont czasowy analizy może być niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku;
- W wariancie z RSS, w przypadku komparatorów nie uwzględniano cen na podstawie danych DGL, jednak miałyby to minimalny wpływ na wyniki analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizowano jedynie wariant minimalny i maksymalny analizy opisane w rozdziale 6.1.2 *Dane wejściowe do modelu*, w części *Udziały w rynku*.

W wariantcie minimalnym Lonsurf osiąga [] udział w rynku na koniec II roku refundacji.

W wariantcie maksymalnym, Lonsurf osiąga udział [] oraz [] od początku odpowiednio I i II roku refundacji.

Wyniki analizy inkrementalnej przedstawiają się wówczas następująco.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ) – całkowite wydatki inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]	[]	[]	[]	[]
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt hospitalizacji [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt przetoczenia krwi [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszty terminalne [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt całkowity [zł]	7 685 817,12	21 821 240,99	[]	[]
Wariant maksymalny				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]	[]	[]	[]	[]
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt hospitalizacji [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt przetoczenia krwi [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszty terminalne [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	[]	[]	[]	[]
Koszt całkowity [zł]	28 336 598,48	39 643 215,39	[]	[]

W wariantcie minimalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego spadają w wariantcie bez RSS do 7,7 mln zł z 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 21,8 mln zł z 34,5 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [] zł zamiast [] oraz [] zł zamiast [] [], odpowiednio w poszczególnych latach.

W wariantcie maksymalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego rosną w wariantcie bez RSS do 28,3 mln zł z 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 39,6 mln zł z 34,5 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [] zł zamiast [] oraz [] zł zamiast [] [], odpowiednio w poszczególnych latach.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przyjęto jako wyjściową liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego oszacowaną w oparciu o dane NFZ (1824 zamiast 1459 osób). Pozostałe założenia pozostawiono bez zmian. Wyniki analizy zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji przedstawiają się następująco:

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji – całkowite wydatki inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]				
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]				
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]				
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]				
Koszt hospitalizacji [zł]				
Koszt przetoczenia krwi [zł]				
Koszty terminalne [zł]				
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]				
Koszt całkowity [zł]	19 175 725,55	43 098 892,35		
Wariant minimalny				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]				
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]				
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]				
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]				
Koszt hospitalizacji [zł]				
Koszt przetoczenia krwi [zł]				
Koszty terminalne [zł]				
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]				
Koszt całkowity [zł]	9 587 862,77	27 295 965,15		
Wariant maksymalny				
Całkowity koszt programu lekowego [zł]				
Koszt triflurydyny/typiracylu [zł]				
Koszt leczenia w programie lekowym [zł]				
Całkowity koszt leczenia BSC [zł]				
Koszt hospitalizacji [zł]				
Koszt przetoczenia krwi [zł]				
Koszty terminalne [zł]				
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]				
Koszt całkowity [zł]	35 401 339,47	49 583 140,11		

Zwiększenie populacji zgodnie z danymi NFZ powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 25%.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatów Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)

stosowanych w ramach proponowanego programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych obecnie cetuksymabem i panitumumabem w III linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)”. Liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego została oszacowana przez wnioskodawcę na 1459 pacjentów. Z danych przekazanych pismem NFZ z dnia 13 września 2017 r., znak DGL.036.64.2017 2017.50686.MB wynika jednak, że populacja docelowa jest niedoszacowana i powinna wynosić 1824 pacjentów.

Wyniki

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Lonsurf w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 34,5 mln zł w roku drugim. RSS ma [] wpływ na wyniki analizy – w tym wariantcie wydatki wyniosą [] oraz [], odpowiednio w poszczególnych latach.

Koszty refundacji triflurydyny/typiracylu w wariantcie bez RSS będą wynosić [] w pierwszym roku oraz [] w drugim roku refundacji, a w wariantcie z RSS – [] zł oraz [], odpowiednio.

Wyniki z perspektywy wspólnej są minimalnie wyższe.

W wariantcie minimalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego spadają w wariantcie bez RSS do 7,7 mln zł z 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 21,8 mln zł z 34,5 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [] zł zamiast [] oraz [] zł zamiast [], odpowiednio w poszczególnych latach.

W wariantcie maksymalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego rosną w wariantcie bez RSS do 28,3 mln zł z 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 39,6 mln zł z 34,5 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [] zł zamiast [] oraz [] zł zamiast [], odpowiednio w poszczególnych latach.

Obliczenia własne Agencji

Analiza Agencji wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Lonsurf w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 19,2 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 43,1 mln zł w roku drugim. RSS ma [] wpływ na wyniki analizy – w tym wariantcie wydatki wyniosą [] oraz [], odpowiednio w poszczególnych latach.

Koszty refundacji triflurydyny/typiracylu w wariantcie bez RSS będą wynosić [] w pierwszym roku oraz [] w drugim roku refundacji, a w wariantcie z RSS – [] zł oraz [], odpowiednio.

W wariantcie minimalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego spadają w wariantcie bez RSS do 9,6 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 27,3 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [] zł oraz [] zł, odpowiednio w poszczególnych latach.

W wariantcie maksymalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego rosną w wariantcie bez RSS do 35,4 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 49,6 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [] zł oraz [] zł, odpowiednio w poszczególnych latach.

W porównaniu do analizy wnioskodawcy analiza Agencji wskazuje na wzrost wydatków płatnika o 25%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktów leczniczych Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla: adalimumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu.

Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika ze zbliżającego się wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Wymienione leki są stosowane w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii, w związku z czym są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie limitu finansowania, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej - zgodnie z ustawą w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych i katalogu chemioterapii (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane oszczędności.

Tabela 41. Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania

Substancja czynna	Oszacowane roczne oszczędności
Adalimumab	24 126 701
Bewacyzumab	12 104 796
Cetuksymab	4 731 878
SUMA	40 963 375

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości 40,96 mln zł rocznie. Wskazana kwota jest wystarczająca do pokrycia dodatkowych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją preparatów Lonsurf oszacowanych przez wnioskodawcę, nie jest jednak wystarczająca do pokrycia wydatków oszacowanych w obliczeniach własnych Agencji w II roku refundacji, zarówno w scenariuszu podstawowym jak i maksymalnym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Brak jest dowodów klinicznych efektywności T/T odnośnie pacjentów, u których brak jest możliwości zastosowania terapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i iryrotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR, pomimo że program lekowy zakłada ich uwzględnienie;
- Do badania Yoshino 2012 włączono pacjentów ze stopniem sprawności 0-2 wg skali ECOG, podczas gdy do programu lekowego załączonego przez wnioskodawcę mogą być zakwalifikowani tylko pacjenci ze stanem 0-1 (odsetek pacjentów ze stanem sprawności 2 wynosił jednak jedynie 3% w grupie interwencji i 2% w grupie placebo).

Uwagi ekspertów klinicznych:

Prośba o opinię została wysłana do 5 ekspertów. Dwóch z nich odpowiedziało, w tym tylko jeden ekspert – Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła miał uwagi dotyczące programu lekowego.

Tabela 42. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapis programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji <i>„stan sprawności ogólnej według WHO 0-1”</i>	Trzeba dodać - WHO 0-2
Określenie czasu leczenia w programie <i>„Leczenie triflurydyna/typiracylem kontynuuje się do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie kryteriami zakończenia udziału w programie.”</i>	Do PD, badania obrazowe, TK, MR co 2 miesiące
Monitorowanie leczenia <i>„Odpowiednie badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby.”</i>	Badania obrazowe co 2 miesiące

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla triflurydyny/typiracylu w ocenianej populacji pacjentów. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqw.ig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Tabela 43. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Rekomendacja i uwagi
NICE 2016	W leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych, którzy zostali już poddani leczeniu innymi dostępnymi terapiami włącznie z antagonistami VEGF i EGFR oraz chemioterapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan lub gdy powyższe terapie nie są wskazane w przypadku danego pacjenta.	Pozytywna Uwagi: wnioskodawca zapewni preparat po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme).
NCPE 2016	j.w.	Pozytywna
SMC 2017	j.w.	Pozytywna Uwagi: przy uwzględnieniu Patient Access Scheme (PAS), ze względu na poprawę OS.
HAS 2016	W leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych, którzy: - zostali już poddani leczeniu innymi dostępnymi terapiami włącznie z antagonistami VEGF i EGFR oraz chemioterapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan lub gdy powyższe terapie nie są wskazane w przypadku danego pacjenta; - oraz których stopień sprawności wynosił 0-1 wg skali ECOG.	Pozytywna

Rekomendacje agencji brytyjskiej, irlandzkiej, szkockiej i francuskiej pozytywnie odnoszą się do finansowania interwencji wnioskowanej w ocenianej populacji pacjentów (z zaawansowanym rakiem jelita grubego, poddanej leczeniu innymi dostępnymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapią z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR lub w przypadku przeciwwskazań do zastosowania tych leków). Rekomendacje często wskazują na konieczność zapewnienia obniżki ceny w ramach Patient Access Scheme.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	Indywidualna decyzja o finansowaniu leku na poziomie każdego pacjenta	Nie
Belgia	88%	Zgodnie z ChPL, ty ko u pacjentów z ECOG 0-1	Nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	Nie podlega refundacji	Nie podlega refundacji	Nie podlega refundacji
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	Zgodnie z ChPL	Tak
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	Pozytywna rekomendacja refundacyjna; proces negocjacji cenowych w toku	
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	100%	Brak	Tak
Holandia	100%*	Brak	Nie
Irlandia	100%	Brak	Tak
Islandia	100%	Brak	Nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak	Nie
Norwegia	100%	Zgodnie z ChPL	Tak
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%**	Indywidualna decyzja o finansowaniu leku na poziomie każdego pacjenta	Nie
Słowenia	100%*	Leczenie przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy u pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR (w przypadku dzikiego typu genu KRAS)	Tak
Szwajcaria	100%	Zgodnie z ChPL	Nie
Szwecja	100%	Brak	Nie
Węgry	100%*	Indywidualna decyzja o finansowaniu leku na poziomie każdego pacjenta	Tak
Wielka Brytania	100%	Brak	Tak
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka, *- dotyczy opakowania 20 tabl., **- dotyczy opakowania 60 tabl.

[źródło: wnioski refundacyjne – 28.04.2017 r. oraz pismo wnioskodawcy z dnia 3 października 2017 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę na dzień 28 kwietnia 2017 r. oraz uzupełnionych pismem z dnia 3 października 2017 r., Lonsurf jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych; we Francji toczyły się jeszcze negocjacje cenowe), przy czym w niektórych krajach dostępne są jedynie opakowania 20-tabletkowe (Holandia, Słowenia, Węgry) bądź 60-tabletkowe (Słowacja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, tylko w Belgii 88%. W niektórych krajach obowiązują ograniczenia, takie jak zależność refundacji od indywidualnej decyzji lekarza, jak w Austrii, na Słowacji i na Węgrzech czy dotyczące

refundowanego wskazania (Słowenia, Belgia). W 7 krajach (Hiszpania, Irlandia, Słowenia, Węgry, Wielka Brytania, Norwegia i Czechy) są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Lonsurf jest finansowany w 2 (na 7) krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁴ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**) – Słowacja, Węgry. Na Słowacji dostępne są tylko opakowania zawierające 60 tabl. Na Węgrzech funkcjonuje instrument dzielenia ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

⁴ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.07.2017 r., znak PLR.4600.512.2017.9.DJ, PLR.4600.513.2017.9.DJ, PLR.4600.514.2017.9.DJ, PLR.4600.519.2017.9.DJ (data wpływu do AOTMiT 24.07.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

6. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625;
7. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649;
8. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632;
9. **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**, tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618

w ramach programu lekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)”.

Problem zdrowotny

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok”: „rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. kilka procent.

Alternatywne technologie medyczne

BSC - poza BSC obecnie brak jest innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w ocenianej linii leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przeżycie całkowite

Dostępne są wyniki analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej (w przypadku badania RECOURSE pierwotne wyniki dotyczą daty odcięcia 24 stycznia 2014 r., kiedy wystąpiło 72% zdarzeń, dane analizy końcowej pochodzą z 8 października 2014 r., kiedy zarejestrowano 89% zdarzeń, nie podano mediany okresu obserwacji dla analizy przedłużonej; analiza finalna badania Yoshino 2012 wykorzystuje dane z 19 stycznia 2015 r. zamiast z 4 lutego 2011 r., mediana okresu obserwacji wynosiła 57,5 miesiąca, a liczba zdarzeń wynosiła wówczas 167 (98,8%) podczas gdy w momencie przeprowadzania analizy pierwotnej odnotowano 123 zgony (72,8%)).

Mediany przeżycia całkowitego w obu analizach Yoshino 2012 są takie same i wynoszą 9,0 miesięcy u pacjentów przyjmujących Lonsurf i 6,6 miesiąca w grupie placebo. Wyniki badania RECOURSE nieznacznie się różnią w zależności od daty odcięcia. W ramieniu interwencji mediana OS to 7,1 miesiąca dla analizy pierwotnej i 7,2 po aktualizacji. Dla grupy placebo wyniki to 5,3 miesiąca przed aktualizacją oraz 5,2 w zaktualizowanej analizie. W przypadku badania RECOURSE przedziały ufności dla median nie zachodzą na siebie. Analizy wskazują więc, że w porównaniu z placebo, triflurydyna/typiracyl zwiększa medianę przeżycia całkowitego o **2 miesiące** na podstawie badania RECOURSE i o **2,5 miesiąca** na podstawie badania Yoshino 2012.

Wyniki HR wskazują, że ryzyko zgonu w związku z przyjmowaniem interwencji zamiast placebo obniżyło się o około 30% na podstawie badania RECOURSE i około 40% na podstawie badania Yoshino 2012. Wyniki są istotne statystycznie.

Odsetek przeżyć jednorocznych wynosił 26,6% (95% CI: 22,3; 31,1) oraz 17,6% (95% CI: 12,7; 23,1) odpowiednio w grupie T/T i placebo na podstawie analizy pierwotnej badania RECOURSE (natomiast

współczynnik półrocznego przeżycia odpowiednio 58% i 44%). Na podstawie analizy końcowej było to zaś 27,1% (95% CI: 23,3; 30,9) oraz 16,6% (95% CI: 12,4; 21,4). Brak takich danych dla badania Yoshino 2012.

Metaanaliza badań RECURSE i Yoshino 2012 wykazała spadek ryzyka zgonu w związku z przyjmowaniem T/T zamiast placebo o 34% (HR=0,66; 95% CI: 0,56-0,77) i 32% (0,68; 95% CI: 0,59-0,78), odpowiednio na podstawie analizy pierwotnej oraz analizy danych zaktualizowanych. Wyniki metaanalizy należy interpretować z ostrożnością ze względu na różnicę w charakterystyce populacji badań RECURSE oraz Yoshino 2012. Dodatkowo, dla analizy pierwotnej względnie zgodne są mediany okresu obserwacji (11,8 miesiąca w badaniu RECURSE i 11,3 miesiąca w badaniu Yoshino 2012), natomiast niejasne jest to w przypadku analizy zaktualizowanej, gdzie wydaje się, że w przypadku badania Yoshino 2012 dostępne są dane dla dłuższego okresu obserwacji.

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu RECURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych T/T oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo. Przedziały ufności dla median nie zachodzą na siebie. HR wynosi 0,48 (0,41; 0,57) $p < 0,001$ – wynik jest istotny statystycznie.

W badaniu Yoshino 2012 PFS było oceniane przez niezależną komisję oraz przez badaczy. Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 2,0 miesiące (1,9; 2,8) w grupie T/T i 1,0 miesiąc (1,0; 1,0) w grupie placebo (HR=0,41; 0,28; 0,59; $p < 0,001$). W grupie T/T ocena komisji i badaczy była niespójna, badacze podali wyższą medianę PFS równą 2,7 miesiąca (1,9; 3,2). W przypadku placebo obie grupy były zgodne. Różnica w ocenie grupy T/T przełożyła się na korzystniejszy - HR=0,35; 0,25; 0,50; $p < 0,001$.

Na podstawie wyników badania RECURSE i Yoshino 2012 przeprowadzono metaanalizę, która wykazała pozytywny wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo na przeżycie bez progresji choroby (HR=0,47; 95% CI: 0,40; 0,54; $p < 0,001$).

Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby

W populacjach obu badań tylko jeden pacjent - z grupy placebo badania RECURSE - uzyskał odpowiedź całkowitą. Żaden z pacjentów w badaniu Yoshino 2012 nie uzyskał CR.

U 8 pacjentów z gr. T/T (1,6%) w badaniu RECURSE oraz 1 pacjenta z gr. T/T (0,9%) w badaniu Yoshino 2012 zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie. W grupie placebo w żadnym z badań nie zaobserwowano częściowej odpowiedzi.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, zdefiniowana jako suma odpowiedzi całkowitych i częściowych) w ramieniu T/T wyniosła więc 1,6% w badaniu RECURSE oraz 0,9% w badaniu Yoshino 2012. W grupie placebo było to 0,4% w badaniu RECURSE (1 pacjent, u którego stwierdzono całkowitą odpowiedź) oraz 0% w badaniu Yoshino 2012.

Stabilizację choroby zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio u 16% i 11% pacjentów z grupy placebo.

Kolejnym ocenianym parametrem był wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby oceniona co najmniej 6 tygodni po randomizacji. DCR w grupie T/T wynosił 44% w badaniu RECURSE i 43% w Yoshino 2012. W grupie przyjmującej placebo wyniki podane procentowo były takie same jak przy ocenie stabilizacji choroby, czyli 16% (RECURSE) i 11% (Yoshino 2012).

W zakresie CR, PR i ORR wyniki zarówno poszczególnych badań jak i ich metaanaliza nie wykazały istotnej statystycznie różnicy. Natomiast w przypadku pozostałych dwóch ocenianych punktów końcowych - wyniki metaanalizy wskazują na prawie 3-krotnie większe istotne statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby oraz osiągnięcia kontroli choroby [zdefiniowanej jako udział pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową oraz u których wystąpiła stabilizacja choroby oceniona co najmniej 6 tygodni po randomizacji] w przypadku pacjentów przyjmujących T/T zamiast placebo.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca zakwalifikował 6 badań obserwacyjnych na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej:

- retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016);
- 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej:
 - Yoshino 2016 (prospektywne);
 - Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne).

Wszystkie wyniki dotyczące mediany OS dostępne na podstawie badań obserwacyjnych były niższe niż te zaprezentowane w Yoshino 2012 (9 miesięcy). W badaniu Arita 2016 mediana była wyższa niż w badaniu RECURSE - odpowiednio 7,6 miesiąca i 7,1 miesiąca. Najniższy wynik został zanotowany w badaniu Kotani 2016 i wynosił 5,3 miesiąca. Mediana przeżycia bez progresji w badaniach obserwacyjnych wynosiła od 2 do 2,5 miesiąca i była zgodna z medianą PFS w badaniach randomizowanych. W badaniach obserwacyjnych, u żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a częściową odpowiedź stwierdzano jedynie sporadycznie. Wyniki te były zgodne z wynikami z badań randomizowanych, w których również nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią wynosił ok. 1%.

W zakresie bezpieczeństwa, do raportowanych działań hematologicznych należały:

- leukopenia (59-78% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 18-27%),
- neutropenia (63-72% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 37-43%),
- anemia (81-96% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 22-24%),
- trombocytopenia (17-53% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 2-7%),
- gorączka neutropeniczna (2-7% pacjentów, przy czym u wszystkich była to gorączka o stopniu ciężkości ≥ 3).

W przypadku leukopenii, neutropenii i gorączki neutropenicznej profil działań hematologicznych z badań obserwacyjnych był zgodny z profilem z badań randomizowanych. Jednak badania obserwacyjne wykazały częstsze niż pokazały wyniki badań randomizowanych występowanie anemii i trombocytopenii (odpowiednio anemia: 81-96%, w RCT – 73-77% oraz trombocytopenia: 17-53%, w RCT – 39-42%).

Do najczęściej raportowanych działań niehematologicznych należały nudności, anoreksja, zmęczenie, biegunka, a także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Badanie RECURSE i Yoshino 2012 podawały także: zmniejszenie apetytu, ból brzucha, gorączkę i astenię.

W największym badaniu obserwacyjnym – postmarketingowym badaniu Yoshino 2016 (N=3420) - odnotowano 370 działań związanych z leczeniem T/T u 219 pacjentów, w tym 89 poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz 281 nie-SADR. Spośród wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem 185 (50%) miało charakter hematologiczny. Do najczęściej występujących zdarzeń hematologicznych należała neutropenia. Zgon związany z leczeniem z powodu infekcji związanej z poważną neutropenią stwierdzono u 2 chorych.

Bezpieczeństwo

W badaniu RECURSE, w ramieniu T/T, zaraportowano 1 zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego.

W badaniu Yoshino 2012 nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem, zarówno wśród pacjentów przyjmujących triflurydynę/typiracyl, jak i w grupie placebo. Natomiast odnotowano 8 zgonów (7%) z powodu progresji choroby w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia w grupie T/T oraz 9 (16%) w grupie placebo.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, ból brzucha, gorączka, astenia, anoreksja.

Przed rozpoczęciem terapii preparatem Lonsurf oraz tak często, jak to jest konieczne, należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby monitorować objawy toksyczności, lecz co najmniej przed każdym cyklem leczenia.

Nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii.

Na podstawie badań randomizowanych, ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii, anemii (w badaniu RECURSE) i trombocytopenii (w badaniu RECURSE) w 3. lub wyższym stopniu ciężkości w grupie pacjentów przyjmujących T/T było istotnie wyższe niż w grupie placebo.

Po leczeniu produktem Lonsurf zgłaszano wystąpienie ciężkich zakażeń, zwłaszcza w kontekście hamowania czynności szpiku kostnego.

Ponadto, należy także ściśle monitorować pacjentów, u których występują nudności, wymioty, biegunka oraz inne toksyczne działania na układ pokarmowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie triflurydyny/typiracylu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Stosowanie T/T pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,17 QALYG i 0,25 LYG oraz wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym w 10-letnim horyzoncie czasowym ok. 43,7 tys. zł w scenariuszu bez RSS / ok. [redacted] w scenariuszu z RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania T/T vs BSC wyniósł 251 207,11 zł/QALYG w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł/QALYG w przypadku uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (T/T nie jest terapią kosztowo-użyteczną).

Wartość ICER dla scenariusza bez RSS wyniosła 174 535,23 zł/LYG, natomiast dla scenariusza z RSS – [redacted] zł/LYG.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa cen zbytu netto leków, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla produktu Lonsurf 15 mg x 20 tabl. – 1 163,08 zł,
- dla produktu Lonsurf 15 mg x 60 tabl. – 3 489,23 zł,
- dla produktu Lonsurf 20 mg x 20 tabl. – 1 550,77 zł,
- dla produktu Lonsurf 20 mg x 60 tabl. – 4 652,31 zł.

Oszacowane wartości progowe są **niższe** niż wnioskowane ceny zbytu netto – średnio wartości progowe są dwukrotnie niższe od wnioskowanych cen zbytu netto bez RSS, wynoszących dla poszczególnych produktów w kolejności jak wyżej: [redacted], [redacted], [redacted] i [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy. Wyniki poszczególnych analiz wskazują, że zmiany parametrów i założeń modelu mają największy wpływ w przypadku:

- przyjęcia horyzontu czasowego równego 1 rok, który był zgodny z czasem obserwacji w rejestracyjnym badaniu klinicznym – powodującego zmianę względem scenariusza podstawowego na poziomie ok. **+91%**;
- przyjęcia danych dotyczących skuteczności na podstawie badania Yoshino 2012 – zmiana **-21%** względem scenariusza podstawowego;
- przyjęcia danych dotyczących skuteczności na podstawie badania RECURSE – zmiana na poziomie ok. **+6%** względem scenariusza podstawowego.

Zakres zmian wyników końcowych dla pozostałych testowanych wariantów analizy wrażliwości zawierał się w zakresie 0-5%.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę terapii T/T nad BSC w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapie oparte na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Lonsurf w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 34,5 mln zł w roku drugim. RSS ma [redacted] wpływ na wyniki analizy – w tym wariantcie wydatki wyniosą [redacted] oraz [redacted], odpowiednio w poszczególnych latach.

Koszty refundacji triflurydyny/typiracylu w wariantcie bez RSS będą wynosić [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku refundacji, a w wariantcie z RSS – [redacted] zł oraz [redacted], odpowiednio.

Wyniki z perspektywy wspólnej są minimalnie wyższe.

W wariantcie minimalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego spadają w wariantcie bez RSS do 7,7 mln zł z 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 21,8 mln zł z 34,5 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [redacted] zł zamiast [redacted] oraz [redacted] zł zamiast [redacted], odpowiednio w poszczególnych latach.

W wariantcie maksymalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego rosną w wariantcie bez RSS do 28,3 mln zł z 15,3 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 39,6 mln zł z 34,5 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [REDACTED] zł zamiast [REDACTED] oraz [REDACTED] zł zamiast [REDACTED], odpowiednio w poszczególnych latach.

Obliczenia własne Agencji

Analiza Agencji wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Lonsurf w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 19,2 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 43,1 mln zł w roku drugim. RSS ma [REDACTED] wpływ na wyniki analizy – w tym wariantcie wydatki wyniosą [REDACTED] oraz [REDACTED], odpowiednio w poszczególnych latach.

Koszty refundacji triflurydyny/typiracylu w wariantcie bez RSS będą wynosić [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji, a w wariantcie z RSS – [REDACTED] zł oraz [REDACTED], odpowiednio.

W wariantcie minimalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego spadają w wariantcie bez RSS do 9,6 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 27,3 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł, odpowiednio w poszczególnych latach.

W wariantcie maksymalnym, wydatki inkrementalne płatnika publicznego rosną w wariantcie bez RSS do 35,4 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz do 49,6 mln zł w roku drugim. W wariantcie z RSS, wydatki wyniosą [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł, odpowiednio w poszczególnych latach.

W porównaniu do analizy wnioskodawcy analiza Agencji wskazuje na wzrost wydatków płatnika o 25%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje agencji brytyjskiej, irlandzkiej, szkockiej i francuskiej pozytywnie odnoszą się do finansowania interwencji wnioskowanej w ocenianej populacji pacjentów (z zaawansowanym rakiem jelita grubego, poddanej leczeniu innymi dostępnymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapią z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR lub w przypadku przeciwwskazań do zastosowania tych leków). Rekomendacje często wskazują na konieczność zapewnienia obniżki ceny w ramach Patient Access Scheme.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, chociaż wątpliwości budzi sposób oszacowania populacji. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
- informacje dotyczące udziału w refundacji w Polsce produktów wchodzących w skład chemioterapii paliatywnej, leczenia przeciwbólowego czy leczenia działań niepożądanych, są nieaktualne na dzień złożenia wniosku (tj. na dzień złożenia wniosków były dostępne aktualniejsze niż uwzględnione dane z komunikatów DGL) (§ 2 Rozporządzenia). To samo dotyczy informacji o liczbie zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu, na podstawie której szacowano liczebność populacji docelowej	NIE/?	Różnica pomiędzy średnim kosztem za sztukę/mg/terapię na podstawie zaktualizowanych danych z komunikatów DGL (luty 2016 – styczeń 2017) a średnim kosztem na podstawie danych przedstawionych w złożonych analizach (styczeń 2016 – listopad 2016) wynosiła od <0,01% do maksymalnie 2,5%. Uznano więc, iż tak niewielka zmiana kosztu za sztukę/mg/terapię produktami wchodzącymi w skład chemioterapii paliatywnej, leczenia przeciwbólowego czy leczenia działań niepożądanych nie wpłynie znacząco na wyniki analiz, w związku z czym nie przeprowadzono aktualizacji danych w analizach. Aktualizacja danych na temat liczby zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu również wskazywała na zmianę w liczebności pacjentów wynoszącą <1%, dlatego nie przeprowadzono aktualizacji danych.
Analiza kliniczna		
- przeprowadzony przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Powtórzenie i weryfikacja wyszukiwania są niemożliwe ze względu na błędy logiczne w strategii (dla strategii wyszukiwania w bazie Cochrane na str. 111 analizy klinicznej podano w wierszu 8, że szukano rekordów dla "#5 OR #6 OR #9", podczas gdy wiersz 9 nie istnieje i należało uwzględnić wiersz 7)	TAK	Wyjaśniono źródło błędu.
- przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Podano, że w badaniu Yoshino 2012 analizowano czas trwania odpowiedzi na leczenie, a następnie nie podano wyników w tym zakresie	TAK	Wyniki uzupełniono.
Analiza ekonomiczna		
- analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizach pominięto istotne parametry mogące mieć wpływ na wyniki analizy – m. in. nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniach klinicznych. Testowanie horyzontu czasowego w analizie wnioskodawcy (10 lat w analizie podstawowej, 8 i 15 lat w analizie wrażliwości) jest iluzoryczne, gdyż po 8,2 roku w modelu pozostaje mniej niż 1% żyjących pacjentów (w ramieniu interwencji). Wyniki wszystkich przetestowanych wariantów są więc w oczywisty sposób bardzo zbliżone i nie sposób uznać, że horyzont czasowy został przetestowany (uwidacznianie różnic generowanych przez mniej niż 1% pacjentów i kontynuowanie modelowania nie ma sensu). W szczególności, biorąc pod uwagę odsetki przeżyć pacjentów w rozważanym	?	Wykonano poszerzoną analizę wrażliwości, ale nie uwzględniono scenariusza opartego o ceny rzeczywiste leków (wyliczone na podstawie komunikatów DGL), ponieważ średnie koszty za mg/sztukę/terapię obliczone na podstawie komunikatów DGL były bardzo zbliżone do średnich kosztów wyliczonych na podstawie Obwieszczenia MZ.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wskazaniu, zasadne wydaje się jedynie badanie krótszego horyzontu czasowego - właściwie horyzont krótszy niż przyjęty w analizie podstawowej można już uznać za dożywotni. Nie testowano również założeń odnośnie skuteczności terapii (dane z poszczególnych badań zamiast <i>pooled data</i>), odsetków pacjentów zmniejszających dawkę leku po kolejnych cyklach i licznych założeń odnośnie kosztów/zużycia zasobów, opartych o opinie ekspertów lub założenia własne, w tym przede wszystkim z zakresu stosowania chemioterapii paliatywnej i świadczeń z nią związanych tyko u chorych leczonych wyłącznie BSC. Nie oszacowano też wpływu na wyniki uwzględnienia cen rzeczywistych (wyliczonych na podstawie komun katów DGL, z których zaczerpnięto jedynie udziały w refundacji a nie ceny rzeczywiste). Jak wskazuje model ekonomiczny, na potrzeby rynku zagranicznego, przeanalizowano o wiele więcej scenariuszy analizy wrażliwości</p>		
Analiza wpływu na budżet		
<p>- analiza zawiera oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia), tożsamej z populacją docelową wskazaną we wniosku, jednak wydaje się, że przedstawione oszacowanie nie wyczerpuje całości populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania terapii ocenianej. Oszacowanie oparto o opinię eksperta i przede wszystkim liczbę zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu, mimo że do wnioskowanego programu lekowego mają się kwalifikować pacjenci z udokumentowaną nieskutecznością wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub przy braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Porównanie kryteriów kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego i obowiązującego programu B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” wskazuje na różnice w zakresie kwalifikującej się populacji, np. w zakresie obecności przerzutów w mózgu. Niejasne również jest dlaczego uwzględniano jedynie pacjentów leczonych cetuksymabem lub panitumumabem, czyli lekami z grupy anti-EGFR</p>	NIE	Przyjęty sposób szacowania populacji wnioskodawca uważa za najbardziej klarowny i oparty o najlepsze dostępne dane. Szczegóły patrz Rozdział 6.1.2 AWA.
<p>- brak jest wariantu, w którym oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano by na podstawie oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). Analiza wpływu na budżet powinna jako główny przedstawiać wariant, w którym wydatki ponoszone przez płatnika szacowane są na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów. W szacowaniach wnioskodawcy oparto się o liczbę zrefundowanych opakowań leków</p>	NIE	j.w.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

Pkt. 3.1.1.: W ramach systematycznego wyszukiwania danych naukowych wymagane jest przeszukanie dwóch rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicalregister.eu. Wnioskodawca nie przeprowadził przeszukiwania tej drugiej bazy.

Pkt. 3.1.3 i 3.1.4.: cała populacja badania Yoshino 2012 oraz wszystkich badań obserwacyjnych była rasy azjatyckiej. Ze względu na to, że oceniamy zasadność refundacji w populacji polskiej może to wpływać na wiarygodność wyników tych analiz. Wnioskodawca nie przeprowadził szczegółowej analizy wiarygodności zewnętrznej przedstawianych danych.

Analiza wpływu na budżet:

Pkt. 5.1.5.: Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet nie przedstawił prawidłowo oszacowanej populacji docelowej (wg rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego).

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Arita 2016	Arita S, Shirakawa T, Matsushita Y et al. Efficacy and safety of TAS-102 in clinical practice of salvage chemotherapy for metastatic colorectal cancer. <i>Anticancer Research</i> 2016;36:1959-1966.
Hamauchi 2016	Hamauchi S, Yamazaki K, Masuishi T et al. Neutropenia as a Predictive Factor in Metastatic Colorectal Cancer Treated With TAS-102. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2016;. Date of Publication.
Kimura 2016	Kimura M, Go M, Iwai M et al. Safety of an oral anticancer agent (trifluridine/tipiracil combination tablet) in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. <i>Pharmazie</i> 2016;71:218-221.
Kotani 2016	Kotani D, Shitara K, Kawazoe A et al. Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Monotherapy in Clinical Practice for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Experience at a Single Institution. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2016;15:e109-e115.
Masuishi 2016	Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S et al. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2016 Aug 31. pii: S1533-0028(16)30146-3.
Mayer 2016	Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RE-COURSE trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016;34.
RECOURSE	Mayer RJ, Van CE, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1909-1919.
Yoshino 2012	Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012;13:993-1001.
Yoshino 2016	Yoshino T, Uetake H, Fujita N et al. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2016;15:e205-e211.
Yoshino 2016a	Yoshino T, Shinozaki E, Yamazaki K et al. Final survival results and onset of neutropenia as an indicator of therapeutic effect in phase 2 of TAS-102 vs placebo with metastatic colorectal cancer (J003-10040030). <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 2:ii107.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2016	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol</i> . 0: 1-37; 2016.
NCCN 2017 (colon)	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf [dostęp 13.09.2017]
NCCN 2017 (rectal)	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf [dostęp 13.09.2017]
PUO 2013 / PUO 2015	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_t1_aktualizacja_internetowa_nowotwory_ukladu_pokarmowego.pdf
SIGN 2016	SIGN 126, Diagnosis and management of colorectal cancer, A national clinical guideline; 2016
Rekomendacje finansowe	
HAS 2016	Haute Autorité de Santé (HAS), COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis - trifluridine/tipiracil, 2016
NCPE 2016	http://www.ncpe.ie/drugs/trifluridinetipiracil-lonsurf/ [dostęp 13.09.2017]
NICE 2016	NICE Technology appraisal guidance 2016. Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer (TA405). https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/resources/trifluridinetipiracil-for-previously-treated-meta-static-colorectal-cancer-82604544439237 [dostęp 8.09.2017]
SMC 2017	SMC Technology detailed advice 2017 for trifluridine/tipiracil (Lonsurf).
Analiza ekonomiczna i wpływ na budżet	
Amado 2008	Amado RG, Wolf M, Peeters M, i in. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2008; 6(10):1626–1634.
Bullement 2017	Bullement A, Underhill S, Fougeray R, Hatswell AJ. Cost effectiveness of trifluridine/tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer in England and Wales. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> (2017), doi: 10.1016/j.clcc.2017.09.001.
CORRECT	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> (London, England). 2013; 381(9863):303-12.
Goldstein 2015	Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2015 Nov 10;33(32):3727-32.

Kimura 2016	Kimura M, Usami E, Iwai M, Go M, Teramachi H, Yoshimura T. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2016 Nov;5(5):635-640.
NICE 2016	NICE Technology appraisal guidance 2016. Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer (TA405).
SMC 2017	SMC Technology detailed advice 2017 for trifluridine/tipiracil (Lonsurf).
Stein 2014	Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, Ferry D, Goey SH. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. <i>Int J Colorectal Dis</i> . 2014 Oct;29(10):1203-10.
Zygulska 2015	Zygulska AL, Krzemieniecki K. Salvage chemotherapy in metastatic colorectal cancer with the combination of capecitabine and mitomycin C. <i>Neoplasma</i> . 2015;62(5):793-7.
Pozostałe publikacje	
ChPL Lonsurf	Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160425134472/anx_134472_pl [dostęp 11.09.2017]
Potemski 2010	Potemski P., Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010</i> , tom 6, nr 6, 283–289
Program lekowy	Program lekowy „Triflurydyna/Typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)” – treść przekazana przez zleciennodawcę raportu.
Szczeklik 2013	Gajewski P. red., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013</i>

15. Załączniki

- Zał. 1. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Zał. 2. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. [REDACTED]. HealthQuest, Warszawa 2017;
- Zał. 3. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Zał. 4. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Zał. 5. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Zał. 6. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4351.29.2017.AZa.3. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa 2017;
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.