Rekomendacja nr 61/2017

z dnia 19 października 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl. w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badania, w których to wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji, jednakże

efekt ten jest niewielki zwłaszcza w odniesieniu do kosztów jakie musi ponieść płatnik w celu jego uzyskania.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu RECOURSE (analiza przedłużona) wynosiła 7,2 miesiąca w grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 5,2 miesiąca w grupie placebo. Natomiast mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące w grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 1,7 miesiąca w grupie placebo. W przypadku badania Yoshino 2012 wartości te wynosiły odpowiednio: przeżycie całkowite 9,0 vs 6,6; przeżycie wolne od progresji (w ocenie niezależnej komisji) 2,0 vs 1,0.

Należy również wskazać, że w żadnym z przedstawionych badań nie wykazano statystycznie istotnego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskanie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Odnosząc się do powyższych wyników należy mieć na uwadze, że populacja badania Yoshino 2012 była w 100% azjatycka. Jest to ważne ze względu na fakt, że badanie RECOURSE 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 RECOURSE uczestniczyli pacjenci z USA, Australii i Europy, ale nie z ośrodków w Polsce.

Analiza ekonomiczna wykazała, że nawet proponowany instrument podziału ryzyka nie zapewnia użyteczności i kosztowej wnioskowanej technologii. Podstawowym ograniczeniem wpływającym na niepewność uzyskanych wyników jest uwzględnienie w ramieniu komparatora kosztu chemioterapii paliatywnej przy jednoczesnym pominięciu potencjalnego wpływu na skuteczność.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wnioskowany preparat spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 15,3 mln PLN w pierwszym roku oraz 34,5 mln PLN w 2 roku. Przedstawione wyniki nie uwzględniają instrumentu podziału ryzyka, jednakże podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, jedynie w nieznacznym stopniu wpływał on na uzyskane wyniki. Dodatkowo liczebność populacji, na podstawie której wnioskodawca uzyskał powyższe wyniki należy uznać za zbyt niską. Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem w III linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia raka jelita grubego była wyższa od przedstawionej przez wnioskodawcę. Przekłada się to na wzrost populacji docelowej z 1459 do 1824 osób, a co za tym idzie wydatki z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o 35,4 mln PLN w pierwszym roku oraz 49,6 mln PLN w 2 roku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320625 – [redacted];
- Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl., kod EAN: 5901571320649 – [redacted];
- Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632 – [redacted];

- Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320618 – dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Klinicznie bywa dzielony na raka okrężnicy i odbytnicy. Rak kanału i brzegu odbytu jest osobną jednostką kliniczną.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok" rak jelita grubego jest drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta.

Rak okrężnicy oraz zagięcia odbytniczo esiczego (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 $17/10^5$, a u kobiet — $11/10^5$, zaś umieralności, odpowiednio, $13/10^5$ i $7/10^5$.

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.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Według danych pochodzących z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w ostatniej linii leczenia nowotworu jelita grubego, po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych terapii zaleca się stosowanie regorafenibu, jednakże nie jest on aktulanie refundowany w Polsce. W związku z tym za technologię alternatywną należy uznać najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (BSC - ang. *best supportive care*).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylazy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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 irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym (niewielkie zawężenie populacji

wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego, takich jak np.: wiek ≥ 18 rok życia; stan sprawności ogólnej według WHO 0-1).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił:

- 2 randomizowane badania kliniczne (RCT – ang. *randomized clinical trial*) przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 linie leczenia standardową chemioterapią:
    - RECOURSE – do badania włączono 800 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca. Wiarygodność metodologiczna została oceniona na 5 z 5 punktów w skali Jadada, natomiast zgodnie z wynikami dokonanej oceny przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, w zakresie większości domen metodyka badania charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu (ryzyko zostało ocenione jako niejasne w przypadku domeny: niekompletne dane końcowe);
    - Yoshino 2012 – do badania włączono 172 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 11,3 miesiąca. Wiarygodność metodologiczna została oceniona na 5 z 5 punktów w skali Jadada, natomiast zgodnie z wynikami dokonanej oceny przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, w zakresie większości domen metodyka badania charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu (ryzyko zostało ocenione jako niejasne w przypadku domen: niekompletne dane końcowe, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe);
- publikacje w formie doniesień konferencyjnych:
    - zaktualizowana analiza przeżycia z badania RECOURSE (Karthaus 2016, Mayer 2016);
    - zaktualizowana analiza przeżycia z badania Yoshino 2012 (Yoshino 2016a).

Skuteczność

Zgodnie z wynikami przedstawionych badań stosowanie triflurydyny/typiracylu (T/T) względem BSC wiązało się z isotną statystycznie różnicą dla następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):
    - RECOURSE:
        - niższe o 31% ryzyko wystąpienia zgonu w badanym okresie obserwacji – iloraz ryzyka (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,69 (95% CI: 0,59; 0,81). Dodatkowo:
            - mediana OS:
                - T/T – 7,2 miesiąca (95% CI: 6,6; 7,8);

- BSC – 5,2 miesiąca (95% CI: 4,6; 5,9);
- roczne przeżycie:
  - T/T – 27,1% (23,3; 30,9);
  - BSC – 16,6% (12,4; 21,4);

- Yoshino 2012:
  - niższe o 37% ryzyko wystąpienia zgonu w badanym okresie obserwacji – HR=0,63 (95% CI: 0,45; 0,87). Dodatkowo:
    - mediana OS:
      - T/T – 9,0 miesięcy;
      - BSC – 6,6 miesiąca;

- Przeżycie bez progresji (PFS – ang. *progression free survival*):
  - RECOURSE:
    - niższe o 52% ryzyko wystąpienia progresji w badanym okresie obserwacji – HR=0,48 (95% CI: 0,41; 0,57). Dodatkowo:
      - mediana PFS:
        - T/T – 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1);
        - BSC – 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8);
  - Yoshino 2012:
    - niższe o 59% ryzyko wystąpienia progresji w badanym okresie obserwacji w ocenie niezależnej komisji – HR=0,41 (95% CI: 0,28; 0,59). Dodatkowo:
      - mediana PFS:
        - T/T – 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,8);
        - BSC – 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0);
    - niższe o 65% ryzyko wystąpienia progresji w badanym okresie obserwacji w ocenie badaczy – HR=0,35 (95% CI: 0,25; 0,50). Dodatkowo:
      - mediana PFS:
        - T/T – 2,7 miesiąca (95% CI: 1,9; 3,2);
        - BSC – 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0);

- Odpowiedź na leczenie:
  - RECOURSE:
    - Ponad dwuipółkrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji choroby – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 2,67 (95% CI: 1,98; 3,60);
    - Ponad dwuipółkrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kotroli choroby – RR=2,70 (95% CI: 2,02; 3,63)
  - Yoshino 2012:
    - Ponad czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji choroby – RR=4,07 (95% CI: 1,85; 8,94);

- Ponad czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kotroli choroby – RR=4,16 (95% CI: 2,19; 3,80).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących puntków końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
  - całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
  - częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
  - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami przedstawionych badań stosowanie wnioskowanej technologii względem BSC wiązało się z isotną statystycznie różnicą dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- Wyższym o 5% ryzykiem wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego – RR=1,05 (95% CI: 1,02; 1,09);
- Wyższym o 34% ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego o 3. lub wyższym stopniu ciężkości – RR=1,34 (95% CI: 1,18; 1,53).

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących zdarzeń:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.

W ramach szczegółowej analizy najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie T/T vs BSC w przypadku następujących zdarzeń:

- RECOURSE: nudności o dowolnym stopniu ciężkości, wymioty o dowolnym stopniu ciężkości, zmniejszenie apetytu o dowolnym stopniu ciężkości, zmęczenie o dowolnym stopniu ciężkości, biegunka o dowolnym stopniu ciężkości, biegunka o 3. lub wyższym stopniu ciężkości, astenia o dolnym stopniu ciężkości;
- Yoshino 2012: nudności o dowolnym stopniu, biegunka o dowolnym stopniu ciężkości, anoreksja o dowolnym stopniu ciężkości.

Dla pozostałych najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W badaniach RECOURSE i Yoshino 2012 analizowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak: neutropenia, leukopenia, anemia, trombocytopenia i limfopenia. Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia prawie każdego z tych zdarzeń o dowolnym stopniu ciężkości. Nie wykazano różnic w przypadku (jedynie w badaniu Yoshino 2012): anemii o 3. lub wyższym stopniu ciężkości, trombocytopenii o 3. lub wyższym stopniu ciężkości, limfopenii o 3. lub wyższym stopniu ciężkości.

Zgodnie z ChPL Lonsurf:

- najcięższe obserwowane działania niepożądane to: hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy;
- najczęściej obserwowane działania niepożądane (≥ 30%) to: neutropenia [54% (35% ≥ stopień 3.)], nudności [39% (1% ≥ stopień 3.)], zmęczenie [35% (4% ≥ stopień 3.)], niedokrwistość [32% (13% ≥ stopień 3.)] i leukopenia [31% (12% ≥ stopień 3.)];

- najczęstsze działania niepożądane, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania to: neutropenia, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, niedokrwistość, neutropenia z gorączką, zmęczenie, biegunka i duszność.

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).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca dodatkowo przedstawił:

- 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).

Jednakże do powyższych badań zostali włączeni tylko Azjaci. W badaniu RECOURSE wykazano odmienną skuteczność terapii pomiędzy subpopulacją azjatycką, a amerykańską, europejską i australijską. Dlatego też odstąpiono od szczegółowego opisu badań i ich wyników.

Wszystkie wyniki przedstawione w powyższych publikacjach dotyczące mediany OS były niższe niż te zaprezentowane w Yoshino 2012 (9 miesięcy). W badaniu Arita 2016 mediana była wyższa niż w badaniu RECOURSE, 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest danych odnośnie jakości życia chorych, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym, w szczególności biorąc pod uwagę charakter terapii (ostatnia linia leczenia);
- populacja badania Yoshino 2012 była w 100% azjatycka. Jest to ważne ze względu na fakt, że badanie RECOURSE 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 RECOURSE uczestniczyli pacjenci z USA, Australii i Europy, ale nie z ośrodków w Polsce;
- 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 RECOURSE, 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 RECOURSE 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);
- 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) i wspólnej w dożywotnim (w praktyce 10-letni) horyzoncie czasowym 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. Przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ze względu na fakt iż wnioskowany lek wydawany jest bezpłatnie, wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do tych z perspektywy NFZ. Wnioskowaną technologię porównano z BSC (leki refundowane w ramach najlepszej terapii podtrzymującej w Polsce).

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.

Na podstawie powyższych założeń otrzymano ICUR na poziomie:

- 251 207,11 PLN/QALYG – bez uwzględnienia RSS
- [redacted] – z uwzględnieniem RSS.

Przy wartości ICUR przedstawionej powyżej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa cen zbytu netto leków wynosi:

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

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%.

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, wyniki poszczególnych iteracji wskazują, że wartości 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.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewnosć oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny użyteczności kosztowej.

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest fakt, że skład BSC nie został zdefiniowany w badaniach RECOURSE 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.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 łagodzi fakt, ze zgodnie z założeniami wnioskodawcy chemioterapię paliatywna przyjmuje 14% pacjentów;
- brakuje długookresowych danych klinicznych, a w związku z tym, konieczna była ekstrapolacja 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;
- 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).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił randomizowane badania wskazujących przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro") są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś"). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) ze względu na dopłaty pacjentów do leków stosowanych w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) oraz do leczenia działań niepożądanych w 2 letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej została wyznaczona na: [redacted] w 1. roku, [redacted] w 2. roku.

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, refundacja Lonsurf spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ o:

- bez uwzględnienia RSS:
    - w 1. roku – 15,3 mln PLN;
    - w 2. roku – 34,5 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
    - w 1. roku – [redacted] mln PLN;
    - w 2. roku – [redacted] mln PLN.

Ograniczenia analizy

Największe ograniczenie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę wynika z niedoszacowania populacji. Biorąc pod uwagę dane otrzymane od NFZ 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 [redacted] a 1073 osoby. Przekłada się to na wzrost populacji docelowej z 1459 do 1824 osób.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- założenia odnośnie udziału w rynku preparatów Lonsurf po jego ewentualnym objęciu refundacją oparte są o opinię ekspertów. 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 Departamentu Gospodarki Lekami, jednak miałoby to minimalny wpływ na wyniki analizy.

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. Na tej podstawie refundacja Lonsurf spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ:

- bez uwzględnienia RSS:
    - w 1. roku – 35,4 mln PLN;
    - w 2. roku – 49,6 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
    - w 1. roku – [redacted] mln PLN;
    - w 2. roku – [redacted] mln PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Należy także zwrócić uwagę, że wnioskodawca zaproponował [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analizując wnioskowany program lekowy zidentyfikowano następujące nieścisłości:

- brak jest dowodów klinicznych efektywności T/T odnośnie pacjentów, u których brak jest możliwości zastosowania terapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, 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).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach racjonalizacji wydatków rozpatrywano 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.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu:

- zalecenia Polskiej Unii Onkologii i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 roku dotyczące leczenia nowotworów układu pokarmowego,
- 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,
- amerykańskie wytyczne NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network) z 2017 roku dot. leczenia raka okrężnicy oraz leczenia raka odbytnicy (2 oddzielne dokumenty),
- wytyczne szkockiego towarzystwa SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) z 2016 roku dot. leczenia raka jelita grubego.

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.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016.

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej interwencji 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). Jednakże często wskazują na konieczność zapewnienia obniżki ceny w ramach Patient Access Scheme.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Londurf jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Czechy, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi zazwyczaj 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*: Słowacja, Węgry. Na Słowacji dostępne są tylko opakowania zawierające 60 tabl. Na Węgrzech funkcjonuje instrument dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.07.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.512.2017.9.DJ, PLR.4600.513.2017.9.DJ, PLR.4600.514.2017.9.DJ, PLR.4600.519.2017.9.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)" na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320618, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)"; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320625, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)"; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 104/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320632, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)" oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 105/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320649, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)".

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320618, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)"
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320625, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)"
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320632, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)"
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320649, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)"
5. Raport nr OT.4351.29.2017. 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