



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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 C18 - C20)”, gdyż zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający.*

### Uzasadnienie

*Do omawianego programu maja być kierowani pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF (bewacyzumab, aflibercept) i inhibitorami EGFR (cetuksymab, panitumumab), bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia. Obecnie w Polsce, poza BSC (ang. best supporting care, najlepsza dostępna terapia podtrzymująca), brak jest innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w ocenianej linii leczenia (IV) w rozpatrywanym wskazaniu. W roku 2012 Prezes AOTMiT przedstawił negatywną opinię dla regorafenibu u pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, który mógłby być potencjalnym komparatorem dla wnioskowanej terapii.*

*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 (ESMO 2016, NCCN 2017). Eksperti zgadzają się ze sobą, że obecnie nie ma alternatywy do leczenia preparatem Lonsurf.*

*Rekomendacje agencji brytyjskiej, irlandzkiej, szkockiej i francuskiej pozytywnie odnoszą się do finansowania interwencji wnioskowanej w ocenianej populacji*



pacjentów. Rekomendacje często wskazują na konieczność zapewnienie obniżki ceny w ramach Patient Access Scheme.

Lonsurf jest finansowany w 2 (na 7) krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita – Słowacja, Węgry.

Wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy klinicznej 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).

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, obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. Objective Response Rate), wskaźnik kontroli choroby oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.

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. Analizy wskazują więc, że w porównaniu z placebo, triflurydyna/typiracyl zwiększa medianę OS o 2 miesiące na podstawie badania RECOURSE i o 2,5 miesiąca na podstawie badania Yoshino 2012.

Wyniki HR (ang. hazard ratio, ryzyko względne) 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.

W badaniu RECOURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo. HR wynosi 0,48 (0,41; 0,57)  $p < 0,001$  – wynik jest istotny statystycznie.

Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w badaniu RECOURSE, w ramieniu triflurydyny/typiracylu, zareportowano 1 zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego.

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

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

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

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 RECOURSE i Yoshino 2012, w których chemioterapii nie stosowano. Uwzględnienie w BSC kosztu chemioterapii paliatywnej, przy jednoczesnym pominięciu potencjalnego wpływu na skuteczność, prowadzi do rozbieżności 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 triflurydyny/typiracylu do BSC negatywnie wpływa na występowanie zdarzeń niepożądanych).

Istotne wątpliwości związane są także z oszacowaniem liczebności populacji docelowej uczestniczącej w omawianym programie. Dane NFZ wskazują na znaczne niedoszacowanie liczebności populacji docelowej (liczbę pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem oszacowano w analizie na [redacted]), według danych NFZ są to 1073 osoby, liczebność populacji docelowej wynosi 1824 zamiast 1459 osób. 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. Niepewne, oparte wyłącznie o opinię ekspertów, są założenia odnośnie do udziału w rynku preparatów Lonsurf po jego ewentualnym objęciu refundacją. 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. Wydaje się, że przyjęty 2-letni horyzont czasowy analizy może być niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

Kolejną uwagą do programu lekowego jest brak dowodów klinicznych efektywności wnioskowanej technologii odnośnie do 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). W programie brakuje wymogu z Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącego potencjalnego negatywnego wpływu na płód – „podczas przyjmowania produktu Lonsurf oraz przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, kobiety powinny unikać zajścia w ciążę”. Nie uwzględniono także oceny jakości życia, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie triflurydyny/typiracylu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania triflurydyny/typiracylu vs BSC wyniósł 251 207,11 zł/QALYG w wariancie bez RSS oraz ██████████/QALYG w przypadku uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (triflurydyna/typiracyl nie jest terapią kosztowo-użyteczną). Analiza Agencji wskazuje na wzrost wydatków płatnika o 25%.

Podsumowując, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) w ramach programu lekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” ze względu na fakt, iż omawiana technologia w niewielkim stopniu (ok. 2 miesiące) wydłuża przeżycie chorych z zaawansowanym rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około 10-30 dni, przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których inne metody leczenia się nie powiodły. Nie oceniano jakości życia leczonych pacjentów, podczas gdy istnieje wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych, mogących obniżyć jakość życia. Powyżej Rada przedstawiła także szereg uwag i zastrzeżeń zarówno do analizy klinicznej, jak i programu lekowego przedstawionego przez wnioskodawcę. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dalece nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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)«”. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) 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.