



Opinia nr 3/2017

z dnia 27 października 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki á 20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 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), **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki á 20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Warto zaznaczyć, że triflurydyna/typiracyl, aktualnie oceniane w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, stanowiły już przedmiot oceny Agencji w ramach standardowego procesu refundacyjnego. Aktualnie opiniowane wskazanie: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3) stanowi podgrupę uprzednio ocenianych wskazań, dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20). W toku przygotowywania niniejszej opinii, we wspomnianym powyżej procesie zostały wydane:

- negatywna rekomendacja Prezesa Agencji (nr 61/2017 z dn. 19.10.2017 r.) oraz
- negatywne stanowiska Rady Przejrzystości (nr 102/2017, 103/2017, 104/2017 i 105/2017 z dn. 16.10.2017 r.)

w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) w ramach programu lekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.

Prezes uważa za zasadne podtrzymanie argumentów przytoczonych we wspomnianej rekomendacji również w kontekście ratunkowego dostępu do technologii lekowej, co znajduje



również poparcie w art. 47f ust. 7 pkt 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), wskazującym że wydanie dla danej substancji czynnej w tym wskazaniu rekomendacji o niezasadności objęcia refundacją stanowi przesłankę do odmowy wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wyniki oceny skuteczności klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badania, wykazują istotny statystycznie wpływ triflurydyny/typiracylu na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji, jednakże jest on względnie niewielki, a uzyskane wyniki są nieco zróżnicowane w zależności od długości okresu obserwacji. 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, a zatem różnica w medianie przeżycia całkowitego wynosiła 2 miesiące na korzyść ocenianej technologii. 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 mediana przeżycia całkowitego była o ok. 2,5 miesiąca większa w grupie T/T w porównaniu z grupą placebo (9,0 w grupie T/T vs 6,6 w grupie placebo), zaś przeżycie wolne od progresji (w ocenie niezależnej komisji) wyniosło 2,0 miesiące w grupie T/T vs 1,0 w grupie placebo. Jednocześnie należy podkreślić, 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. Warto dodać, że w analizowanych badaniach nie raportowano danych odnoszących się do jakości życia pacjentów.

Zasadnym wydaje się wskazać istotne ograniczenie przeprowadzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w kontekście reprezentatywności wyników badań w populacji. 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, przy czym w populacji nieazjatyckiej były nieco lepsze. 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.

Mając na uwadze założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz planowanego okresu terapii/liczby cykli leczenia można oszacować, że potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika publicznego wyniesie około ██████████ zł przy założeniu zastosowania u każdego pacjenta wyłącznie 3 cykli leczenia.

Warto także odnieść się do wyników analizy ekonomicznej dla produktów leczniczych Lonsurf przedstawionych w ww. rekomendacji Prezesa Agencji, które nie wykazują użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii nawet z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi w ostatniej linii leczenia nowotworu jelita grubego, po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych terapii, zalecane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu oraz regorafenibu. Jednakże należy podkreślić, że regorafenib, który mógłby stanowić alternatywną opcję terapeutyczną dla Lonsurfu, nie jest refundowany w Polsce, a w 2012 uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 122/2012) oraz negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 132/2012).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki á 20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zgięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 zgięcia odbytniczego (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 tys., a u kobiet – 11/10 tys., zaś umieralności, odpowiednio, 13/10 tys. i 7/10 tys.

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.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

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 aktualnie refundowany w Polsce. Jego stosowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych (lek ten uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji w 2012 r. we wskazaniu analogicznym do omawianego w niniejszej opinii, co w świetle zapisów ustawowych neguje zasadność jego finansowania również w tym trybie). W związku z tym za technologię alternatywną należy uznać najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (BSC - ang. *best supportive care*).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny - triflurydyny oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy) - typiracylu chlorowodoru. Skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wykazuje przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU) zaburzając funkcję DNA i zapobiegając 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, oksaliplatinie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 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:
 - RECURSE – 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 RECURSE (Karthaus 2016, Mayer 2016);
 - zaktualizowana analiza przeżycia z badania Yoshino 2012 (Yoshino 2016a);
- 6 badań obserwacyjnych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo T/T w rzeczywistej praktyce klinicznej:
 - 1 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).

Skuteczność

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

- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji:
 - RECURSE:
 - 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 kontroli 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 kontroli choroby – RR=4,16 (95% CI: 2,19; 3,80).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:

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

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. 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

Zgodnie z wynikami przedstawionych badań stosowanie wnioskowanej technologii względem BSC wiązało się z istotną 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: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.

W badaniu RECURSE, w ramieniu T/T, raportowano 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.

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:

- RECURSE: 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 dowolnym 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 RECURSE 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. W niektórych przypadkach różnice w występowaniu hematologicznych działań niepożądanych w grupie T/T vs placebo były bardzo duże, na przykład:

- w badaniu RECURSE neutropenia o dowolnym stopniu ciężkości wystąpiła u 67% pacjentów w grupie T/T vs 1% w grupie placebo, zaś w przypadku badania Yoshino 2012 neutropenia wystąpiła u 72% pacjentów w grupie T/T vs 2% w grupie placebo.
- w badaniu RECURSE leukopenia o dowolnym stopniu ciężkości wystąpiła u 77% osób w grupie T/T vs 5% w grupie placebo, natomiast w przypadku badania Yoshino 2012 leukopenię raportowano u 76% pacjentów w grupie T/T vs 4% w grupie placebo.

Jedynie w badaniu Yoshino 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami T/T vs placebo w przypadku: anemii o 3. lub wyższym stopniu ciężkości, trombocytopenii o 3. lub wyższym stopniu ciężkości, limfopenii o 3. lub wyższym stopniu ciężkości. Natomiast w badaniu RECURSE różnice dla ww. działań niepożądanych pomiędzy grupami T/T vs placebo były istotne statystycznie i występowały częściej w grupie T/T.

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 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. 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. 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.

Zgodnie z ChPL Lonsurf:

- najcięższe obserwowane działania niepożądane to: hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy;
- najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) to: 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.)];
- 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.

Dodatkowo, Europejska Agencja Leków (EMA) wskazuje, że lek podlega specjalnemu monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa (oznaczenie czarnym trójkątem).

Ponadto w ramach oceny bezpieczeństwa leku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, 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).



Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy 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 (ChPL Lonsurf). Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

- brak danych odnośnie jakości życia chorych, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- brak 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. W badaniu RECURSE pacjenci musieli wcześniej przyjmować bewacyzumab, a pacjenci z dzikim typem genu KRAS także cetuksymab lub panitumumab. W badaniu Yoshino 2012 nie wymagano wcześniejszego przyjmowania bewacyzumabu. Jednak, jak wynika z opisu populacji pacjentów włączonych do badania Yoshino, w praktyce tylko ok. 20% pacjentów ww. badania 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 więc przypuszczać, że wpływ na efekt leczenia ma nie tylko liczba wcześniejszych linii terapii, ale także ich rodzaj (chemioterapia vs leczenie biologiczne);
- populacja badania Yoshino 2012 była w 100% azjatycka. Jest to 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 RECOURSE uczestniczyli pacjenci z USA, Australii i Europy, ale nie z ośrodków w Polsce;

- badanie Yoshino 2012 niepoprawnie określa populację ITT (badacze Yoshino 2012 jako populację ITT podają liczbę 112, podczas gdy ITT wynosi 114 pacjentów).

Efektywność technologii alternatywnych

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania opiniowanej technologii nie oceniano efektywności technologii alternatywnych, aczkolwiek w badaniach wykorzystanych w analizie klinicznej punktem odniesienia dla triflurydyny/typiracylu było porównanie z BSC, które w warunkach polskich jest stosowane w praktyce klinicznej.

Stosowanie w polskiej praktyce klinicznej reforafenibu, wskazywanego przez wytyczne kliniczne do ewentualnego zastosowania w tej linii leczenia, nie jest możliwe. Po pierwsze - lek ten nie podlega refundacji, po drugie - jego zastosowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych. Tym samym odstąpiono od wykonania analizy w zakresie jego skuteczności i bezpieczeństwa. Jak wskazują jednak odnalezione dokumenty i wnioski z przeprowadzonej w 2012 roku oceny, stosowanie leku niesie ryzyko działań niepożądanych u znacznej części chorych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Nie przeprowadzono oceny konkurencyjności cenowej ze względu na fakt, iż w toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii medycznych, stanowiących aktywne leczenie, możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto we wnioskowanym wskazaniu nie zidentyfikowano leków generycznych.

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

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie opinii eksperta klinicznego na 50 pacjentów. Zakładając, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami triflurydyny/typiracylu, a koszt 3 cykli leczenia to ██████████ zł z VAT (zgodnie z informacją pochodzącą z pisma MZ), to potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika w ujęciu kwartalnym wyniesie ██████████ zł z VAT.

Wartość wpływu na wydatki płatnika publicznego została oszacowana w wyniku przemnożenia kosztów 3 cykli terapii dla 1 pacjenta przez potencjalną liczbę pacjentów. Kalkulacja taka nie stanowi klasycznej analizy wpływu na budżet. Opiera się ona na założeniu, że w trakcie 3 cykli leczenia pacjent zużywa średnio 6 opakowań wnioskowanego do sfinansowania leku Lonsurf, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań. Ponadto liczebność populacji została określona na podstawie opinii jednego eksperta, zaś nie są dostępne dane umożliwiające zweryfikowanie założonej liczby pacjentów kwalifikujących się do omawianego leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego w 3. i kolejnych liniach leczenia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) USA 2017 – wytyczne dotyczące leczenia raka okrężnicy;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) USA 2017 – wytyczne dotyczące leczenia raka odbytnicy;

- European Society of Medical Oncology (ESMO) Europa 2016 – wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Szkocja 2016 – wytyczne dotyczące leczenia raka jelita grubego - jednak brak zaleceń dotyczących trzeciej i kolejnych linii leczenia;
- Polska Unia Onkologii (PUO) i Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Polska 2015 – zalecenia dotyczące leczenia nowotworów układu pokarmowego, przy czym wytyczne PUO i PTOK zostały wydane przed zarejestrowaniem triflurydyny/typiracylu (rejestracja produktu leczniczego Lonsurf nastąpiła w kwietniu 2016 r.) i nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianej technologii. W trzeciej linii leczenia możliwe jest zastosowanie cetuksymabu, panitumumabu. U pacjentów wcześniej leczonych wszelkimi dostępnymi metodami możliwa jest również monoterapia regorafenibem.

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. Regorafenib nie jest obecnie w Polsce refundowany w ocenianej populacji pacjentów.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3869.2017.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki á 20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 338/2017 z dnia 23 października 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku LONSURF (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD-10: C18.3) oraz raportu nr OT.434.38.2017 Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 18 października 2017 r.