



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 107/2018 z dnia 21 maja 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Onivyde (irynotekan liposomowy) we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Onivyde (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg/10 ml, we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Nowotwór złośliwy trzustki cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Ponad 90% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce stanowią gruczolakoraki trzustki.*

*Jedyną metodą wyleczenia raka trzustki jest resekcja trzustki; można ją przeprowadzić w <20% przypadków (stadium: operacyjne - stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II) zaawansowania miejscowego. U większości chorych występuje stopień II i III, oraz stopień IV – rozsiewu. W przypadkach zaawansowanego raka trzustki leczenie ma charakter zazwyczaj paliatywny. U chorych bez przerzutów odległych, przy dobrym stanie ogólnym, stosuje się chemioterapię (rzadziej połączoną z radioterapią), np. gemcytabinę, fluorouracyl z kwasem folinowym, schemat FOLFIRINOX (oksaliplatyna, fluorouracyl, irynotekan i kwas folinowy) lub gemcytabinę z erlotynibem. Leczenie takie wydłuża życie chorego i u około 50-85% pacjentów zmniejsza dolegliwości bólowe. Nie hamuje jednak wzrostu nowotworu; w ciągu kilku miesięcy od zakończenia leczenia obserwuje się progresję miejscową lub przerzuty odległe.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, Napoli-1, w którym testowano 3 schematy leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, u których udokumentowano progresję choroby*



po leczeniu opartym na gemcytabinie. Oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii produktem leczniczym Onivyde lub leczenia produktami leczniczymi Onivyde + 5 fluorouracyl + leukoworyna (5-FU/LV) w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/LV. Ze zlecenia Ministra Zdrowia nie wynika, czy irynotekan liposomowowy będzie stosowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (tj. w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami w połączeniu z 5-fluoraculem (5-FU) i leukoworyną (LV), czy w monoterapii, analiza AOTM przedstawia wyniki dla irynotekanu liposomowego stosowanego w monoterapii i dla irynotekanu liposomowego stosowanego w skojarzeniu z 5-FU i z LV. Do analizy włączono również jednoramienne badanie II fazy (Ko 2013) dotyczące stosowania irynotekanu liposomalnego (nan-IRI) w monoterapii wśród dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią na bazie gemcytabiny.

Wyniki badania Napoli-1, dotyczące przeżycia całkowitego wskazują, że najdłuższą medianę uzyskano w grupie stosującej terapię nan IRI+5 FU/LV. Była ona o 1,9 miesiąca dłuższa niż w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną 5-FU/LV i o 1,2 miesiąca dłuższa niż u pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI. W badaniu Ko 2013 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI była zbliżona do mediany OS pacjentów leczonych tą samą terapią w badaniu Napoli-1 i wynosiła około 5 miesięcy. Dodatkowo, w badaniu Ko 2013 podano, że 75% pacjentów przeżyło co najmniej 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia irynotekaniem liposomalnym.

Spośród pacjentów biorących udział w badaniu Napoli-1 najdłużej bez progresji choroby przeżyli pacjenci leczeni terapią trójlekową nan-IRI+5-FU/LV. O 0,4 miesiąca krótsza była mediana PFS pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI w tym samym badaniu, a mediana PFS pacjentów leczonych terapią 5-FU/LV była krótsza o 1,6 miesiąca w porównaniu do mediany terapii trójlekowej. W badaniu Ko 2013 mediana przeżycia bez progresji choroby pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI była porównywalna do mediany PFS pacjentów leczonych tą samą terapią w badaniu Napoli-1.

Wyniki badania Napoli-1 wskazują, że spośród trzech badanych grup niepowodzenie leczenia następowało najpóźniej w grupie pacjentów leczonych terapią trójlekową nan-IRI+5 FU/LV, natomiast najszybciej w grupie pacjentów leczonych terapią 5 FU/LV. W grupie pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI w badaniu Napoli-1 mediana czasu do niepowodzenia leczenia była o 0,6 miesiąca krótsza niż w przypadku terapii trójlekowej.

Największy odsetek odpowiedzi na leczenie mierzonych poziomem markera nowotworowego CA19-9 uzyskano u pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI w badaniu Ko 2013. W badaniu Napoli-1 największy odsetek odpowiedzi

na leczenie, mierzonych poziomem markera nowotworowego CA19-9 był w grupie leczonej terapią nan-IRI+5-FU/LV, a najmniejszy w grupie leczonej terapią skojarzoną 5-FU/LV.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W obu włączonych do analizy badaniach nie podano liczby zgonów związanych z leczeniem. Najwięcej zgonów ogółem odnotowano w grupie pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI w badaniu Ko 2013 i w badaniu Napoli 1. Najmniej zgonów raportowano wśród pacjentów leczonych terapią nan-IRI + 5-FU/LV.

Częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia wynosiły 11% w przypadku grupy przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE+5 FU/LV oraz 12% w przypadku grupy poddawanej monoterapii. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były zakażenie i biegunka w przypadku grupy przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE+5-FU/LV oraz wymioty i biegunka w przypadku grupy poddawanej monoterapii.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia w ramieniu nan-IRI + 5-FU/LV były neutropenia, zmęczenie, biegunka i wymioty. W grupie pacjentów leczonych terapią 5-FU/LV najczęściej raportowano przypadki anemii, zmęczenia i biegunki, natomiast w grupie leczonej monoterapią nan-IRI były to przypadki biegunki, neutropenii, leukopenii, zmęczenia, wymiotów i hipokaliemii.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA uznał, że wydłużenie czasu przeżycia obserwowane w przypadku stosowania leku Onivyde w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną było znaczące u wcześniej leczonych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, dla których dostępna jest ograniczona liczba wariantów leczenia. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, jako pozytywna. Ocena dokonana przez EMA dotyczyła irynotekanu liposomowego stosowanego w połączeniu z 5-FU i LV, a z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że oceniana substancja nie powinna być stosowana w monoterapii.

W opinii konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, korzyści zdrowotne ze stosowania leku Onivyde przeważają ryzyko, ponieważ działania niepożądane 3. stopnia występują u kilkunastu procent chorych.

#### Konkurencyjność cenowa

Lek Onivyde (irynotekan liposomowy) jest zarejestrowany w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU)

*i leukoworyną (LV) u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Mechanizm działania irynotekanu liposomalnego (nan-IRI) jest taki sam jak irynotekanu (IRI). Różnicę stanowi otoczka liposomowa, która wydłuża okres występowania substancji w krążeniu i ogranicza jej dystrybucję w porównaniu do irynotekanu nieliposomalnego. Z badania Karla 2014 wynika, że podawanie nan-IRI w 5-krotnie niższej dawce niż IRI skutkuje taką samą ekspozycją nowotworu na metabolit SN-38, ale z wyższą aktywnością przeciwnowotworową. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. irynotekan nieliposomalny jest refundowany w ocenianym wskazaniu, chociaż żaden z refundowanych leków zawierających tę substancję (tj. Irinotecan Accord, Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe) nie jest zarejestrowany w leczeniu raka trzustki. Ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny, jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”.*

*Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców*

*Koszt 3. miesięcznej terapii wg wniosku otrzymanego z Ministerstwa Zdrowia obejmuje podanie 18 fiolek leku. Oszacowany koszt dla płatnika publicznego 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta wyniesie [REDAKTOWANE]. Wg opinii eksperta szacunkowa roczna populacja docelowa pacjentów leczonych lekiem Onivyde może wynieść 200 pacjentów. Koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wszystkim pacjentom z populacji docelowej w okresie 3 miesięcy wyniesie [REDAKTOWANE]. Szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok u 200 pacjentów wyniosą [REDAKTOWANE].*

*Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

*Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przerzutowego raka trzustki. Wytyczne NCCN 2018, ASCO 2016 i ESMO 2015 zalecają zastosowanie irynotekanu liposomalnego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i z leukoworyną w II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia na bazie gemcytabiny. W III lub dalszych liniach leczenia NCCN 2018 i ASCO 2016 zalecają wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i udział w badaniach klinicznych. Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność irynotekanu liposomalnego w porównaniu do BSC.*

*Główne argumenty decyzji*

*Wg EMA obserwowano znaczące wydłużenie czasu przeżycia w przypadku stosowania leku Onivyde w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną u wcześniej leczonych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, dla których dostępna jest ograniczona liczba wariantów leczenia.*

*Wg NCCN 2018 jest to leczenie preferowane w II linii u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg. ECOG.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.15.2018 „Onivyde (irynotekan liposomowy) we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9)”. Data ukończenia: 15 maja 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Baxalta Innovations GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Baxalta Innovations GmbH 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 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:** Baxalta Innovations GmbH.