



## Opinia nr 17/2018

z dnia 25 maja 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Onivyde (iryntokan 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) 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 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Onivyde (iryntokan 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), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne objęcie finansowaniem iryntokanu liposomowego we wskazaniu rak trzustki z rozsiewem do wątroby.

Biorąc pod uwagę względy formalne w zakresie oceny technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oceniana substancja, we wskazaniu rak trzustki z rozsiewem do wątroby, powinna zostać umiejscowiona w III i dalszej linii leczenia.

Odnalezione amerykańskie wytyczne kliniczne wskazują, że w tej linii leczenia u pacjentów powinno zostać zastosowane jedynie najlepsze leczenie wspomagające. Również opinie ekspertów potwierdzają to zalecenie.

Iryntokan liposomowy w ocenianym wskazaniu jest technologią zalecaną, ale na wcześniejszym etapie leczenia (II linia leczenia).

Analiza kliniczna wskazuje na możliwe korzyści w zakresie stosowania wnioskowanej technologii, niemniej jednak ograniczeniem analiz jest przede wszystkim fakt, że nie można jednoznacznie stwierdzić, która linia leczenia oceniana była w badaniu (tylko 32% było leczonych więcej niż 1 terapią). Ponadto wniosek nie określa, czy iryntokan liposomowy



stosowany będzie w monoterapii czy w skojarzeniu. Wyniki analizy skuteczności sugerują natomiast możliwe większe korzyści ze stosowania terapii skojarzonych.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku 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), 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 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C25) cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oceniane wskazanie dotyczy raka trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9, tj. nowotwór złośliwy trzustki z umiejscowieniem nieokreślonym). Gruczolakoraki trzustki stanowią ponad 90% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

Zapadalność na raka trzustki zwiększa się wraz z wiekiem, najczęściej (>80% przypadków) występuje po 50 r.ż. Na świecie stanowi około 2% wykrywanych corocznie nowotworów i zajmuje 5. lub 6. miejsce wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych.

Wczesne objawy są niecharakterystyczne i obejmują dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunkę i nudności. Bardziej swoiste objawy pojawiają się zazwyczaj gdy guz osiągnie duże rozmiary. Obejmują one żółtaczkę, świąd skóry, ból w nadbrzuszu lub ból płaców oraz wymioty. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się też powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości resekcji, co ma miejsce w <20% przypadkach. W odniesieniu do chorych z chorobą przerzutową, średni czas przeżycia wynosi 3-6 miesięcy, a długotrwałe przeżycie praktycznie się nie zdarza.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne jako alternatywne technologie w ocenianym wskazaniu wymienianych jest szereg schematów, które w większości (poza nan-IRI) są w Polsce refundowane, lub nie posiadają rejestracji w tym wskazaniu.

Biorąc jednak pod uwagę zapisy ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założyć należy, że wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy III i dalszych linii leczenia choroby.

Odnalezione wytyczne American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 zalecają na tym etapie wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające i udział w badaniach klinicznych. Również konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał leczenie objawowe, jako zalecane i najczęściej stosowane leczenie po niepowodzeniu leczenia opartego na gemcytabinie. Technologię alternatywną dla ocenianej technologii będzie zatem stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Substancją czynną produktu leczniczego Onivyde jest irynotekan (inhibitor topoisomazy I) otoczony lipidowym dwuwarstwowym pęcherzykiem lub liposomem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Onivyde, jest wskazany w leczeniu gruczolaka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9), co jest wskazaniem szerszym niż wskazanie zarejestrowane dla irynotekanu liposomalnego. Ponadto w zleceniu nie doprecyzowano, czy wnioskowana technologia stosowana będzie w skojarzeniu, czy w monoterapii.

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

Do analizy klinicznej włączono:

- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, Napoli-1, w którym testowano 3 schematy leczenia pacjentów z gruczolakiem trzustki z przerzutami, u których udokumentowano progresję choroby po leczeniu opartym na gemcytabinie. Badanie opracowano, aby ocenić kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii produktem leczniczym Onivyde (nan IRI) lub leczenia produktami leczniczymi Onivyde + 5 fluorouracyl+ leukoworyna (5-FU+LV) w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/LV. W badaniu wzięło udział 417 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 27 miesięcy.
- 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. W badaniu wzięło udział 40 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

#### *Skuteczność*

##### Badanie Napoli-1

Wyniki badania Napoli-1 dotyczące przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wskazują, że najdłuższą medianę uzyskano w grupie stosującej terapię trójlekową nan IRI+5 FU/LV (6,1 mies). 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.

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 Napoli-1 badano wpływ terapii irynotekaniem liposomalnym na jakość życia pacjentów. Wykorzystano do tego kwestionariusze QLQ-C30, które pacjenci wypełniali na początku terapii i następnie co 6 tygodni oraz 30 dni po zakończeniu leczenia. Jakość życia pacjentów leczonych nan-IRI+5-FU/LV nie różniła się znacząco od jakości życia pacjentów leczonych terapią 5-FU/LV. W 6 i 12 tygodniu leczenia w przypadku tych dwóch badanych grup pacjentów mediany wyniku wg skali funkcjonalnej były zbliżone do wartości wyjściowych.

##### Badanie Ko 2013

W badaniu Ko 2013 mediana przeżycia całkowitego 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.

W badaniu Ko 2013 mediana przeżycia bez progresji choroby pacjentów leczonych monoterapią nan-IRI była porównywalna od mediany PFS pacjentów leczonych tą samą terapią w badaniu Napoli-1.

#### *Bezpieczeństwo*

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: 95% , badaniu Napoli-: 85%). Najmniej zgonów raportowano wśród pacjentów leczonych terapią nan-IRI + 5-FU/LV ( w badaniu Napoli 1 64%).

Częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia wynosiły: 11% w przypadku grupy przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE+5 FU/LV (Napoli 1) oraz 12% w przypadku grupy poddawanej monoterapii (Ko 2013, Napoli-1 ). 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.

Zgodnie z ChPL najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość  $\geq 20\%$ ) związanymi z produktami leczniczymi ONIVYDE + 5–FU/LV są: biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, neutropenia, zmęczenie, astenia, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) związanymi z terapią produktem leczniczym ONIVYDE są: biegunka, wymioty, gorączka neutropeniczna, nudności, gorączka, posocznica, odwodnienie, wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek i małopłytkowość

Na stronach FDA, EMA URLPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla leku Onivyde.

#### *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. Komitet uznał również, że profil bezpieczeństwa leku Onivyde jest zgodny z profilem standardowego irynotekanu, a działania niepożądane są możliwe do kontrolowania (EPAR Onivyde). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została w związku z powyższym oceniona przez EMA na etapie rejestracji, jako pozytywna. Należy jednak pamiętać, że ocena dokonana przez EMA dotyczyła irynotekanu liposomowego stosowanego w połączeniu z 5-FU i LV, a z ChPL wynika, że oceniana substancja nie powinna być stosowana w monoterapii.

#### *Ograniczenia analizy*

- Z nadanego zlecenia Ministra Zdrowia nie wynika, czy irynotekan liposomowy 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. W związku z czym przedstawiono wyniki zarówno dla irynotekanu liposomowego stosowanego w monoterapii jak i dla irynotekanu liposomowego stosowanego w skojarzeniu z 5-FU i z LV. Dodatkowo zdecydowano się przedstawić wyniki z ramienia 5-FU + LV w celu dostarczenia punktu odniesienia, chociaż interwencja ta nie stanowi komparatora dla wnioskowanego leku.

Warto wskazać, że z analizy klinicznej wynika, że możliwe większe korzyści u pacjentów wykazuje irynotekan w terapii skojarzonej z -fluoraculem (5-FU) i leukoworyną (LV).

- Do analizy klinicznej włączono badanie jednoramienne oraz badanie randomizowane, z którego w analizie wykorzystano jedynie pojedyncze ramiona, tym samym eliminując korzyści wynikające z randomizacji i obniżając rangę badania;
- Badanie Ko 2013 jest badaniem oceniającym stosowanie irynotekanu liposomalnego w monoterapii, czyli niezgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL leku Onivyde;
- Populacje w badaniach Napoli-1 i Ko 2013 nie do końca pokrywają się z ocenianą populacją, tzn. dotyczą pacjentów z konkretnym rodzajem raka trzustki (gruczolakorakiem). Dodatkowo w badaniu Napoli-1 32% pacjentów nie miało przerzutów do wątroby i tylko 32% było leczonych więcej niż 1 terapią. W badaniu nie podano danych dotyczących skuteczności ocenianej terapii w poszczególnych subpopulacjach pacjentów (z wyszczególnieniem ocenianej linii leczenia);
- W badaniach nie podano czasu, w jakim prezentowane są wyniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, a w badaniu Ko 2013 nie podano również przedziałów ufności dla tych punktów końcowych;
- W badaniu Napoli-1 nie opisano sposobu zaślepienia pacjentów i badaczy;
- Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu Napoli-1 podano jedynie w 6. i 12. tygodniu leczenia dla pacjentów leczonych nan-IRI+5-FU/LV i terapią 5-FU/LV.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących skuteczność irynotekanu liposomalnego w porównaniu z BSC, jednak w trakcie analizy referencji bibliograficznych odnaleziono badanie Pultzer 2016 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu chemioterapii FOLFOX (oksyplatyna+5-FU/LV) + BSC z leczeniem samym BSC wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki, po leczeniu chemioterapią opartą na gemcytabinie. Poniżej przedstawiono wyniki ramienia BSC z tego badania. Pacjenci w tej grupie otrzymywali leczenie zgodnie z aktualnymi wytycznymi opieki paliatywnej, które obejmowało terapię przeciwbólową, przeciwinfekcyjną i na żądanie pomoc psychologiczną.

W badaniu uczestniczyło 46 pacjentów, w tym 23 w grupie przyjmującej leczenie wspomagające. Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych BSC wyniosła 2,3 miesiąca [95% CI: 1,76-2,83] w 18 miesięcznym okresie obserwacji. Nie podano informacji na temat innych parametrów skuteczności.

Podczas analizowania ww. wyników należy wziąć pod uwagę różnice w populacji biorącej udział w badaniu Pultzer 2016, a populacji wnioskowanej. Do badania Pultzer 2016 włączano pacjentów z rakiem trzustki i wynikiem stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego  $KPS \geq 60$ , podczas gdy badania Napoli 1 i Ko 2103 dotyczyły pacjentów z gruczolakorakiem trzustki i stopniem sprawności  $KPS \geq 70$ .

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii irynotekaniem liposomalnym jednego pacjenta wynosi ██████████ PLN netto.

Ze względu na brak aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu odstąpiono od przedstawiania oszacowań konkurencyjności cenowej dla technologii alternatywnej.

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

Oszacowana w oparciu o opinię eksperta roczna liczebność populacji docelowej wynosić będzie 200 osób.

Koszt z perspektywy płatnika publicznego 3-miesięcznej terapii lekiem Onivyde (uwzględniając wyżej wskazaną populację) wyniesie ██████████ PLN netto. Zakładając, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, koszt z perspektywy płatnika publicznego wyniesie ██████████ PLN netto.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.

Wytyczne NCCN 2018, ASCO 2016 i ESMO 2015 zalecają, obok szeregu innych technologii, zastosowanie irynotekanu liposomowego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i z leukoworyną, w II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia na bazie gemcytabiny. Warto zwrócić uwagę, że rekomendacja NCCN 2018 dla nan-IRI w tej linii leczenia ma najwyższą możliwą siłę i oznacza, że leczenie nan-IRI w skojarzeniu z 5-FU i z LV jest preferowane w II linii leczenia u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg. ECOG. Wytyczne polskie zalecają u wybranych chorych leczonych wcześniej gemcytabiną (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) zastosowanie skojarzenia fluorouracylu z oksaliplatiną.

Wytyczne NCCN 2018 i ASCO 2016 zalecają na ostatnim etapie leczenia wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające i udział w badaniach klinicznych. Również konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał leczenie objawowe, jako zalecane i najczęściej stosowane leczenie po niepowodzeniu leczenia opartego na gemcytabinie.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.04.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.15558.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Onivyde (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg/10 ml, 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, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 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) oraz raportu 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.