



**Opinia nr 93/2020**  
**z dnia 1 września 2020 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)**  
**we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20) w V linii leczenia**  
**systemowego 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 2019 poz. 784, z późn. zm ) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C 20) w V linii leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20) w V linii leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej terapii w leczeniu raka jelita grubego w porównaniu z placebo w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych czterech linii terapii. Wyniki metaanalizy badań klinicznych wskazują na wyższe o 30% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego i o 54% wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia bez progresji w grupie pacjentów stosujących lek Lonsurf.

Jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto regorafenib. Odnalezione dowody naukowe porównujące obie terapie wskazują na zbliżoną skuteczność i brak różnic istotnych statystycznie w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych. Jednocześnie oszacowany 3-miesięczny koszt stosowania wnioskowanej technologii jest niższy od kosztu 3-miesięcznego stosowania regorafenibu.

**Przedmiot zlecenia**



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20) w V linii leczenia systemowego 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia, w ramach wcześniejszego leczenia zastosowano leczenie operacyjne, uzupełniając 3x 5-FU + LV (zmiana na FOLFOX – 12x), FOLFOX przy każdej z dwóch progresji, 6x FOLFIRI, Panitumumab, 9x kapecytabina

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

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*; ang. *colorectal cancer*) jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20: C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego; C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Rak jelita grubego jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i trzecim u kobiet. Rocznie stwierdza się ok 15 000 zachorowań oraz ok 10 000 zgonów. Liczba nowych zachorowań ciągle rośnie ze względu na starzenie się społeczeństwa. 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 przypadku raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w chwili operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ok. 40%). W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. 6% (PTOK 2015).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi w ostatniej linii leczenia nowotworu jelita grubego, po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych terapii, zalecane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu oraz ewentualnie regorafenibu.

Mając na uwadze informacje dot. wcześniejszego leczenia u rozpatrywanego pacjenta, zapisy wytycznych klinicznych oraz opinie ekspertów klinicznych jako komparator w ocenianym wskazaniu uznano regorafenib.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471).

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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 przeglądów systematycznych zawierających metaanalizy:

- 1 przegląd zawierający metaanalizę badań pierwotnych dla porównania triflurydyna/typiracyl vs. placebo (Chen 2018). Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne (Japan 2012, RE COURSE; TERRA). Łączna liczba analizowanych pacjentów wynosiła 549.
- 4 przeglądy, w których dokonano porównania (w większości przeglądów porównanie pośrednie przez placebo) triflurydyna/typiracyl z regorafenibem (Abrahamo 2017, Chen 2019, Sonbol 2019, Su 2020). Przeglądy opierały się na randomizowanych badaniach klinicznych dla regorafenibu (CORRECT, CONCOUR) i dla triflurydyna/typiracyl (Japan 2012, RE COURSE; TERRA). Analizowana w przeglądach liczebność populacji docelowej mieściła się w zakresie: 1087- 2455.

### *Skuteczność*

#### Porównanie triflurydyna/typiracyl z placebo (Chen 2018)

Metaanaliza wyników badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania triflurydyna/typiracyl u pacjentów z nowotworem jelita grubego w II i kolejnych liniach leczenia wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie:

- Wyższego o 30% prawdopodobieństwa wydłużenia przeżyciach całkowitego, HR=0,70 (95% CI: 0,62-0,79)
- Wyższego o 54% prawdopodobieństwa wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, HR=0,46 (95% CI: 0,40-0,52)

#### Porównanie triflurydyna/typiracyl z regorafenibem

W odnalezionych przeglądach systematycznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie OS i PFS.

### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie triflurydyna/typiracyl z placebo (Chen 2018)

W przeglądzie przeprowadzono metaanalizę wyników dot. bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych trzeciego i więcej stopnia. Wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii w zakresie:

- 117 krotnie wyższego ryzyka wystąpienia neutropenii, RR=116,51 (95% CI: 23,51-577,33);
- 68 krotnie wyższego ryzyka wystąpienia leukopenii, RR=67.70 (95% CI: 13.63–336.29)
- 4 krotnie wyższego ryzyka wystąpienia anemii, RR=4.28 (95% CI: 2.70–6.79)
- 5 krotnie wyższego ryzyka wystąpienia biegunki, RR=5.10 (95% CI:1.40–18.61)

#### Porównanie triflurydyna/typiracyl z regorafenibem

Autorzy odnalezionych przeglądów podkreślają odmienny profil bezpieczeństwa porównywanych terapii. Wskazują na korzystniejszy profil ocenianej interwencji w porównaniu z regorafenibem w zakresie takich punktów końcowych, jak: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, zespół ręka stopa, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W przeglądzie Abrahamo 2017 wskazano na niekorzystny profil bezpieczeństwa dla wnioskowanej technologii w porównaniu z regorafenibem w zakresie występowania neutropenii i anemii w stopniu ciężkości 3-5.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Lonsurf do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ); należą: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie apetytu, biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lonsurf, tym samym dla niniejszego wskazania relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako pozytywna.

### *Ograniczenia analizy*

Najważniejszym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność wnioskowania jest fakt, że badania mogą nie odpowiadać w pełni ocenianej sytuacji klinicznej opisanej wnioskowanym wskazaniem. Odnalezione badania obejmowały pacjentów leczonych w II i kolejnych liniach leczenia, jednak nie przeprowadzono analiz w podgrupach pacjentów uwzględniających wcześniejsze leczenie. Wnioskowane wskazanie obejmuje V linię leczenia. Utrudnione jest zatem jednoznaczne wskazanie w jakim stopniu uzyskane w badaniach wyniki można odnieść do ocenianej populacji pacjentów.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające triflurydyna/typiracyl. Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Lonsurf wyniesie [REDACTED]

Przy wyliczaniu kosztów dla technologii alternatywnej wykorzystano dawkowanie przedstawione w ChPL Stivarga oraz ceny hurtowe brutto zaproponowane przez wnioskodawcę w ramach wniosku refundacyjnego (AWA nr AOTMiT-OT-4351-1/2015.)

Oszacowany koszt brutto 3 miesięcznej terapii regorafenibem wyniósłby w przypadku uwzględnienia podanego RSS [REDACTED] zł, oraz [REDACTED] zł bez RSS.

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

W oparciu o oszacowania ekspertów klinicznych przedstawione w raporcie OT.422.6.2018 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu rak odbytnicy (ICD-10 C20), założono, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 400-500 osób.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące u 400 pacjentów wyniesie [REDACTED] PLN brutto, u 500 pacjentów [REDACTED] PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu trwania leczenia.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia raka jelita grubego w tym 1 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015,

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi w ostatniej linii leczenia nowotworu jelita grubego, po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych terapii, zalecane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu oraz ewentualnie regorafenibu, którego stosowanie niesie jednak za sobą ryzyko działań niepożądanych u znacznej części chorych.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2276.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C20), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr198/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf (trifluridine/tripiracyl) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C20) w ramach V linii leczenia systemowego oraz raportu nr OT.422.94.2020, „Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20)”, data ukończenia: 19 sierpnia 2020r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*