



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)
we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.94.2020

Data ukończenia: 19.08.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Servier Polska sp. z o.o., Bayer Pharma AG)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Servier Polska sp. z o.o., Bayer Pharma AG) 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorców Servier Polska sp. z o.o., Bayer Pharma AG

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
8. Piśmiennictwo	20
9. Załączniki.....	21
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	21

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu **Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)** we wskazaniu **rak jelita grubego** (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 sierpnia 2020 r., znak: PLD.4530.2276.2020.AK (data wpływu do AOTMiT 11.08.2020 r.) na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki á 20 + 8,19 mg, we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego jest 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).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia. Z opinii eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego - wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 przeglądów systematycznych zawierających metaanalizy:

- 1 przegląd zawierający metaanalizę badań pierwotnych dla porównania triflurydyna/typiracyl vs. placebo: Chen 2018
- 4 przeglądy dotyczące porównania triflurydyna/typiracyl z regorafenibem: Abrahao 2017, Chen 2019, Sonbol 2019, Su 2020.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotne statystycznie wyniki na korzyść TAS-102 względem placebo w zakresie OS i PFS. W przeglądzie przeprowadzono także analizę wyników OS w subpopulacjach pacjentów w zależności od występowania mutacji KRAS, czasu od wystąpienia przerzutów oraz liczby przerzutów. W większości z ocenianych subpopulacji pacjentów odnotowano IS różnicę na korzyść TAS-102 (poza populacją pacjentów z przerzutami wykrytymi < 18 miesięcy),

W przeglądzie przeprowadzono metaanalizę wyników dot. bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych trzeciego i więcej stopnia. Wyniki wskazują na IS różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii względem placebo dla większości analizowanych zdarzeń.

W zakresie porównania TAS-102 z regorafenibem odnaleziono przeglądy systematyczne wskazują na porównywalną skuteczność ocenianych interwencji. W zakresie bezpieczeństwa, w publikacji wskazuje się na korzystniejszy profil ocenianej interwencji.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność triflurydyna/typiracyl we wskazaniu rejestracyjnym. Wydłużenie przeżycia całkowitego w związku z zastosowaniem ocenianej terapii w porównaniu z różnymi alternatywami jest klinicznie istotne. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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

Jako potencjalny komparator dla Lonsurfu (triflurydyna/typiracyl) w analizowanym wskazaniu przyjęto regorafenib. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z powyższymi wytycznymi postępowania stosowanie regorafenibu wiąże się ryzykiem występowania działań niepożądanych u znacznej części chorych.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 cykli leczenia za pomocą produktu leczniczego Lonsurf wynosi: ██████████ zł

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Stivarga zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (160 mg na dobę przez 3 tygodnie + tydzień przerwy) w trakcie 3 cykli terapii zostałyby wykorzystane 3 opakowania po 84 tabletki, w związku z czym, koszt brutto terapii wyniósłby w przypadku uwzględnienia podanego RSS ██████████ zł, oraz ██████████ zł bez RSS.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące u 400 pacjentów wyniesie ██████████ PLN brutto, u 500 pacjentów ██████████ PLN brutto.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.08.2020 r., znak PLD.4530.2276.2020.AK (data wpływu do Agencji 11.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Lonsurf, Trifluridina/tripiracyl, tabletki 20 + 8,19 mg w opakowaniu we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C20) w ramach V linii leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w szerszym wskazaniu [Triflurydyna/Typiracyl w leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)] w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 102/2017, RPA 61/2017].

Wartość wnioskowanej terapii: ██████████ zł brutto / 3 cykle leczenia

2.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

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.

Źródło: PTOK 2015, Szczeklik 2018

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania raka jelita grubego może zostać oceniony według 3 systemów:

- klasyfikacji Dukesa (najstarszej i najmniej precyzyjnej);
- zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*);
- klasyfikacji *Union for International Cancer Control* (UICC) opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis* (TNM), będącej obecnie standardem klasyfikacji (obowiązuje od 2010 r.).

W poniższej tabeli przedstawiono siódmą edycję klasyfikacji UICC/AJCC:

Tabela 1. Zaawansowanie kliniczne według siódmej edycji klasyfikacji UICC/AJCC¹

Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe	Stopień zaawansowania
Tis	N0	M0	0
T1-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-2	N1a-c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIB
T3-4a	N1a-c	M0	IIIB
T2-3	N2a	M0	IIIB
T1-2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-2	M0	IIIC
każde T	każde N	M1a	IVA
każde T	każde N	M1b	IVB

Źródło: KRN onkologia.org.pl/howotwory-jelita-grubego/#z (dostęp 13.08.2020 r.)

¹ Definicje cech TNM wg VII edycji klasyfikacji UICC/AJCC: **Guz pierwotny: TX** Guz pierwotny nie może być oceniony; **T0** Brak guza pierwotnego; **Tis** Rak *in situ*; **T1** Guz nacieka warstwę podśluzową; **T2** Guz nacieka błonę mięśniową właściwą; **T3** Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsukowiczą lub tkanki okołokrętnicze/okołoodbytnicze; **T4a** Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej; **T4b** Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury. **Regionalne węzły chłonne: NX** Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione; **N1a** Przerzut w 1 węzle; **N1b** Przerzuty w 2-3 węzłach; **N1c** Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej, krezce lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołokrętniczych/okołoodbytniczych; **N2a** Przerzuty w 4-6 węzłach; **N2b** Przerzuty w co najmniej 7 węzłach. **Przerzuty odległe: M0** Przerzuty odległe nieobecne; **M1** Przerzuty odległe ograniczone do jednego narządu lub przerzuty odległe w więcej niż w jednym narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Epidemiologia

Rak jelita grubego jest 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.

Źródło: Szczekliak 2018

Poniżej zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz zgonów na raka okrężnicy (C18), zagięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2015-2017 oraz dane o zapadalności oraz stadium zaawansowania choroby według danych KRN.

Tabela 2. Liczba zachorowań oraz zgonów na raka okrężnicy (C18), zagięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce

Rozpoznanie	Płeć	2015		2016		2017	
		Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
C18	K	5073	3547	5119	3582	5073	3573
	M	5742	4208	5944	4232	5832	4181
C19	K	640	277	617	254	674	295
	M	856	346	808	379	827	443
C20	K	2245	1374	2239	1354	2198	1377
	M	3571	2144	3584	2089	3419	2161

K – kobiety; M – mężczyźni

Źródło: Raport KRN (2015-2017) dostęp 13.08.2020 r.

Rokowanie

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%).

Źródło: Szczekliak 2018

Tabela 3. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TMN	Opis	5-letnie przeżycie
0	Tis, N0, M0	Rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	T1-T2, N0, M0	Guz nieprzekraczający błony śluzowej	85-100%
II	T3-T4, N0, M0	Guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III	T1-T4, N1-N2, M0	Przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%
IV	T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe	Do 25%

Z opinii eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego – wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia. Z opinii eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego – wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl., kod EAN: 5901571320632
Kod ATC	L01BC59: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity
Substancja czynna	triflurydyna/typiracyl
Wnioskowane wskazanie	rak jelita grubego (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Dawkowanie	2 x dziennie po 2 tabletki w dniach cyklu 1-5 oraz 8-12; cykle co 28 dni Zgodnie z ChPL: Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m ² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471). Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodorku. W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodorku wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU). Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodorku przeciwko komórkom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.

Źródło: ChPL Lonsurf (dostęp 13.08.2020 r.), zlecenie MZ

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Lonsurf wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.08.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	triflurydyna/typiracyl	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	nd
Punkty końcowe (O)	Nie ograniczono	nd
Rodzaj badania (S)	Nie ograniczono	nd
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 przeglądów systematycznych zawierających metaanalizy:

- 1 przegląd zawierający metaanalizę badań pierwotnych dla porównania triflurydyna/typiracyl vs. placebo: Chen 2018
- 4 przeglądy dotyczące porównania triflurydyna/typiracyl z regorafenibem: Abrahao 2017, Chen 2019, Sonbol 2019, Su 2020.

We włączonych przeglądach (poza przeglądem Su 2020) uwzględnione zostało badanie rejestracyjne dla ocenianego wskazania, RE COURSE (III fazy), które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 linie leczenia standardową chemioterapią, w tym terapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, a także bewacyzumab oraz cetuksymab lub panitumumab (w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS).

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że badania mogą nie odpowiadać w pełni ocenianej linii leczenia, gdyż w badaniach nie przedstawiono dokładnych informacji nt. wcześniejszych terapii. We wszystkich badaniach natomiast oceniani byli pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia uwzględniającego chemioterapię).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka
Chen 2018	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą. Do przeglądu włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne (Japan 2012, RE COURSE; TERRA), w których oceniano triflurydyna/typiracyl (TAS-102) w porównaniu do placebo. Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, DCR, bezpieczeństwo Populacja: Pacjenci z opornym na leczenie rakiem jelita grubego lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Liczba pacjentów: TAS – 102: 917 PLC: 458
Abrahamo 2017,	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą. Do przeglądu włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne (CORRECT, CONCOUR, RE COURSE) na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie przez placebo TAS-102 vs. REG. Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, bezpieczeństwo Populacja: Pacjenci z opornym na leczenie rakiem jelita grubego lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Liczba pacjentów: TAS-102 – 102: 534 REG:641 PLC: 589
Chen 2019,	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą. Do przeglądu włączono 5 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne CORRECT, CONCOUR, FRESCO, RE COURSE; TERRA), na podstawie których przeprowadzono porównania pośrednie przez placebo: TAS-102 vs. REG, TAS-102 vs. FRUG, REG vs. FRUG Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, ORR, DCR, bezpieczeństwo Populacja: Pacjenci z opornym na leczenie rakiem jelita grubego lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Liczba pacjentów: TAS – 102: 805 REG: 641 FRUG: 278 PLC: 862
Sonbol 2019,	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą. Do przeglądu włączono 6 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (kliniczne CORRECT, CONCOUR, RE COURSE; TERRA ReDOS 2018, Yoshino 2012. Oceniane punkty końcowe: OS, PFS. Populacja: Pacjenci z opornym na leczenie rakiem jelita grubego lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Liczba pacjentów: TAS – 102: 917 REG: 757 PLC: 781
Su 2020	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą. Do przeglądu włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne (Toshinori Sueda 2016, Tosh kazu Moriwaki 2018, Toshiki Masuishi 2016), dotyczące porównania TAS-102 vs. REG Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, bezpieczeństwo Populacja: Pacjenci z opornym na leczenie rakiem jelita grubego lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Liczba pacjentów: TAS-102: 395 REG: 392

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Porównanie triflurydyna/typiracyl z placebo

Skuteczność

W przeglądzie Chen 2018 przeprowadzono metaanalizę wyników 3 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania triflurydyna/typiracyl u pacjentów z nowotworem jelita grubego w II i kolejnych liniach leczenia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Porównanie skuteczności TAS-102 vs. PLC (Chen 2018)

Badanie	TAS-102 (Mediana, m-c)	PLC (Mediana, m-c)	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)			
Japan 2012	9	6,6	0,56 (0,39-0,81)
RECOURSE	7,1	5,3	0,68 (0,58-0,81)
TERRA	7,8	7,1	0,79 (0,62-0,99)
Metaanaliza*			0,70 (0,62-0,79)
Przeżycie bez progresji (PFS)			
Japan 2012	2	1	0,41 (0,28-0,59)
RECOURSE	2	1,7	0,48 (0,41-0,57)
TERRA	2	1,8	0,43 (0,34-0,54)
Metaanaliza**			0,46 (0,40-0,52)

*Heterogeneity: 2=2.63, df=2 (P=0.27); I2=24%, **Heterogeneity: 2=0.99, df=2 (P=0.61); I2=0%

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie wyniki na korzyść TAS-102 względem placebo w zakresie OS i PFS. W przeglądzie przeprowadzono także analizę wyników OS w subpopulacjach pacjentów w zależności od występowania mutacji KRAS, czasu od wystąpienia przerzutów oraz liczby przerzutów. W większości z ocenianych subpopulacji pacjentów odnotowano IS różnicę na korzyść TAS-102 (poza populacją pacjentów z przerzutami wykrytymi < 18 miesięcy),

W badaniu oceniano także kontrolę choroby (DCR), wynik metaanalizy wskazuje różnicę IS na korzyść wnioskowanej technologii (OR= 4.15 (95% CI 3.18–5.43)).

Bezpieczeństwo

W przeglądzie przeprowadzono metaanalizę wyników dot. bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych trzeciego i więcej stopnia. Wyniki wskazują na IS różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii względem placebo dla większości analizowanych zdarzeń. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Porównanie bezpieczeństwa TAS-102 vs. PLC (Chen 2018)

Zdarzenia niepożądane	Badanie	TAS-102 (n/N)	PLC (n/N)	RR (95% CI)
Neutropenia	Japan 2012	57/113	0/57	58,51 (3,68-929,83)
	RECOURSE;	200/528	0/263	200,12 (12,52-3197,90)
	TERRA	90/271	0/135	90,50 (5,66-1446,89)
	Metaanaliza			116,51 (23,51-577,33)
Leucopenia	Japan 2012	32/113	0/57	33,07 (2,06-530,45)
	RECOURSE;	113/528	0/263	113,29 (7,07-1815,09)
	TERRA	56/271	0/135	56,50 (3,52-907,48)
	Metaanaliza			67,70 (13,63-336,29)
Anemia	Japan 2012	19/113	3/57	3.19 (0.99-10.35)
	RECOURSE;	96/528	8/263	5,98 (2,95-12,11)
	TERRA	48/271	8/135	2,99 (1,46-6,14)
	Metaanaliza			4,28 (2,70-6,79)

Zdarzenia niepożądane	Badanie	TAS-102 (n/N)	PLC(n/N)	RR (95% CI)
Zmęczenie	Japan 2012	7/113	2/57	1.77 (0.38–8.23)
	RECOURSE;	21/533	15/265	0.70 (0.36–1.33)
	TERRA	4/271	0/135	4.50 (0.24–82.98)
	Metaanaliza			0.93 (0.52–1.63)
Biegunka	Japan 2012	7/113	0/57	7.63 (0.44–131.30)
	RECOURSE;	16/533	1/265	7.95 (1.06–59.66)
	TERRA	2/271	1/135	1.00 (0.09–10.89)
	Metaanaliza			5.10 (1.40–18.61)

Porównanie triflurydyna/typiracyl z regorafenibem

Odnalezione przeglądy systematyczne wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy regorafenibem i triflurydyna/typiracyl. W zakresie bezpieczeństwa, w publikacja wskazuje się na korzystniejszy profil ocenianej interwencji. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych dla porównania TAS-102 vs. REG

Badanie	Wyniki																		
Abraham 2017	<p>Wyniki: W zakresie OS i PFS zarówno reforafenib jak i triflurydyna/typiracyl wykazał różnice IS na korzyść ocenianej interwencji względem placebo. Przeprowadzone porównanie REG vs. TAS – 102 wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.</p> <p>Tabela 1. Wyniki OS i PFS pa porównań REG vs TAS-102</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badania</th> <th>HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Przeżycie całkowite (OS)</td> </tr> <tr> <td>Metaanaliza badań CONCUR i CORECT (REG VS PLC)</td> <td>0,67 (0,49;0,93)</td> </tr> <tr> <td>RESOURCE (TAS-102 vs PLC)</td> <td>0,69 (0,57;0,83)</td> </tr> <tr> <td>TAS-102 vs REG</td> <td>0,97 (0,57;1,66)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Przeżycie wolne od progresji (PFS)</td> </tr> <tr> <td>Metaanaliza badań CONCUR i CORECT (REG VS PLC)</td> <td>0,40 (0,26; 0,63)</td> </tr> <tr> <td>RESOURCE (TAS-102 vs PLC)</td> <td>0,47 (0,39;0,56)</td> </tr> <tr> <td>TAS-102 vs REG</td> <td>0,85 (0,40;1,81)</td> </tr> </tbody> </table> <p>W zakresie bezpieczeństwa dla AE w stopniu 3-5 odnotowano różnice istotne statystycznie:</p> <p>Na niekorzyść regorafenibu dla punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane; RD=0, 22 (95% CI: 0,13;0,31), • zespół ręka stopa RD= 0,16 (95% CI 0,13, 0,19) <p>Na niekorzyść TAS-102 dla punktów końcowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia RD=-0,38 (95% CI: -0,45; -0,31) • Neutropenia RD=-0,13 (95% CI: -0,17, -0,09) 	Badania	HR (95% CI)	Przeżycie całkowite (OS)		Metaanaliza badań CONCUR i CORECT (REG VS PLC)	0,67 (0,49;0,93)	RESOURCE (TAS-102 vs PLC)	0,69 (0,57;0,83)	TAS-102 vs REG	0,97 (0,57;1,66)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)		Metaanaliza badań CONCUR i CORECT (REG VS PLC)	0,40 (0,26; 0,63)	RESOURCE (TAS-102 vs PLC)	0,47 (0,39;0,56)	TAS-102 vs REG	0,85 (0,40;1,81)
Badania	HR (95% CI)																		
Przeżycie całkowite (OS)																			
Metaanaliza badań CONCUR i CORECT (REG VS PLC)	0,67 (0,49;0,93)																		
RESOURCE (TAS-102 vs PLC)	0,69 (0,57;0,83)																		
TAS-102 vs REG	0,97 (0,57;1,66)																		
Przeżycie wolne od progresji (PFS)																			
Metaanaliza badań CONCUR i CORECT (REG VS PLC)	0,40 (0,26; 0,63)																		
RESOURCE (TAS-102 vs PLC)	0,47 (0,39;0,56)																		
TAS-102 vs REG	0,85 (0,40;1,81)																		
Chen 2019	<p>Wyniki*: Przeprowadzone porównanie pośrednie REG vs. TAS – 102 wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami, w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (HR= 0,94 ((95% CI 0,67;1,32)), • PFS (HR= 0,90 ((95% CI 0,59;1,39)) • ORR (HR= 0,86 ((95% CI 0,08, 9,55)) • DCR (HR= 1,09 ((95% CI 0,75, 1,58))) <p>W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic IS pomiędzy interwencjami dla ocenianych punktów końcowych.</p>																		

Badanie	Wyniki
Sonbol 2019	Wyniki: Oceniane interwencje charakteryzują się porównywalną skutecznością w zakresie PFS (HR = 0.93;(95% CI, 0.66–1.32)) i OS (HR,=1.00; (95% CI, 0.72–1.41)).
Su 2020	Wyniki. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie OS (OR=0,97 (95% CI: 0,81;1,17) i PFS (OR=1,01 (95% CI: 0,86;1,18)). W zakresie bezpieczeństwaTAS-102 charakteryzował się IS korzystniejszym profilem w zakresie przerwania leczenia z powodu AE, neutropenii, zespołu ręka-stopa oraz zaburzeń wątroby.

* Przedstawiono wyniki tylko dla porównania TAS-102 vs. REG.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Lonsurf. EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność triflurydyna/typiracyl we wskazaniu rejestracyjnym. Wydłużenie przeżycia całkowitego w związku z zastosowaniem ocenianej terapii w porównaniu z różnymi alternatywami jest klinicznie istotne. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako pozytywna.

Źródło: Assessment report Lonsurf URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonsurf-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 18.08.2020)

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami onkologicznymi:
 - National Comprehensive Cancer Network (**NCCN**), <https://www.nccn.org>
 - European Society for Medical Oncology (**ESMO**), www.esmo.org
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (**PTOK**), www.ptok.pl

Znaleziono i włączono do analizy 3 dokumenty:

1. zalecenia Polskiej Unii Onkologii i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 roku dotyczące leczenia nowotworów układu pokarmowego,
2. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2016 roku (ESMO 2016, ang. European Society of Medical Oncology) dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego,
3. amerykańskie wytyczne NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network) z 2017 roku dot. leczenia raka odbytnicy.

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.08.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego <u>3 i kolejne linie leczenia</u>																								
PTOK 2015 Polska	<p>W trzeciej linii leczenia możliwe jest zastosowanie cetuksymabu, który wydłuża medianę całkowitego czasu przeżycia z 4,8 do 9,5 miesiąca. Wymieniane jest także drugie przeciwciało anti-EGFR - panitumumab. Bezpośrednie porównanie obu przeciwciał anti-EGFR wskazuje na ich podobną skuteczność.</p> <p>Możliwa jest również monoterapią regorafenibem u pacjentów wcześniejszymi metodami. Terapia ta zmniejsza względne ryzyko zgonu o 23%, jednak niesie za sobą ryzyko niepożądanych działań u znacznej części chorych.</p> <p>Komentarz Agencji: wytyczne PUO/PTOK 2015 zostały wydane przed zarejestrowaniem triflurydyny/typiracylu (rejestracja produktu leczniczego Lonsurf nastąpiła w kwietniu 2016 r.)</p>																								
ESMO 2018 Europa	<p>Regorafenib jest rekomendowany u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem, a w przypadku pacjentów z dzikim typem RAS także lekami z grupy anti- EGFR [I, B]. Regorafenib jest lepszy od placebo pod względem wyników OS, jednak należy podkreślić możliwą toksyczność u pacjentów w gorszym stanie zdrowia.</p> <p>Triflurydyna/typiracyl jest rekomendowana u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem, a w przypadku pacjentów z dzikim typem RAS także lekami z grupy anti- EGFR [I, B].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																								
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																								
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																								
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																								
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane																								
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane																								
Jakość dowodów	Definicja																								
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności																								
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami																								
III	Prospektywne badania kohortowe																								
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																								
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																								

Organizacja	Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego 3 i kolejne linie leczenia	
NCCN 2020 USA	Terapia regorafenibem lub leczenie skojarzone triflurydyną/typiracylem są opcjami terapeutycznymi dla pacjentów, którzy przeszli przez wszystkie dostępne schematy leczenia. W linii 4 lub kolejnych można rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych [2A].	
	Kategoria dowodów	Definicja
	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.	

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

Jako potencjalny komparator dla Lonsurfu (triflurydyna/typiracyl) w analizowanym wskazaniu przyjęto regorafenib. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z powyższymi wytycznymi postępowania stosowanie regorafenibu wiąże się ryzykiem występowania działań niepożądanych u znacznej części chorych.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Nie zidentyfikowano leków biopodobnych ani generycznych.

Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Lonsurf oraz technologii alternatywnych

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■■ ^A	■■■■■■ (netto) ■■■■■■ (brutto) ^A
Stivarga (regorafenib) z RSS		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■■ ^B	■■■■■■ (brutto) ^B
Stivarga (regorafenib) bez RSS		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■■ ^B	■■■■■■ (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 cykli leczenia za pomocą produktu leczniczego Lonsurf wynosi: ■■■■■■ zł.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest Stivarga (regorafenib). Zgodnie z ChPL zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku (co razem stanowi 28 dniowy cykl). Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano dawkowanie przedstawione w ChPL Stivagra oraz ceny hurtowe brutto zaproponowane przez wnioskodawcę z AWA nr AOTMiT-OT-4351-1/2015.

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Stivarga zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (160 mg na dobę przez 3 tygodnie + tydzień przerwy) w trakcie 3 cykli terapii zostałyby wykorzystane 3 opakowania po 84 tabletki, w związku z czym, koszt brutto terapii wyniósłby w przypadku uwzględnienia podanego RSS ■■■■■■ zł, oraz ■■■■■■ zł bez RSS.

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

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

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść od 400 do 500 osób.

Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej wg wniosków załączonych do zleceń MZ

Źródła danych	Koszt 3-cykli terapii brutto w populacji docelowej [PLN]			
	Populacja 400 pacjentów		Populacja 500 pacjentów	
	Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)	Stivarga (regorafenib) [z RSS]	Lonsurf (triflurydyna/typiracyl)	Stivarga (regorafenib) [z RSS]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████	██████████

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące u 400 pacjentów wyniesie ██████████ PLN brutto, u 500 pacjentów ██████████ 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, dawki, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Chen 2018	Chen D. i wsp. Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis, <i>Cancer Management and Research</i> 2018;10 2915–2924
Abrahao 2017	Abrahao A. i wsp. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis, <i>Clinical Colorectal Cancer Month</i> 2017
Chen 2019,	Chen J. i wsp. Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials, <i>Med Sci Monit</i> , 2019; 25: 9179-9191
Sonbol 2019	Sonbol M. i wsp. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer, <i>The Oncologist</i> 2019;24:1174–1179
Su 2020.	Su G. i wsp. A meta-analysis comparing regorafenib with TAS-102 for treating refractory metastatic colorectal cancer, <i>Journal of International Medical Research</i> , 48(7) 1–10, 2020

Pozostałe publikacje

ChPL Lonsurf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160425134472/anx_134472_pl.pdf (dostęp 17.08.2020)
ChPL Stivarga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 17.08.2020)
RPA 61/2017	Rekomendacja nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) w ramach programu lekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C20) (nr w BIP 97/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5076-097-2017-zlc
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2018, s.2334-2338
ESMO 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, National Comprehensive Cancer Network 2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [dostęp: 13.08.2020].
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, National Comprehensive Cancer Network 2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [dostęp: 13.08.2020].
PTOK 2015	Krzakowski M. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego, Tom I: 103-206, URL: http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp: 13.08.2020].
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów URL: http://onkologia.org.pl/
Opracowanie Stivarga OT.422.6.2018	OT.422.6.2018 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5419-37-2018-zlc

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania:12.08.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	#18 AND #11	184
#18	#14OR #15 OR #17	278,203
#17	colorectal cancer	245,004
#14	colon cancer	140,720
#13	colon cancer[MeSH Terms]	74,763
#11	Search: #5 OR #6 OR #10	769
#10	#7 OR #8 OR #9	251
#9	TAS102	248
#8	TAS-102	246
#7	TAS 102[Supplementary Concept]	139
#6	Lonsurf	723
#5	#4 AND #3	255
#4	tipiracil	263
#3	#1 OR #2	713
#2	Search: trifluridine	713
#1	Trifluridine[MeSH Terms]	550