



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 78/2013 z dnia 27 maja 2013

w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl),
EAN: 8718481140406 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu
z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.

Uzasadnienie

Teysuno jest nowym, doustnym produktem leczniczym produkowanym w Japonii i zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (prekursor 5-fluorouracylu (5-FU) o silnym działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit). Lek ma podobną skuteczność jak obecnie powszechnie stosowane: fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego nowego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do podobnych mu, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka. Zdaniem Rady Przejrzystości obecnie przedwczesna jest refundacja tego leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń następujących dawek i opakowań:

- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur + gimeracyl + oteracyl, kaps. twarde, 15 + 4,35 + 11, 8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406;
- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur + gimeracyl + oteracyl, kaps. twarde, 15 + 4,35 + 11, 8mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur + gimeracyl + oteracyl, kaps. twarde, 20 + 5,8 + 15, 8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur + gimeracyl + oteracyl, kaps. twarde, 20 + 5,8 + 15, 8mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468



Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur + gimeracyl + oteracyl, kaps. twarde, 15 + 4,35 + 11, 8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406.

Problem zdrowotny

Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych – na świecie notuje się blisko milion zachorowań rocznie i ok. 800 000 zgonów z jego powodu (druga, po raku płuca, przyczyna zgonu z powodu nowotworów na świecie). Polska należy do krajów o największej zapadalności na raka żołądka w Europie, mimo że, tak jak w większości krajów rozwiniętych, zapadalność od ponad 40 lat maleje. Obecnie w Polsce rak żołądka zajmuje pod względem częstości występowania 6. miejsce wśród nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11. u kobiet. Występuje prawie 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (zapadalność odpowiednio 12,3 i 4,4/100 000; dane z 2009 r.). Większość zachorowań występuje po 50. r.ż., wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2012 rozpoznano 3 601 przypadków raka żołądka. Rozpoznanie dotyczą kodu ICD-10 C16.X (rozpoznanie główne lub współistniejące) w ramach produktów kontraktowych chemioterapii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Teysuno jest doustnym produktem leczniczym pochodnym fluoropirymidyny o działaniu przeciwnowotworowym. Produkt złożony, zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (substancja po wchłonięciu metabolizowana do 5-fluorouracylu (5-FU) o działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit). Proporcje substancji czynnych tegafuru, gimeracylu i oteracylu dobrano w stosunku molarnym 1:0,4:1, aby zapewnić optymalną ekspozycję na 5-FU i działanie przeciwnowotworowe i jednocześnie ograniczyć działania toksyczne 5-FU.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla leczenia Teysuno + cisplatyna były schematy stosowane w ramach chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, które mogłyby być zastąpione przez wnioskowaną technologię, tj. fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatiną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatiną.

Z opinii eksperta klinicznego oraz informacji z wytycznych klinicznych wynika, iż we wnioskowanym wskazaniu stosowane są również: monoterapia fluorouracylem (FU), monoterapia kapecytabiną oraz schematy zawierające epirubicynę, oksaliplatinę i kapecytabinę (EOX, ang. epirubicin, oxaliplatin, xeloda), epirubicynę, cisplatinę i kapecytabinę (ECX, ang. epirubicin, cisplatin, xeloda) i epirubicynę, cisplatinę i fluorouracyl (ECF, ang. epirubicin, cisplatin, fluorouracil). W świetle tych informacji można uznać dobór komparatorów za prawidłowy, jednakże należałoby rozważyć uwzględnienie pozostałych opcji terapeutycznych jako komparatorów.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania RCT o umiarkowanej jakości - FLAGS wykazano, że terapia schematem Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną jest tak samo skuteczna jak terapia fluorouracylem + cisplatiną.

Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek powodu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,92; 95%CI: 0,80; 1,05), redukcji ryzyka progresji choroby (HR=0,99; 95%CI: 0,86; 1,14) oraz w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie (OR=0,87; 95%CI: 0,65; 1,18). Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka niepowodzenia terapii o 13% w grupie Teysuno + cisplatyna (CIS) w porównaniu do terapii FU + CIS (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99) oraz podobny czas trwania odpowiedzi na leczenie w analizowanych grupach, który wyniósł 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących schemat Teysuno + CIS w porównaniu do 5,8 w grupie FU + CIS (HR=0,77; 95%CI: 0,57; 1,03).

Skuteczność praktyczna

Na podstawie badania obserwacyjnego o umiarkowanej jakości – Mi Seol 2009 wykazano, że terapia Teysuno w skojarzeniu z CIS jest tak samo skuteczna jak terapia kapecytabiną i CIS w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do: mediany przeżycia całkowitego ($p=0,343$), szansy zgonu po 12 i po 24 miesiącach obserwacji (odpowiednio $OR=0,73$; 95%CI: 0,26; 2,04; $OR=0,80$; 95%CI: 0,12; 5,17), szansy zgonu w czasie trwania całego badania ($OR=1,15$; 95%CI: 0,33; 4,02), czasu do progresji choroby ($p=0,64$), szansy wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie ($OR=0,56$; 95%CI: 0,22; 1,43). Jednak wyniki te odnoszą się do populacji azjatyckiej (badanie prowadzone w Korei Południowej), co może utrudniać ich przełożenie na potencjalną skuteczność w populacji europejskiej.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego Teysuno i cisplatyną, w stosunku do terapii FU i CIS oraz zbliżony profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego z zastosowaniem Teysuno i CIS w porównaniu do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z CIS. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wymienione w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy (≥ 3 . stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) obejmowały: anemię (FLAGS – 20,7%, Mi Seol 2009 – 12,5%), neutropenię (FLAGS – 32,3%), leukopenię (FLAGS 2009 – 13,7%), anoreksję (Mi Seol 2009 – 12,5%) i zmęczenie (FLAGS – 12,3%). Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona przez analityka Agencji wykazała, iż najczęstszym działaniem niepożądanym były neutropenia.

Według ChPL Teysuno, ciężkie działania niepożądane (≥ 3 . stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) raportowane w badaniach klinicznych obejmowały: neutropenię, niedokrwistość i uczucie zmęczenia. Z danych zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, iż główne działania niepożądane obejmowały leukopenię, jadłowstręt i nudności lub wymioty.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności ocenianych terapii. Schemat oparty na produkcie Teysuno + cisplatyna porównano do schematów: fluorouracyl + cisplatyna (FU + CIS) oraz kapecytabina + cisplatyna (KAP + CIS).

Zastosowanie schematu Teysuno + cisplatyna wiąże się z mniejszym kosztem:

- względem schematu (FU + CIS) odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej: o 2 779 i 2 782 PLN w scenariuszu podstawowym i o 2 552 i 2 554 PLN w scenariuszu rozszerzonym,
- względem schematu kapecytabina (2 000 mg przez 14 dni) + cisplatyna (KAP2000 + CIS): o 395 PLN w scenariuszu podstawowym i o 1 443 PLN w scenariuszu rozszerzonym zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej,
- względem schematu kapecytabina (1 250 mg przez 21 dni) + cisplatyna (KAP1250 + CIS): o 193 PLN w scenariuszu podstawowym i o 658 PLN w scenariuszu rozszerzonym zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z mniejszym kosztem niż stosowanie schematów alternatywnych, przy czym wyższy koszt tych drugich wynika głównie z wysokich kosztów podawania leków (szczególnie w przypadku schematu fluorouracyl + cisplatyna). Natomiast koszt wnioskowanego leku przewyższa koszty nabycia komparatorów.

Największy wpływ na koszty całkowite terapii ma długość okresu leczenia pacjentów, co jest związane z liczbą podanych dawek leku. W analizie wrażliwości rozważano wpływ na koszty terapii odsetka pacjentów, u których będzie zastosowane leczenie neutropenii. Stwierdzono niewielki wpływ takiej zmiany na całkowity koszt terapii, tj. zwiększenie kosztów o 2-3%.

W przypadku scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Teysuno (gdy $CER_{TEYSUNO}=CER_{KOMPparator}$) wynosi z perspektywy płatnika: 2 395,70 zł (vs FU + CIS), 1 896,94 zł

(vs KAP2000 + CIS), 1 785,92 zł (vs KAP1250 + CIS) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt.

W przypadku scenariusza podstawowego rozszerzonego, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Teysuno (gdy $CER_{TEYSUNO} = CER_{KOMPARATOR}$) wynosi z perspektywy płatnika: 2 196,66 zł (vs FU + CIS), 2 034,12 zł (vs KAP2000 + CIS), 1 918,99 zł (vs KAP1250 + CIS) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt.

Jedynym zastrzeżeniem, jakie można sformułować pod adresem analizy, jest brak podjęcia próby oszacowania efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość. Wnioskodawca nie uzasadnił powodów odstąpienia od przeprowadzenia takiego oszacowania i ograniczenia się tylko do oszacowania wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (założono brak różnic w skuteczności ocenianych terapii, w ślad za wynikami analizy klinicznej). Jednakże odmienny profil bezpieczeństwa oraz różne drogi podawania porównywanych interwencji mogłyby mieć wpływ na jakość życia leczonych pacjentów, stąd można by rozważyć w niniejszej analizie przeprowadzenie analizy użyteczności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Populację docelową stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka. W analizie populację docelową obliczono, wykorzystując dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów, a następnie ekstrapolowano na kolejne lata, wykorzystując logarytmiczną funkcję trendu. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizę przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

W analizie założono, że terapia produktem leczniczym Teysuno będzie refundowana w ramach nowoutworzonej odrębnej grupy limitowej, z limitem na cenie preparatu Teysuno. Wg autorów analizy, za utworzeniem odrębnej grupy limitowej przemawia fakt, że postać farmaceutyczna leku oraz jego skład w istotny sposób wpływają na dodatkowy efekt zdrowotny – zwiększone bezpieczeństwo leczenia w porównaniu z fluorouracylem.

W wariantcie podstawowym (średnią liczbę cykli przypadającą na pacjenta (4,5 w schemacie z Teysuno i 6 w schematach z kapecytabiną) oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych), w przypadku wprowadzenia refundacji leku Teysuno i przejęciu udziałów schematów dwulekowych (KAP + CIS), oszczędności w budżecie NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów wyniosą w 2015 roku ok. 71 tys. zł (w wariantach skrajnych 89 tys. zł i 53 tys. zł), natomiast przy przejęciu udziałów wszystkich schematów z kapecytabiną (kapecytabina + cisplatyna, kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna, epirubicyna + kapecytabina + oksaliplatyna), oszczędności wyniosą w 2015 roku ok. 384 tys. zł (w wariantach skrajnych 480 tys. zł i 288 tys. zł).

W wariantcie rozszerzonym (średnia liczba cykli przypadającą na pacjenta odpowiada liczbie cykli określonej Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda (kapecytabina), tj. 8 cyklom (6 miesięcy leczenia), co jest równorzędne 6 cyklom w schemacie z Teysuno), w przypadku wprowadzenia refundacji leku Teysuno i przejęciu udziałów schematów dwulekowych, oszczędności w budżecie NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów wyniosą w 2015 roku ok. 260 tys. zł. (w wariantach skrajnych 325 tys. zł i 195 tys. zł), natomiast przy przejęciu udziałów wszystkich schematów z kapecytabiną, oszczędności wyniosą w 2015 roku ok. 678 tys. zł. (wariantach skrajnych ok. 847 tys. zł i 508 tys. zł.).

Generowane oszczędności wynikają z obniżenia kosztów podania leków (sc. podstawowy) oraz obniżenia kosztów nabycia i podania leków (sc. rozszerzony).

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy wg autorów oraz analityka Agencji wiążą się z oszacowaniem docelowej liczby pacjentów, którzy będą stosować preparat Teysuno po

wprowadzeniu refundacji, stąd autorzy rozważyli dwa scenariusze skrajne, w których docelowy udział Teysuno jest równy 15 i 25% rynku kapecytabiny.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W przypadku większości odnalezionych wytycznych klinicznych nie zawarto rekomendacji odnośnie zastosowania wnioskowanego leku w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. W wytycznych PUO/PTOK 2011 zawarto jedynie informację, iż chemioterapia uzupełniająca może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, jednak samodzielnej chemioterapii pooperacyjnej, bez leczenia przedoperacyjnego, nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie. Ponadto, doświadczenie japońskie z lekiem Teysuno wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii, nie ma to jednak przeniesienia na populację nieazjatycką.

W biuletynie Prescrire z roku 2013 odnaleziono informację, iż lek Teysuno nie wykazuje korzystniejszego stosunku efektów zdrowotnych do ponoszonego ryzyka w porównaniu do kapecytabiny. Autorzy sugerują pozostanie przy terapii kapecytabiną. Lek opatrzono adnotacją „nic nowego”.

Brak rekomendacji wynika prawdopodobnie z faktu, iż Teysuno jest stosunkowo nowym lekiem, o nieugruntowanej pozycji w onkologii.

Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe dotyczące zastosowania Teysuno w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Pierwsza, wydana przez SMC w 2012 jest pozytywna i zaleca finansowanie wnioskowanego leku w zaawansowanym raku żołądka, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia schematem zawierającym antracyklinę, fluorouracyl i związki platyny. Druga z odnalezionych rekomendacji, wydana przez HAS w 2012 jest negatywna, uzasadniono ją brakiem korzyści klinicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[Redacted text]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4352-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków: Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8 mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406; Teysuno 15mg/4,35mg/11,8 mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8 mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420; Teysuno 20mg/5,8mg/15,8 mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8 mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444; Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8 mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468; we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych, maj 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy