



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Lonsuf (triflurydyna + typiracyl)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku  
i żołądka (ICD-10: C15-C16)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.4.2023

Data ukończenia: 24 maja 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Servier Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Servier Polska Sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Servier Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	21
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	21
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	25
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	25
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	25

4.3.	Komentarz Agencji .....	26
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>27</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	27
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	27
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	28
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	34
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	34
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	34
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	35
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	38
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	38
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	40
5.4.	Komentarz Agencji .....	40
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>41</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	41
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	44
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	45
6.4.	Komentarz Agencji .....	45
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>49</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>51</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>55</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>58</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>59</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>61</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.02.2023 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2331.2022.15.PTO  
PLR.4500.2332.2022.14.PTO  
PLR.4500.2333.2022.15.PTO  
PLR.4500.2334.2022.14.PTO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649;
    - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618;
    - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625;
    - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632;
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) x 20 tabletki powlekane, 2 120,98 zł
  - Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) x 60 tabletki powlekane, 6 362,93 zł
  - Lonsurf (20 mg + 8,19 mg) x 20 tabletki powlekane, 2 827,97 zł
  - Lonsurf (20 mg + 8,19 mg) x 60 tabletki powlekane, 8 483,90 zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Francja

---

---

Wnioskodawca  
Servier Polska Sp. z o.o.  
01-066 Warszawa  
ul. Burakowska 14

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.02.2023 r., znak PLR.4500.2331.2022.15.PTO, PLR.4500.2332.2022.14.PTO, PLR.4500.2333.2022.15.PTO, PLR.4500.2334.2022.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 23.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649;
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618;
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625;
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632;

Jeśli dotyczy: Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.04.2023 r., znak OT.423.1.4.2023.4.IT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.05.2023 r. pismem z dnia 08.05.2023 r. Agencja wezwała ponownie wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień, bowiem analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem dnia 09.05.2023 r., znak OT.423.1.4.2023.18.IT. Odpowiedź została przekazana Agencji w dniu 15.05.2023 r. pismem z dnia 15.05.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza kliniczna. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.4.2023.4.IT. [REDACTED]. Warszawa 2023.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649;</li> <li>• Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618;</li> <li>• Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625;</li> <li>• Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632;</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01BC59
<b>Substancja czynna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trifluridine;</li> <li>• Tipiracil hydrochloride;</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodoru.</p> <p>W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU).</p> <p>Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodoru przeciwko komórkom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan lub rak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod (III linia leczenia)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek <math>\geq</math> 18 roku życia;</li> <li>2. histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka (trastuzumab a bo ramucyrumab albo triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ramucyrumab albo triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem);</li> <li>3. nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHB) – dotyczy leczenia trastuzumabem;</li> <li>4. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;</li> <li>5. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych – dotyczy leczenia triflurydyną w skojarzeniu z typiracylem;</li> <li>6. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>7. niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu przerzutowego raka żołądka – dotyczy leczenia trastuzumabem;</li> <li>8. udokumentowana obiektywna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną – dotyczy leczenia ramucyrumabem;</li> <li>9. wartość LVEF co najmniej 50% - dotyczy leczenia trastuzumabem;</li> <li>10. wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;</li> <li>11. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpiecznie rozpoczęcie terapii;</li> </ol>

	<p>12. brak przeciwwskazań do zastosowania trastuzumabu lub ramucyrumabu lub triflurydyny w skojarzeniu z typiracylem i ewentualnej chemioterapii stosowanej w skojarzeniu;</p> <p>13. nieobecność klinicznie objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia trastuzumabem;</p> <p>14. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;</p> <p>15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>16. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m<sup>2</sup> 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.</p> <p>Dawkę oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.</p>

Źródło: ChPL Lonsurf, Uzgodniony Program Lekowy

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	25/04/2016 EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lonsurf jest wskazany w monoterapii 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.</li> <li>Lonsurf jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Lonsurf

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2017 z dnia 16 października 2017 r.</b>	Rada przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl” w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20), gdyż zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający.
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2017 z dnia 16 października 2017 r.</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2017 z dnia 16 października 2017 r.</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2017 z dnia 16 października 2017 r.</b>	
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 r.</b>	Prezes agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632;

	W ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 – C 20)
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r.</b>	Rada przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2020 z dnia 1 września 2020 r.</b>	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, ośrodków 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 C20) w V linii leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	60 tabl., 20 mg + 8,19 mg: 8 483,90 zł 20 tabl., 15 mg + 6,14 mg: 2 120,98 zł 60 tabl., 15 mg + 6,14 mg: 6 362,93 zł 20 tabl., 20 mg + 8,19 mg: 2 827,97 zł
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1196.0, Trifluridyna, typiracyl
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[Redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane jest stosowanie produktu Lonsurf w populacji pacjentów stosujących uprzednio dwie linie leczenia. schematach leczenia (tj. w 3. linii leczenia). Zapisy ChPL dopuszczają stosowanie produktu Lonsurf w 3. i dalszych liniach leczenia.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Lonsurf do istniejącej grupy limitowej: 1196.0, Trifluridyna, typiracyl.

##### Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

##### Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

Lonsurf jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Zaproponowane przez wnioskodawcę ceny zgodne są z cenami z aktualnego obwieszczenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10 C16 Nowotwór złośliwy żołądka

Nowotwór może rozwinąć się w każdej z części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę.

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (*adenocarcinoma*). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Źródło: Szczeklik 2021

### Epidemiologia

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 r. liczba zachorowań wyniosła ogółem ok. 4,5 tys. osób, w tym 2,9 tys. mężczyzn i 1,6 tys. kobiet.

Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Łącznie w 2020 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło blisko 5 tys. pacjentów.

Źródło: KRN 2020

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane na podstawie KRN

Tabela 5. Zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce według Krajowego Rejestru Nowotworów

Wg rozpoznania ICD-10		Liczba zachorowań		
		2018	2019	2020
C16: Rak żołądka	Mężczyźni	3 246	3 230	2 856
	Kobiety	1 860	1 870	1 649
	Ogółem	5 106	5 100	4 505

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji KRN

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

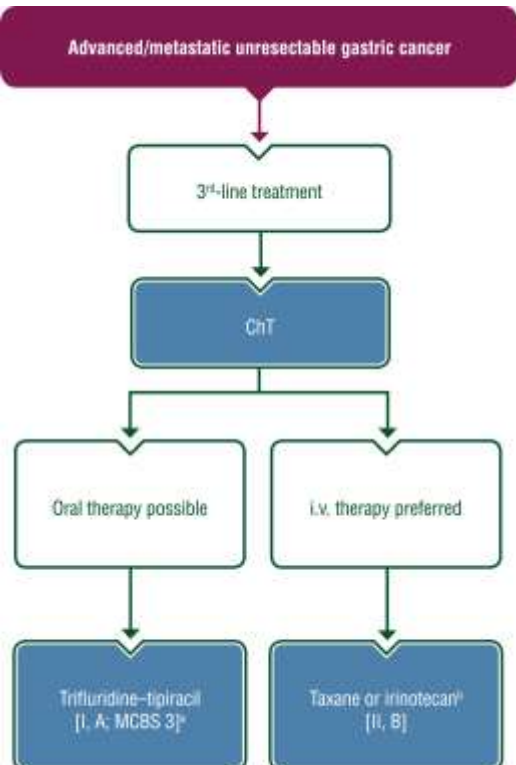
#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip, <https://www.tripdatabase.com/>;
- ESMO, <https://www.esmo.org/>;
- NCCN, <https://www.nccn.org/>;
- PTOK, <https://ptok.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 11.05.2023. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 25.04.2016. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

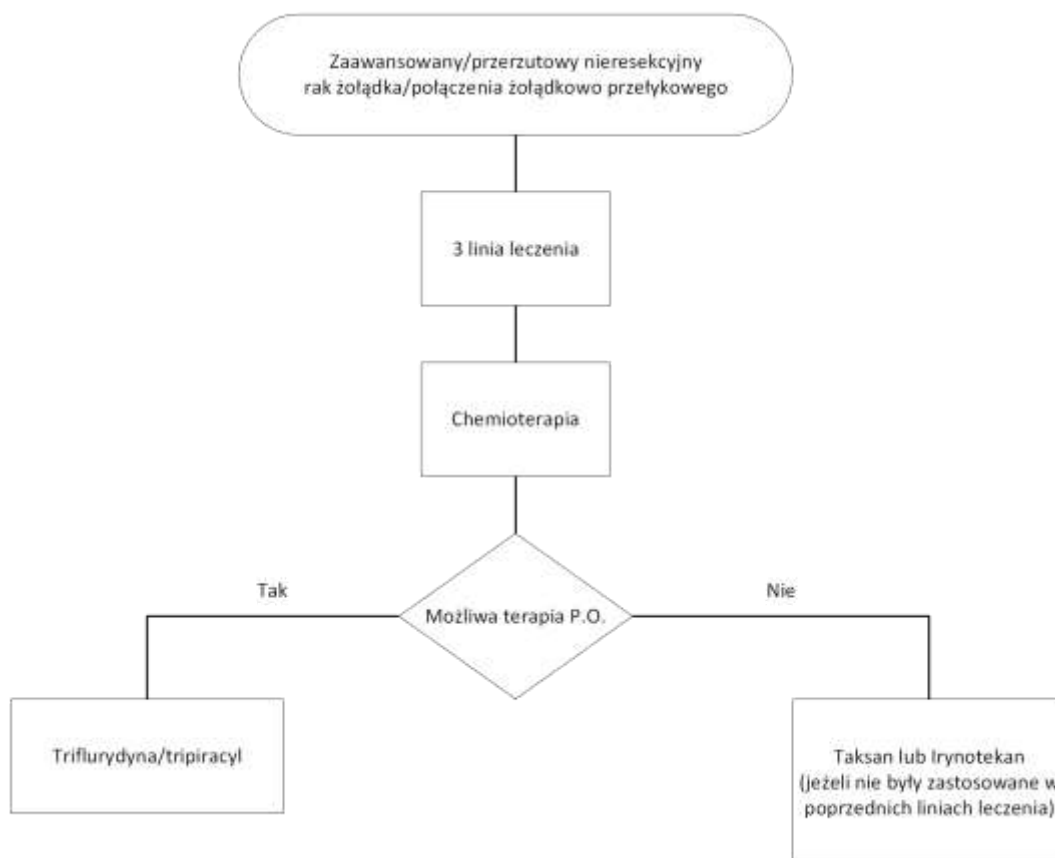
Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2022, (Europa)	<p><b>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka</b> W leczeniu trzeciej linii rekomendowana jest terapia z wykorzystaniem triflurydyny i typiracylu. Alternatywę w chemorefrakcyjnym raku żołądka stanowią taksany oraz irynotekan.</p>  <p><b>Rysunek 1. Algorytm leczenia trzeciej linii zaawansowanego/przerzutowego nieresekcyjnego raka żołądka (ESMO 2022)</b></p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</i>  I - Dane naukowe z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania dotyczącego dobra jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności;  II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością;  III - Prospektywne badania kohortowe;  IV – Retrospektywne badania kohortowe;</p>

	<p>A – Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</p>
<b>NCCN 2023 (USA)</b>	<p><b>Leczenie nieresekcyjnego rak żołądka miejscowo zaawansowanego, miejscowo nawrotowego lub przerzutowego</b></p> <p>Terapia II i kolejnej linii leczenia – preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ramucyrumab i paklitaksel (kategoria 1),</li> <li>• famtrastuzumab deruxtecannxi w leczeniu gruczolakoraka HER2-dodat-niego z nadekspresją,</li> <li>• docetaksel (kategoria 1),</li> <li>• paklitaksel (kategoria 1),</li> <li>• irynotekan (kategoria 1),</li> <li>• fluorouracyl i irynotekan.</li> </ul> <p><u>Terapia III linii:</u></p> <p>Triflurydyna i tipiracyl są zalecane jako preferowana opcja leczenia dla pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem żołądka w trzeciej lub kolejnej linii leczenia (kategoria 1).</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>Kategoria 1 – W oparciu o dowody wysokiej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 2 – W oparciu o dowody niższej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p>
<b>DGHO 2022 (Niemcy)</b>	<p><b>Leczenie zaawansowanego raka żołądka</b></p> <p>W leczeniu trzeciej linii chorych z zaawansowanym rakiem żołądka rekomendowana jest terapia z wykorzystaniem triflurydyny i tipiracylu (jeżeli terapia doustna jest możliwa). Alternatywnie, jeśli preferowana jest terapia i.v., można podać irynotekan lub taksan, o ile nie był już stosowany w poprzedniej linii leczenia.</p> <pre> graph TD     A[Advanced Gastric Cancer] --&gt; B[3rd-line therapy]     B --&gt; C[Chemotherapy]     B --&gt; D[Personalized precision oncology therapy from molecular tumor board consultation with recommendation according to ESCAT levels I or II]     C --&gt; E[Oral therapy possible]     C --&gt; F[i.v. therapy preferred]     E --&gt; G[Trifluridine-Tipiracil]     F --&gt; H[Taxane or Irinotecan]   </pre> <p><b>Rysunek 2. Algorytm leczenia trzeciej linii zaawansowanego raka żołądka (DGHO 2022)</b></p> <p><i>Nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<b>SEOM 2020 (Hiszpania)</b>	<p><b>Leczenie raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego</b></p> <p><u>Leczenie drugiej i trzeciej linii</u></p> <p>Korzyści z drugiej linii chemioterapii (Paclitaxel, Docetaxel lub Irinotekan) została szeroko wykazane w zakresie przeżycia i jakości życia (E: wysokie; R: silna). W randomizowanym badaniu o akronimie RAINBOW wykazano połączenie Paclitakselu i Ramucirumabu jako preferowany schemat (E: wysokie; R: silna). W trzeciej linii małe badania kliniczne II fazy wskazują na jej skuteczność u chorych z dobrym stanem sprawności (E: umiarkowana; R: słaba). Wyniki ostatniego randomizowanego badania III fazy TAGS RCT potwierdziły korzyść z zastosowania trzeciej linii CT z triflurydyną/tipiracylem, w zakresie przeżycia i czasu do pogorszenia ECOG/PS (E: wysoka, R: silna).</p>

Wytyczne NCCN, ESMO, DGHO i SEOM wskazują terapię z wykorzystaniem triflurydyny i typiracyli jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciej linii raka żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego.

Jako alternatywne opcje terapeutyczne wskazywane są taksany oraz irynotekan (ESMO, DGHO, SEOM, NCCN).



Rysunek 3. Schemat leczenia trzeciej linii zaawansowanego/przerzutowego nieresekcyjnego raka żołądka/połączenia przełykowo żołądkowego

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do ośmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną opinię, której nie uwzględniono w niniejszej analizie z uwagi na brak dopuszczenia do wykorzystania.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2023.29), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Aktualnie w ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) refundowane są:

- W leczeniu raka żołądka:
  - ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem (w II linii leczenia)

W ramach katalogu chemioterapii:

- ICD-10 C16
  - capecitabinum
  - carboplatinum
  - cisplatinum
  - cyklofosfamidum



- dacarbazinum
- docetaxelum
- doxorubicinum
- epirubicinum
- etoposidum
- fluorouracilum
- ifosfamidum
- irinotecanum
- lanreotidum
- octreotidum
- oxaliplatinum
- paclitaxelum (w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia)
- vincristinum
- vinorelbinum
- temozolomidum (w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii)

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa	„Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (triflurydyna/typiracyl), będzie standardowa terapia, jednak brak jest podstaw do przyjęcia, że skuteczność istotnie różni się od ramienia kontrolnego z TAGS.”	Wybór komparatora niezasadny.

Wnioskodawca za technologię alternatywną dla wnioskowanej interwencji jest terapia standardowa BSC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi ESMO zalecanym postępowaniem w leczeniu linii raka żołądka jest zastosowanie chemioterapii: doustnie triflurydyna/typiracyl (wnioskowana interwencja) albo dożylnie taksan lub irynotekan, jeżeli są preferowane i nie były wcześniej stosowane. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. w omawianym wskazaniu mogłyby być zastosowane m.in.: docetaksel oraz irynotekan. Wnioskodawca w swoim uzasadnieniu powołuje się na kryteria kwalifikacji do programu, w świetle których wymagane jest wcześniejsza nieskuteczność dwóch schematów leczenia zaawansowanej choroby, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod. Zdaniem analityków przytoczony zapis nie wyklucza możliwości zastosowania jednego z proponowanych przez wytyczne ESMO schematów w całości wnioskowanej populacji, w związku z czym powinny zostać uznane za technologię alternatywną dla wnioskowanej, w tej części populacji, u której chemioterapia może być zastosowana.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni dwoma standardowymi schematami leczenia choroby zaawansowanej (tj. leczenie w 3L).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak
Interwencja	triflurydyna/typiracyl (Lonsurf)	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak
Komparatory	Terapia standardowa	Inne komparatory	Brak
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS),</li> <li>• pogorszenie stanu sprawności wg skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny (ang. adverse events of any cause),</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE),</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>• badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prace przeglądowe i poglądowe,</li> <li>• opisy przypadków,</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji</li> </ul>	Brak
Inne kryteria	Stan publikacji <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul> Publ kacje w języku angielskim i polskim.	Stan publikacji <ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji</li> <li>• doniesienia konferencyjne</li> </ul> Publ kacje w innych językach niż angielski i polski	Brak

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (poprzez PubMed),
- Embase,
- Cochrane Library.

Jako datę wyszukiwania podano 25.10.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (data wyszukiwania: 10.05.2023 r.).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie pierwotne z randomizacją o akronimie TAGS w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu (T/T) w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka. Badanie obejmowało populację szerszą niż wnioskowana; włączano pacjentów, którzy otrzymywali dwa lub więcej schematów terapii zaawansowanej choroby. Populacja trzeciej linii stanowiła 190 z 507 pacjentów (126 w grupie triflurydyny/typiracylu oraz 64 w grupie placebo).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TAGS <i>Shitara 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> <b>Taiho Oncology, Inc.</b>	<u>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo</u> <u>Liczba ośrodków:</u> 110 ośrodków w 17 krajach (Europa, w tym Polska, Ameryka Płn., Azja) <u>Okres obserwacji:</u> ITT: mediana 10,7 mies. (IQR: 7,4; 15,4) <u>Interwencje:</u> T/T (35 mg/m <sup>2</sup> 2x dziennie) + BSC w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia PLC (2x dziennie) + BSC w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat (<math>\geq</math> 20 w Japonii),</li> <li>potwierdzony histologicznie nieresekcyjny gruczolakorak żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego, zgodnie z klasyfikacją wg American Joint Committee on Cancer (AJCC) (wydanie 7),</li> <li>terapia dwoma lub więcej standardowymi schematami terapii zaawansowanej choroby,</li> <li>progresja choroby w ciągu 3 mies. od momentu przyjęcia ostatniej dawki ostatnio stosowanej terapii lub brak tolerancji na poprzednio stosowane leczenie,</li> <li>wcześniejsza terapia fluoropirymidyną, związkami platyny oraz taksanem lub irynotekanem lub obydwoma,</li> <li>wcześniejsza terapia anty-HER2 (jeśli była dostępna) wśród pacjentów z guzem HER2 dodatnim,</li> <li>terapia dwiema lub więcej liniami chemioterapii u pacjentów z nawrotem choroby,</li> <li>leczenie adiuwantowe uznawano za jeden wcześniejszy schemat w przypadku zaawansowanej choroby u pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię adiuwantową lub chemioradioterapię, i u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii adiuwantowej oraz u pacjentów, którzy otrzymali przedoperacyjną i pooperacyjną</li> <li>chemioterapię adiuwantową i u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS),</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>tolerancja na leczenie.</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR),</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR),</li> <li>czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group),</li> <li>jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life, HRQoL).</li> </ul>

		<p>adiuwantowej, leczenie adiuwantowe uznawano za jeden wcześniejszy schemat tyko wtedy, gdy ten sam schemat był podawany zarówno przed, jak i pooperacyjnie,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG),</li> <li>parametry laboratoryjne: ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, PLT <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, Hb <math>\geq 9,0</math> g/dL, AST i ALT <math>\leq 3,0 \times</math> górnej granicy normy, całkowita bilirubina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> ULN, kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5</math> mg/dl,</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa T/T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 337</li> <li>3 Linia: 126</li> </ul> <p>Grupa PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 170</li> <li>3 Linia: 64</li> </ul>	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania TAGS przeprowadzono zgodnie z Cochrane Handbook. Zgodnie z oceną wnioskodawcy badanie TAGS charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
TAGS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Pewnym ograniczeniem dostępnych danych jest występowanie odstępstw, odnotowanych w trakcie trwania badania TAGS, w zakresie przyjmowanego schematu terapii. Ogółem u 60 (17,8%) pacjentów w grupie triflurydyny/typiracylu i 14 (8,2%) pacjentów w grupie placebo zgłoszono odchylenia od protokołu badania. Odnotowano, że 39 pacjentów (11,6%) w grupie leczonej T/T i 4 pacjentów (2,4%) w grupie PLC otrzymało niewłaściwe leczenie lub niewłaściwą dawkę leku. Jak wskazano w raporcie EMA, „niewłaściwe leczenie” nie oznaczało, że pacjent otrzymał T/T zamiast PLC lub odwrotnie. U 31 spośród 43 pacjentów, dawka badanego leku nie została utrzymana, mimo że bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) przed podaniem leku wynosiła  $< 1,5 \times 10^9/l$ . Sześciu pacjentów przyjęło niewłaściwą dawkę leku (jeden chory 4 razy). U 4 pacjentów błędnie zarejestrowano wzrost lub masę ciała, co prowadziło do nieprawidłowego obliczenia powierzchni ciała chorego. U 2 pacjentów podano niewłaściwy zestaw, a u 2 pacjentów zestawy nie zostały zwrócone (EMA 2019).”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki analiz przeżycia przedstawione w publikacji Taberero 2021 dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji badania TAGS 3L wydają się nie spełniać założenia proporcjonalnego hazardu. Nie dostępne były dodatkowe informacje pozwalające zweryfikować założenie.
- Istnieje ryzyko, że wyniki w zakresie jakości życia (wpływ AE związanych z leczeniem na jakość życia) są niedoszacowane. Wynika to z metodyki zbierania danych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-30. Dane kwestionariuszowe zbierane były w 1. Dniu 28-dniowego cyklu. Z kolei badany jest podawany był w dniach 1-5 oraz 8-12.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano wyłącznie dowody na skuteczność ocenianej interwencji względem placebo. Protokół badania TAGS na którym oparto Analizy Wnioskodawcy bezpośrednio wykluczał możliwość podaży aktywnego leczenia w ramieniu placebo.
- Wyniki dla subpopulacji badania TAGS leczonej uprzednio dwoma schematami leczenia pochodzą z niezaplanowanej, eksploracyjnej analizy, którą przeprowadzono wyłącznie dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, czasu do pogorszenia sprawności według ECOG oraz bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono analizy dla odpowiedzi na leczenie i jakości życia.
- W ramach analizy post hoc wyników badania TAGS oceniano wpływ poprzednich terapii (ramucyrumabu – aktualnie refundowanego w Polsce w ramach PL B.58; paklitakselu oraz ich skojarzenia) na skuteczność i bezpieczeństwo terapii T/T. Z całej populacji badania (ITT): 33% otrzymało wcześniej RAM (samodzielnie / w połączeniu); 30% RAM + PAC; 27% PAC, ale bez RAM; a 40% nie otrzymało ani PAC, ani RAM. W subpopulacji otrzymującej uprzednio RAM:
  - mediana OS wyniosła 5,0 miesiąca w grupie T/T oraz 3,8 w grupie PLC (HR=0,76; 95%CI: 0,53; 1,08);
  - mediana PFS wyniosła 1,9 miesiąca w grupie T/T oraz 1,7 w grupie PLC (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77).

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

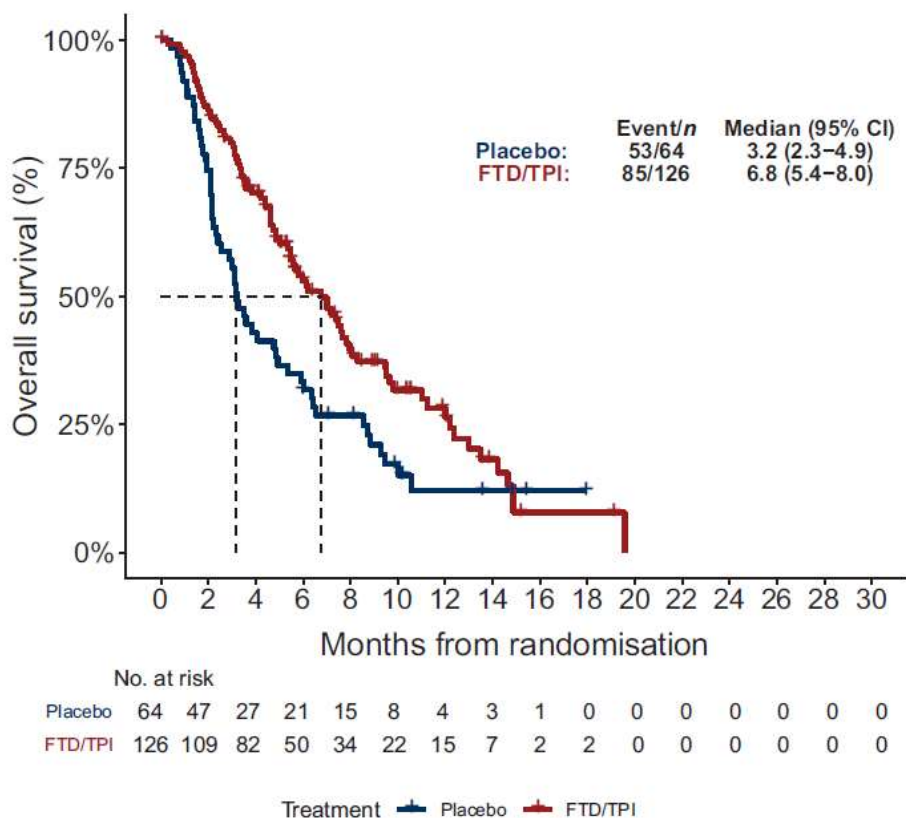
Przedstawiono wyniki dla subpopulacji 3L, tj. pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio dwie wcześniejsze linie leczenia. Wyniki populacji ogólnej badania przedstawiono w rozdziale 4.3. AKL wnioskodawcy.

##### Przeżycie całkowite

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97) w zakresie przeżycia całkowitego- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 6,8 miesiąca (95%CI: 5,4; 8,0) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,2 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,9) w grupie placebo.

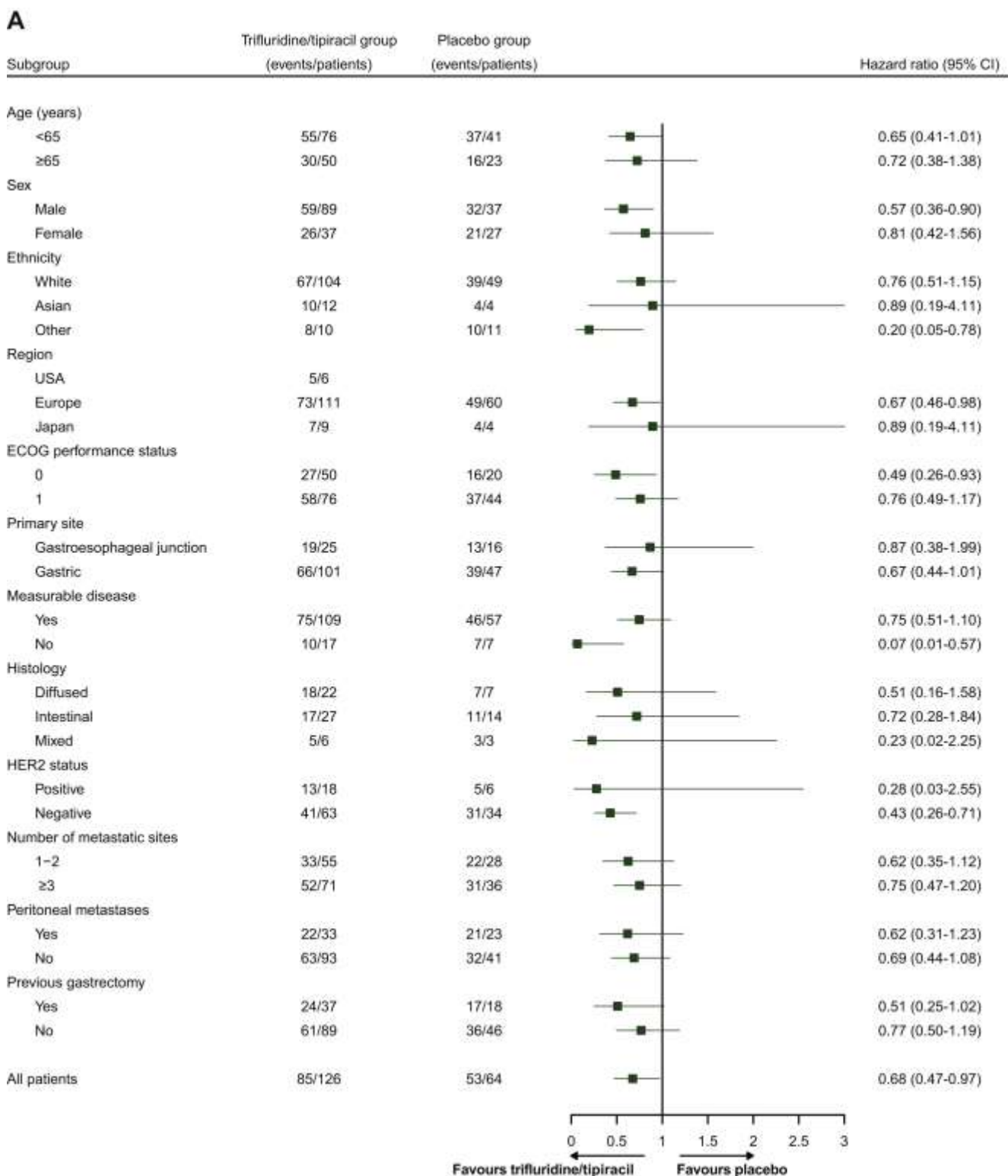
Tabela 11. Przeżycie całkowite w subpopulacji 3L (badanie TAGS, *Taberbero 2021*)

Punkt końcowy	n/N (%)		mediana (95%CI)		HR (95% CI)
	T/T	PLC	T/T	PLC	
OS	85/126 (67,5)	53/64 (82,8)	6,8 (5,4; 8,0)	3,2 (2,3; 4,9)	<b>0,68 (0,47; 0,97)</b>



**Rysunek 4. Przeżycie całkowite w subpopulacji 3L (badanie TAGS, Taberbero 2021)**

Trend wpływu terapii T/T na przeżycie całkowite został zachowany w każdej analizowanej subpopulacji w obrębie 3 linii leczenia. Wyniki HR dla przeżycia całkowitego wg. stratyfikacji przedstawiono na rycinie poniżej.



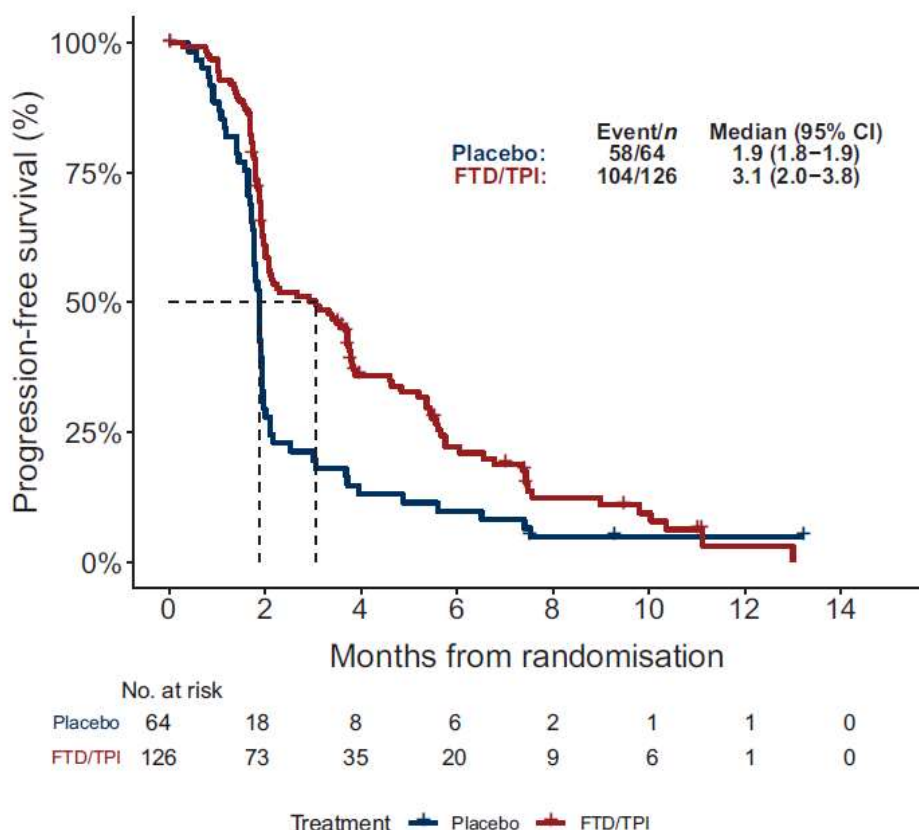
Rysunek 5. Przeżycie całkowite w subpopulacji 3L (badanie TAGS, Taberero 2021)

### Przeżycie wolne od progresji

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77) w zakresie przeżycia wolnego od progresji- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,1 miesiąca (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 1,9 miesiąca (95%CI: 2,0; 3,8) w grupie placebo.

**Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji w subpopulacji 3L (badanie TAGS, Taberbero 2021)**

Punkt końcowy	n/N (%)		Mediana (95%CI)		HR (95% CI)
	T/T	PLC	T/T	PLC	
PFS	104/126 (82,5)	58/64 (90,6)	3,1 (1,8; 1,9)	1,9 (2,0; 3,8)	<b>0,54 (0,38; 0,77)</b>

**Rysunek 67. Przeżycie wolne od progresji w subpopulacji 3L (badanie TAGS, Taberbero 2021)****Pogorszenie stanu sprawności według ECOG**

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77) w zakresie czasu do pogorszenia sprawności według ECOG - mediana czasu do pogorszenia wynosiła 4,8 miesiąca w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 2,0 miesiąca w grupie placebo.

**Tabela 13. Pogorszenie stanu sprawności według ECOG w subpopulacji 3L (badanie TAGS, Taberbero 2021)**

Punkt końcowy	Mediana (95%CI) *		HR (95% CI) *
	T/T	PLC	
Czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG	4,8	2,0	<b>0,60 (0,42; 0,86)</b>

\* Wyniki odczytywane z wykresu

**Odpowiedź na leczenie**

Wyniki odpowiedzi na leczenie dostępne były wyłącznie w populacji ogólnej badania TAGS. Wyniki przedstawiono w rozdziale 4.3.1.4 AKL wnioskodawcy.

**Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22**

Mediana czasu do pogorszenia wyniku w skali QLQ-C30 o  $\geq 5$  punktów w subpopulacji 3L wyniosła 2,4 (95%CI: 0,21; 0,33). W populacji ITT mediana czasu do pogorszenia wyniosła 2,6 miesiąca w grupie triflurydyny/typiracylu i 2,3 miesiąca w grupie placebo.



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawiono wyniki dla subpopulacji 3L, tj. pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio dwie wcześniejsze linie leczenia. Wyniki populacji ogólnej badania przedstawiono w rozdziale 4.4. AKL wnioskodawcy.

Mediana czasu leczenia w grupie 3L wyniosła 160,8 dnia. Średnia intensywność dawki T/T wyniosła 147,2 (SD 24,7) mg/m<sup>2</sup>/tydzień. Średnia względna intensywność dawki wyniosła 0,84 (SD 0,14).

Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (TEAE) w grupie placebo (95%) była zbliżona do częstości w grupie T/T (98%). TEAE związane z leczeniem zaobserwowano u 105 pacjentów (85%) w grupie T/T oraz 36 pacjentów (57%) w grupie placebo.

Zdarzenia stopnia  $\geq 3$  zaobserwowano u 56% chorych w grupie placebo oraz u 84% chorych w grupie T/T.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u ponad 48% chorych przyjmujących T/T w porównaniu do 37% w grupie placebo. Za związane z leczeniem uznano odpowiednio zdarzenia u 15 (12%) i 3 (5%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 19 pacjentów (15%) leczonych T/T w porównaniu do 13 (21%) w grupie placebo.

Zgon w trakcie badania stwierdzono u 85 pacjentów (67%) w grupie T/T oraz u 53 (83%) w grupie placebo. Spośród nich za związane ze zdarzeniami niepożądanymi uznano 21 (17%) w grupie T/T oraz 5 (8%) w grupie placebo.

**Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji 3L (badanie TAGS, Taberero 2021)**

Kategoria	Liczba pacjentów (%)	
	T/T (n=126)	PLC (n = 63)
Jakiegokolwiek TEAE	122 (98)	60 (95)
TEAE stopnia $\geq 3$	104 (84)	35 (56)
Jakiegokolwiek SAE	59 (48)	23 (37)
TEAE związane z leczeniem	105 (85)	36 (57)
SAE związane z leczeniem	15 (12)	3 (5)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	19 (15)	13 (21)
TEAE prowadzące do zgonu	21 (17)	5 (8)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### Charakterystyka Produktu Leczniczego

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) u pacjentów przyjmujących Lonsurf są: neutropenia (53%; 34%  $\geq$  stopień 3.), nudności (34%; 1%  $\geq$  stopień 3.), zmęczenie (32%; 4%  $\geq$  stopień 3.), niedokrwistość (32%; 12%  $\geq$  stopień 3.).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) u pacjentów przyjmujących Lonsurf, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmęczenie, małopłytkowość, nudności i biegunka.

###### URPL

Do dnia 11.05.2023 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania triflurydyny/typiracylu w populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod (III linia leczenia) oparto o wyniki pierwotnego z randomizacją o akronimie TAGS. W badaniu skuteczność terapii oceniano w porównaniu do placebo.

Mediana przeżycia całkowitego w subpopulacji 3 linii była o 3,6 miesiąca dłuższa (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97) w grupie T/T niż w grupie placebo (odpowiednio 6,8 i 3,2 miesiąca). W populacji ITT mediana przeżycia całkowitego była dłuższa 2,1 miesiąca (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85) w grupie T/T w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 5,7 i 3,6 miesiąca).

Mediana przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji 3 linii była o 1,2 miesiąca dłuższa (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77) w grupie T/T niż w grupie placebo (odpowiednio 3,1 i 1,9 miesiąca). W populacji ITT mediana przeżycia wolnego od progresji była dłuższa 0,2 miesiąca (HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,70) w grupie T/T w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 2,0 i 1,8 miesiąca).

Mediana czasu do pogorszenia sprawności według ECOG w subpopulacji 3 linii była o 2,8 miesiąca dłuższa (HR=0,60; 95%CI: 0,42; 0,86) w grupie T/T niż w grupie placebo (odpowiednio 4,8 i 2,0 miesiąca). W populacji ITT mediana czasu do pogorszenia sprawności według ECOG była dłuższa o 2,0 miesiące (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85) w grupie T/T w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 4,3 i 2,3 miesiąca).

Wyniki skuteczności T/T w porównaniu do placebo w subpopulacji leczonej uprzednio dwoma schematami były zgodne z wynikami populacji ogólnej badania. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść triflurydyny/typiracylu w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do pogorszenia sprawności według ECOG niezależnie od linii leczenia.

Głównym ograniczeniem wyników dla subpopulacji 3 linii z badania TAGS jest fakt, że pochodzą z niezaplanowanej eksploracyjnej analizy danych. Wyniki we wnioskowanej populacji dostępne były wyłącznie dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, czasu do pogorszenia sprawności według ECOG oraz bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono analizy dla odpowiedzi na leczenie i jakości życia.

Ponadto, analizy przeżycia (dla OS oraz PFS) w subpopulacji 3L zaprezentowane w publikacji Tabarnero 2021, zgodnie z wizualną oceną krzywych KM wydają się nie spełniać założenia proporcjonalnego hazardu. Nie przedstawiono wyników testów diagnostycznych które pozwoliłyby zweryfikować słuszność założenia.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Terapię triflurydyną/typiracylem porównano z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Triflurydynę/typiracyl porównano z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC).

##### Perspektywa

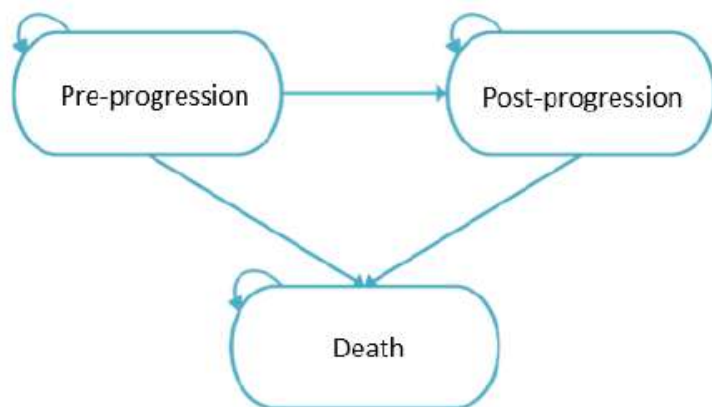
Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów, wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uznano za tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

##### Horyzont czasowy

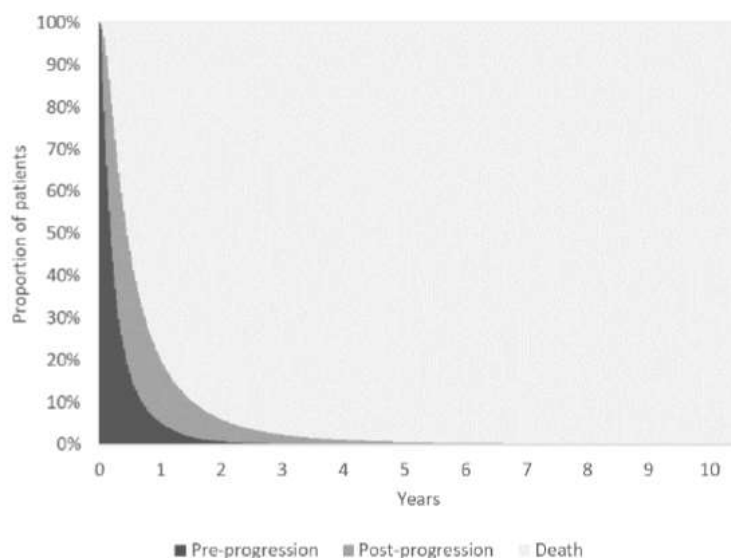
Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywotnim.

##### Model

W analizie wykorzystano model oryginalny, dostarczony przez wnioskodawcę, który następnie zaadaptowano do warunków polskich. Wykorzystano program Microsoft Excel, gdzie zaimplementowano model przeżycia składający się z trzech stanów (przed progresją, po progresji, zgon) (patrz ryc. 6). Prawdopodobieństwa przejścia do poszczególnych stanów określone były na podstawie wyników przeżycia bez progresji (ang. progression free survival, PFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (ang. area under the curve, AUC). Pacjenci, u których nie nastąpiła jeszcze progresja podczas leczenia podstawowego kwalifikowani byli do stanu „przed progresją”. Z kolei, pacjenci, którzy doświadczyli progresji, ale pozostają przy życiu kwalifikowani byli do stanu „po progresji”. Odsetek pacjentów w stanie przed progresją szacowany był bezpośrednio z krzywej PFS; odsetek pacjentów w stanie po progresji w czasie stanowi różnicę między krzywymi PFS i OS w każdym punkcie czasowym; zaś odsetek w stanie zdrowia „zgon” szacuje się jako  $1-OS$ . Do oszacowania prawdopodobieństwa przejść między stanami wykorzystano krzywe OS i PFS z randomizowanego badania TAGS. Z kolei szacując koszty zużycia leku Lonsurf posłużono się krzywą ToT (czas leczenia, ang. time on treatment). Krzywe PFS oraz OS zostały skorygowane poprzez uwzględnienie śmiertelności ogólnej w populacji, w taki sposób, aby współczynnik śmiertelności populacji w modelu w dowolnym czasie nie był niższy niż współczynnik śmiertelności ogólnej, określonej według tablic trwania życia (patrz rys. 7).



Rysunek 8. Ogólna charakterystyka stanów zdrowia w modelu [źródło: AE wnioskodawcy]



Rysunek 9. Schematycznie określone prawdopodobieństwa przejść w modelu [źródło: AE wnioskodawcy]

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wszystkie dane kliniczne dla Lonsurf oraz BSC pochodzą z badania TAGS (Shitara 2018), tj. randomizowanego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność triflurydyny/typiracylu podawanego 2x dziennie z placebo. Wyniki OS, PFS i ToT odnoszą się do subpopulacji w trzeciej linii leczenia.

Do ekstrapolacji każdego z wyników (OS, PFS, ToT) zastosowano standardowe parametryczne modele przeżycia. Użyto siedmiu modeli parametrycznych (rozkład wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony gamma, gamma).

W celu oceny jakości dopasowania modelu przeżycia do danych klinicznych wnioskodawca posłużył się:

- oceną wizualną;
- uwzględniono dwa kryteria dopasowania: kryterium informacyjne Akaikego (ang. Akaike information criteria, AIC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. Bayesian information criterion, BIC). Im niższy AIC i BIC, tym lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych.

#### Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite OS jest pierwszorzędnym punktem końcowym badania TAGS i zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do daty zgonu. Siedem rozkładów parametrycznych przeżycia dopasowano do danych klinicznych dla subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia z badania TAGS. Biorąc pod uwagę kryteria

dopasowania i ocenę wizualną uznano, że rozkład log-normalny będzie najlepiej odpowiadał danym klinicznym dla grupy leczonej Lonsurf, jak i BSC.

#### *Przeżycie wolne od progresji*

Przeżycie wolne od progresji PFS jest drugorzędowym punktem końcowym badania TAGS i zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji lub zgonu. PFS jest oparte na ocenie obrazowania radiologicznego przeprowadzanej przez badaczy na początku badania i potem co 8 tygodni. Z uwagi na fakt, że dane kliniczne dla grupy leczonej Lonsurf wyłącznie w III linii są w pełni dojrzałe wnioskodawca zdecydował się uwzględnić je bezpośrednio w modelu ekonomicznym. W przypadku BSC w modelu ekonomicznym zaimplementowano rozwiązanie w postaci modelowania odcinkowego, tj. przez pierwsze 8 tygodni brano pod uwagę dane kliniczne PFS bezpośrednio z badania TAGS, a następnie uwzględniano najlepiej dopasowany do pozostałych danych rozkład parametryczny („re-based PSM curves” w modelu). Biorąc pod uwagę kryteria dopasowania i ocenę wizualną uznano, że rozkład log-normalny będzie najlepiej odpowiadał danym klinicznym dla grupy leczonej BSC.

#### *Czas leczenia*

Czas leczenia liczony jest według daty rozpoczęcia i zakończenia leczenia z badania TAGS. Dane o czasie leczenia dla subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia są w pełni dojrzałe, dlatego zdecydowano o uwzględnieniu ich w modelu ekonomicznym bezpośrednio z badania klinicznego.

#### *Zdarzenia niepożądane*

Model ekonomiczny umożliwia dwie opcje uwzględnienia zdarzeń niepożądanych:

- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się z częstotliwością co najmniej 5% w wybranej grupie leczenia;
- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się z częstotliwością co najmniej 5% w grupie leczonej Lonsurf.

W analizie podstawowej uwzględniono zdarzenia niepożądane wyłącznie z związane wyłącznie z aktywnym leczeniem, tj. z terapią Lonsurf. W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wpływ uwzględnienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od grupy leczenia.

#### *Populacyjne ryzyko zgonu*

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2019). Zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19.

Podsumowanie klinicznych parametrów wejściowych modelu ekonomicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Zestawienie klinicznych parametrów modelu**

Parametry kliniczne	Założenie/Wartość
<b>Przeżycie całkowite (OS): Lonsurf</b>	Model log-normalny
<b>Przeżycie całkowite (OS): BSC</b>	Model log-normalny
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS): Lonsurf</b>	Badanie TAGS
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS): BSC</b>	Badanie TAGS (8tyg.) + model log-normalny
<b>Czas leczenia: Lonsurf</b>	Badanie TAGS
<b>Czas leczenia: BSC</b>	Badanie TAGS
<b>Zdarzenia niepożądane (prawdopodobieństwo)</b>	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia (co najmniej 5%) w grupie leczonej Lonsurf (N=335) n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia: 37 (11%);</li> <li>• Neutropenia: 77 (23%);</li> <li>• Leukopenia: 23 (7%);</li> <li>• Zmniejszona liczba neutrofilii: 37 (11%);</li> </ul>
<b>Ryzyko zgonu</b>	W populacji ogólnej: Tablice trwania życia (GUS 2019) W analizowanej populacji (III linia leczenia): badanie TAGS

## Charakterystyka populacji

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczeni dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.

Charakterystykę populacji w scenariuszu podstawowym analizy określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania TAGS (N=507) w populacji ITT. W ramach charakterystyki populacji określono średni wiek, procentowy udział mężczyzn oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA), oszacowaną na potrzeby określenia dawki leku. Charakterystyka populacji ITT oraz populacja pacjentów poddanych terapii w ramach III linii leczenia są zbieżne.

W modelu na potrzeby danych do analizy przeżycia brano pod uwagę dane pacjentów leczonych wyłącznie w ramach III linii leczenia (N=190).

Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu na podstawie badania TAGS (Shitara 2018), populacja ITT**

Parametr	Wartość w modelu
Wiek, średnia [lata]	
Odsetek kobiet [%]	
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	

## Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej źródłem danych o użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji było badanie TAGS (subpopulacja wyłącznie w III linii leczenia), którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego. W badaniu TAGS dane na temat oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zostały zebrane za pomocą dwóch kwestionariuszy – kwestionariusza oceny jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) EORTC QLQ-C30 oraz modułu kwestionariusza EORTC (QLQ-STO22). Pacjenci wypełniali kwestionariusz w ciągu 7 dni przed randomizacją, przed podaniem dawki w tym samym dniu leczenia dla  $\geq 2$  cykli leczenia oraz w ciągu 30 dni po ostatniej dawce leczenia, jeśli nie oceniano jakości życia w ciągu ostatnich 4 tygodni.

W modelu ekonomicznym zastosowano dwa, możliwe do wyboru, algorytmy przekształcenia wyników jakości życia z kwestionariusza EORTC (QLQ-C30) do zmapowanych wyników jakości życia kwestionariusza EQ-5D-3L. Autorzy modelu jako algorytm podstawowy przeliczania użyteczności wskazali Kontodimopoulos 2009, a algorytm Longworth 2014 został przetestowany w scenariuszu analizy wrażliwości. Ponadto w ramach przeglądu odnaleziono trzy publikacje (Zhang 2022, Martin 2018, Al-Batran 2016). Wg wnioskodawcy mogły być one źródłem użyteczności stanów przed i po progresji w modelu ekonomicznym. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne zestawy użyteczności na podstawie ww. publikacji.

W modelu ekonomicznym, oprócz użyteczności stanów zdrowia, w obliczeniach QALY uwzględniono także zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zakres zmniejszonych wartości użyteczności oszacowano bazując na założeniach analizy ramucyrumabu w raku żołądka przeprowadzonej dla agencji NICE.

Zestawienie parametrów modelu dotyczących użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Zestawienie parametrów modelu dotyczących użyteczności**

Parametr	Założenie/Wartości		
Stan przed progresją			
Stan po progresji			
Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Zmniejszenie użyteczności</b>	<b>Źródło</b>
	Anemia	-0,115	NICE TA378
	Neutropenia	-0,09	NICE TA378
	Leukopenia	-0,09	Założenie – tożsame z neutropenią
	Ból brzucha	-0,069	NICE TA378
	Zmęczenie	-0,119	NICE TA378

	Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,09	Założenie – tożsame z neutropenią
--	--------------------------------	-------	-----------------------------------

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty triflurydyny/typiracylu;
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL;
- koszty BSC;
  - koszty monitorowania leczenia;
    - koszty porad specjalistycznych;
    - koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii;
  - koszty badań obrazowych;
    - koszty tomografii komputerowej;
    - koszty RTG klatki piersiowej;
    - koszty scyntygrafii kości;
    - koszt badania PET;
  - koszty leczenia w III i kolejnej linii (w tym paliatywna chemioterapia);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki terminalnej;

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenienie podlegał także zaproponowany przez wnioskodawcę program lekowy.

Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów BSC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

#### Koszty triflurydyny/typiracylu

Wniosek refundacyjny złożony przez wnioskodawcę analizy obejmuje następujące opakowania preparatu Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) x 20 tabletki powlekane, (15 mg + 6,14 mg) x 60 tabletki powlekane, (20 mg + 8,19 mg) x 20 tabletki powlekane, (20 mg + 8,19 mg) x 60 tabletki powlekane. Wnioskowana cena zbytu netto poszczególnych opakowań preparatu Lonsurf wynosi: 2 120,98 zł, 6 362,93 zł, 2 827,97 zł, 8 483,90 zł odpowiednio dla wymienionych w kolejności opakowań powyżej.

Dawkowanie produktu leczniczego Lonsurf przyjęto zgodnie z ChPL. Łącznie w cyklu leczenia (28 dni) pacjent zażywa lek przez 10 dni. Z uwagi na fakt, że są to kapsułki podawane doustnie, nie wnioskodawca nie wliczył kosztów podania.

W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący Lonsurf będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania TAGS. Pominięcia i redukcje dawek obserwowane w badaniu TAGS są uwzględnione w zaimplementowanej w modelu średniej intensywności dawki wynoszącej 84,7% (Shitara 2018). Obliczona jest ona jako iloraz faktycznie podanej dawki do dawki zaplanowanej.

Obliczenia dawki początkowej obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta (na podstawie ChPL Lonsurf), koszty triflurydyny/typiracylu w wariantach z RSS/bez RSS na podstawie informacji przekazanych przez wnioskodawcę znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.8.1.

*Koszty diagnostyki i monitorowania w PL*

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego. Uwzględniono koszt kwalifikacji do PL oraz ryczałt roczny za diagnostykę i monitorowanie w PL.

Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu oszacowano na podstawie Zarządzenia nr 91/2022 DGL. W kosztach PL dla 1. roku uwzględniono również koszt kwalifikacji do PL. W modelu ekonomicznym, jako że jest to koszt jednostkowy na początku leczenia, wprowadzono go w miejsce jednorazowego kosztu podania (ang. drug administration cost).

Ponadto założono, że ryczałt roczny za diagnostykę w nowym PL będzie zbliżony do obecnego kosztu za diagnostykę w PL B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, w którym obecnie refundowany jest produkt leczniczy Lonsurf.

*Koszty BSC*

Do kosztów BSC zaliczono: koszty monitorowania leczenia, koszty badań obrazowych oraz koszty leczenia w III i kolejnej linii.

Zestawienie kosztów BSC zamieszczone są w rozdz. 2.8.3.

AE wnioskodawcy.

*Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych*

Założono uwzględnienie w każdym cotygodniowym cyklu modelu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, których występowanie związane jest z leczeniem.

Oszacowanie kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie danych ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2020). Oszacowanie kosztu leczenia zmniejszonego apetytu zaproponowano na podstawie średniego kosztu leczenia spadku apetytu uwzględnionego w analizie ekonomicznej leku Lonsurf z2017 r. we wskazaniu dotyczącym leczenia raka jelita grubego.

*Koszt opieki terminalnej*

Za koszt opieki w fazie terminalnej przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku. Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną. Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT.

Zestawienie parametrów modelu dotyczących danych kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu dotyczących kosztów**

Parametr		Założenie/Wartości
Koszt triflurydyny/typiracylu (za mg)	z RSS	
	bez RSS	8,0173 zł
Dawkowanie triflurydyny/typiracylu		35 mg/m <sup>2</sup> pc. 2 x na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu
Średnia intensywność dawki		84,7% (badanie TAGS, Shitara 2018)
Czas leczenia		ToT (badanie TAGS, Shitara 2018)
Koszt podania (doustne)		0,00 zł
Porady ambulatoryjne w PL	Koszt porady	108,16 zł (Zarządzenie nr 91/2022/DGL)
Koszt kwalifikacji do PL		338,00 zł (Zarządzenie nr 91/2022/DGL)
Koszt diagnostyki rocznej w PL		3 579,50 zł (Zarządzenie nr 91/2022/DGL)
Koszty BSC	Koszt porady specjalistycznej	75,00 zł (Zarządzenie 61/2022/DSOZ)



	<b>Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii</b>	270,4 zł (Zarządzenie nr 91/2022/DGL)		
<b>Koszty leczenia działań niepożądanych</b>	<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Średni koszt hospitalizacji [PLN]</b>	<b>Źródło</b>	
	Anemia	592,37	Statystyki JGP	
	Neutropenia	592,37		
	Leukopenia	592,37		
	Ból brzucha	1 783,61		
	Wodobrzusze	1 783,61		
	Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		
	Astenia			
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia			
	Zmniejszona liczba neutrofilii	592,37		
Zmniejszenie apetytu	260,31	Oszacowanie na podstawie średniego kosztu leczenia spadku apetytu uwzględnionego w analizie ekonomicznej leku Lonsurf we wskazaniu leczenia raka jelita grubego (2017)		
<b>Koszt opieki terminalnej</b>	4 751,26 PLN (sprawozdanie Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020)			

**Dyskontowanie**

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	T/T	BSC
<b>Wariant z RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [zł/QALY]	■	
<b>Wariant bez RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [zł/QALY]	■	

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej.

Tabela 20. Wyniki analizy progowej, scenariusz podstawowy

Zawartość opakowania leku Lonsurf	Proponowana cena zbytu netto [PLN]	■
60 tabl., 20 mg + 8,19 mg	8 483,90	■
20 tabl., 15 mg + 6,14 mg	2 120,98	■
60 tabl., 15 mg + 6,14 mg	6 362,93	■
20 tabl., 20 mg + 8,19 mg:	2 827,97	■

Ceny progowe dla scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił w tabelach w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, odpowiednio dla poszczególnych opakowań leku.

<sup>1</sup> 175 926 [zł/QALY]

W związku z wybranym przez wnioskodawcę podejściem dotyczącym technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednoczynnikową scenariuszową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną.

#### ❖ Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wyniki zestawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, odpowiednio w tab. 41 oraz 49.

W ramach uzupełnienia analiz, wnioskodawca przetestował dwa dodatkowe warianty:

- zakładający HR dla OS oraz PFS = 1 po 12 miesiącach leczenia;
- uwzględniający alternatywne wartości użyteczności na podstawie NICE 2022;
- uwzględniający średnie intensywności dawki (RDI) na poziomie 100%;

W przypadku uwzględnienia wartości użyteczności stanów przed (równą 0,764) i po progresji (0,652) tak jak w raporcie agencji NICE 2022 (Hamerton 2023).

Wg argumentacji wnioskodawcy, użyteczności w modelu NICE nie pochodziły prawdopodobnie z danych dla subpopulacji wyłącznie w trzeciej linii leczenia, stąd różniły się od tych zaimplementowanych w scenariuszu podstawowym AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca przetestował również scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający średnią intensywność dawki na poziomie 100%.

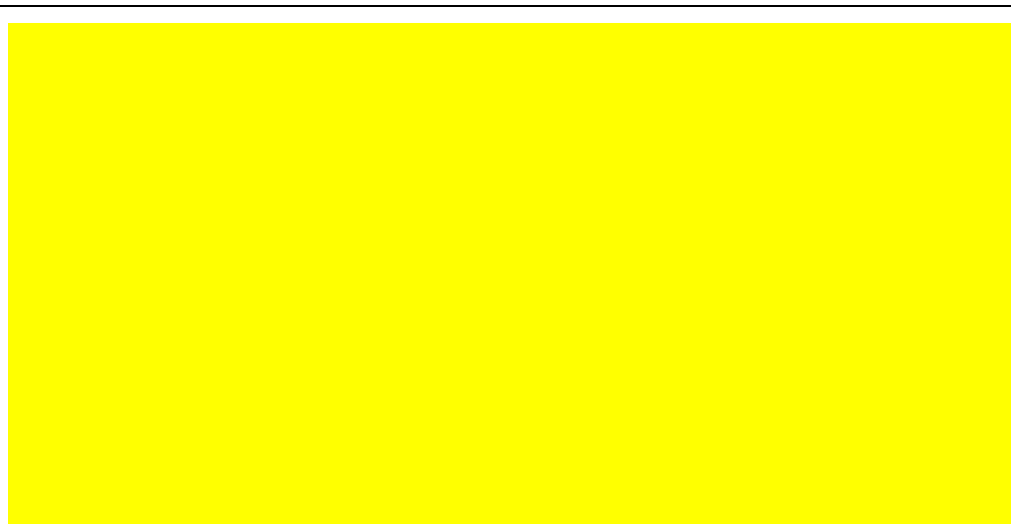
Wnioskodawca argumentuje: „Należy jednak zaznaczyć, że w realnej praktyce klinicznej bardzo mało prawdopodobne jest osiągnięcie 100% intensywności dawki. Przedstawione oszacowanie należy traktować jako konserwatywne tj. silnie obciążone w kierunku zwiększenia współczynnika ICUR dla ocenianej technologii — ponieważ opiera się ono na założeniu, że wzrost średniej intensywności dawki z poziomu 85%, raportowanego w próbie TAGS, do (możliwego jedynie teoretycznie) poziomu 100%, nie przełoży się na zwiększony efekt leczenia w postaci  $\Delta OS / \Delta PFS / \Delta LYG / \Delta QALY$ ”.

Warto zwrócić uwagę, iż aktualizacja probabilistycznej analizy wrażliwości przez analityków Agencji o dodanie scenariusza uwzględniającego średnią intensywność dawki na poziomie 100%, skutkowałą spadkiem prawdopodobieństwa efektywności kosztowej triflurydyny/typiracylu w porównaniu z BSC. Szczegóły zamieszczono poniżej.

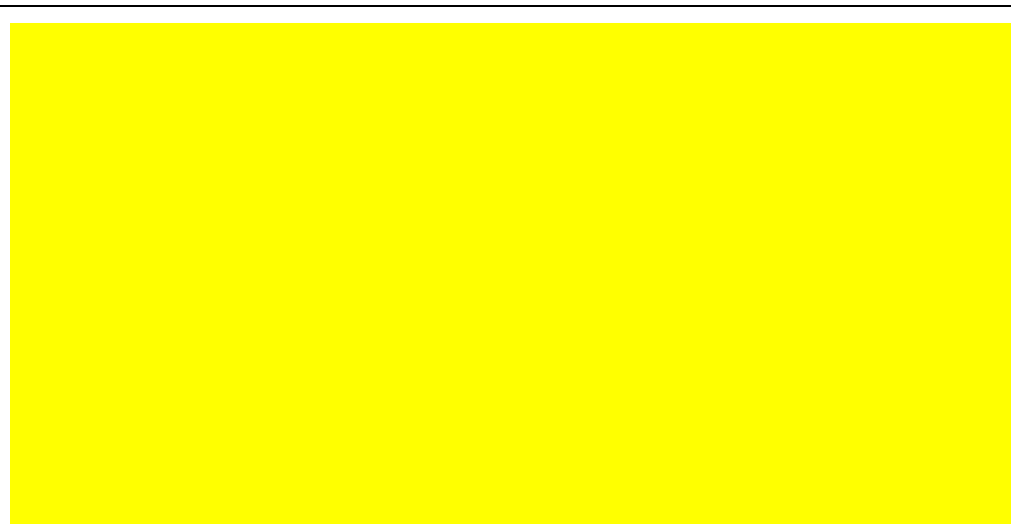
#### ❖ Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analitycy Agencji zaktualizowali probabilistyczną analizę o dodanie scenariusza uwzględniającego średnią intensywność dawki na poziomie 100%.

Na rycinach poniżej zamieszczono zaktualizowane wyniki analizy probabilistycznej, zarówno dla wariantu z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.



**Rysunek 10. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS, oszacowania Agencji**



**Rysunek 11. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS, oszacowania Agencji**



**Rysunek 12. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS, oszacowania Agencji**



**Rysunek 13. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS, oszacowania Agencji**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Odniesiono się w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 10-letni, w ocenianej populacji tożsamy z dożywotnim.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 9)

- „Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (OS, częściowo PFS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie TAGS). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.”
- „Kolejnym ograniczeniem analizy może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Wydaje się zatem, że opracowanie schematu BSC w tym przypadku będzie jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej. Niepewności odnośnie oszacowania kosztów BSC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.”

- „Innym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania choroby, w tym także wycena diagnostyki rocznej w programie lekowym. Obecnie nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o wycenę diagnostyki innego PL, w którym Lonsurf jest refundowany, a który zawiera zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby. Nie brano pod uwagę PL w zaawansowanym raku żołądka (B.58), ponieważ stosowane tam do tej pory leczenie systemowe odnosiło się wyłącznie do zastosowania w I linii leczenia. Niepewność oszacowania wyceny diagnostyki rocznej w PL również zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.”

#### Ograniczenia według analityków Agencji:

- W przedłożonym modelu ekonomicznym w ramieniu BSC uwzględniono koszty stosowania chemioterapii przy skuteczności modelowanej na ramieniu placebo badania TAGS. Wnioskodawca założył taką samą skuteczność BSC i placebo w analizowanym wskazaniu, ale nie przedstawiono argumentów na poparcie powyższego założenia.
- Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej w dwóch wariantach – bez i z RSS.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Struktura modelu wydaje się być odpowiednia dla analizowanego problemu decyzyjnego i poprawnie oddaje przebieg modelowanej choroby.

Wnioskodawca wybrał technikę analityczną, kosztów użyteczności w związku z wykazaniem w RCT przewagi ocenianej technologii nad komparatorem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby. Uwagi dotyczące wyboru komparatora przedstawia rozdz. 3.6.

Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności. Okres zbierania danych dla wskaźników odpowiedzi w badaniu TAGS wynosił 26 miesięcy, a więc jest krótszy od horyzontu czasowego analizy.

Mając na uwadze powyższe, długość horyzontu można uznać za wystarczającą. Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz dotyczący alternatywnego horyzontu czasowego (5 lat).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

#### Skuteczność

Dane kliniczne oparto na wynikach badania TAGS (Shitara 2018), tj. randomizowanego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność triflurydyny/typiracylu podawanego 2x dziennie z PLC. Ograniczenia badania przedstawiono w rozdz. 4.1.4 niniejszej AWA.

#### Koszty

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy.

Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów BSC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

#### Metodyka

Parametry określające charakterystykę populacji (średni wiek, proporcja mężczyzn, średnia powierzchnia ciała), najważniejsze parametry kliniczne modelu tj. krzywe PFS, OS i ToT, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu oraz czas leczenia uzyskano z badania

TAGS. Ze względu na dożywny horyzont analizy ekonomicznej krzywe OS i PFS (wyłącznie dla BSC) musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych. Ze względu na dojrzałość danych PFS dla Lonsurf oraz danych ToT (dla Lonsurf i BSC) zdecydowano się uwzględnić w modelu krzywe bezpośrednio z badania. Z uwagi na niedojrzałość danych klinicznych przebiegu krzywych OS ekstrapolowano je w ramach horyzontu analizy (wybrano najlepiej dopasowany rozkład log-normalny). W ramach scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano również wariant, w którym początkowa część danych OS będzie pochodziła bezpośrednio z badania, a pozostała część będzie modelowana rozkładem. Na podstawie wyników badania TAGS oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

### Użyteczność

Wykonano przegląd użyteczności. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności na podstawie wyników oceny jakości życia z badania TAGS. W modelu ekonomicznym zastosowano dwa, możliwe do wyboru, algorytmy przekształcenia wyników jakości życia z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do zmapowanych wyników jakości życia kwestionariusza EQ-5D-3L. Wybrany w analizie podstawowej algorytm Kontodimopoulos 2009, został opracowany w oparciu o badanie pacjentów z rakiem żołądka. Algorytm Longworth 2014 oraz odnalezione w ramach przeglądu systematycznego potencjalne zestawy użyteczności przetestowano w ramach analizy wrażliwości, tj. Zhang 2022, Martin 2018 oraz Al-Batran 2016.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca następująco opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej: „walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.”

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu wnioskodawca porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne, których wyniki porównano z wynikami niniejszego modelu: Gourzoulidis 2021 oraz Zhou 2020.

W analizie Gourzoulidis 2021, będącej odzwierciedleniem warunków greckich, zastosowanie triflurydyny/typiracylu pozwalało uzyskać o 0,180 lat życia i o 0,107 QALY więcej w porównaniu do zastosowania BSC. Terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (ok. 23 861 zł) w 10-letnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie 222 355 zł/QALY, co pozwoliło jej uzyskać status terapii efektywnej kosztowo, przy założeniu progu opłacalności na poziomie około 244 080 zł/QALY<sup>2</sup>.

W analizie Zhou 2020 zastosowanie triflurydyny/typiracylu pozwalało uzyskać o 0,06 QALY więcej w porównaniu do zastosowania BSC. Terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z dużo większymi kosztami całkowitymi (ok. 278 844 zł) w 10-letnim horyzoncie czasowym. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że koszty te wynikały wyłącznie z zastosowania leku, natomiast po stronie BSC nie uwzględniono żadnych różnicujących kosztów, choćby związanych z monitorowaniem leczenia czy zastosowaniem paliatywnej chemioterapii. Z uwagi na tak duże różnice w kosztach również wynik ICUR na poziomie 4 647 404 zł/QALY prowadził do wnioskowania o braku efektywności kosztowej zastosowania triflurydyny/typiracylu. Warto dodać, iż zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji, analiza prowadzona była z perspektywy płatnika amerykańskiego, a próg opłacalności został oszacowany między 208 500 a 625 500 USD na QALY<sup>3</sup>.

Podsumowując, wyniki analizy Gourzoulidis 2021 są zbliżone do wyników niniejszej analizy i wskazują na efektywność kosztową zastosowania triflurydyny/typiracylu. Z kolei analiza Zhou 2020 nie bierze pod uwagę

<sup>2</sup> Komentarz analityków Agencji: w publikacji Gourzoulidis 2021 podano wartość progu opłacalności na poziomie €54 000. Obliczeń dokonano przy założeniu kursu waluty euro z dnia 22.05.2023 r. – 4,52 zł.

<sup>3</sup> Komentarz analityków Agencji: w publikacji Zhou 2020 podano wartość progu opłacalności na poziomie od 50 000 do 150 000 USD. Obliczeń dokonano przy założeniu kursu waluty euro z dnia 22.05.2023 r. – 4,17 zł.

różnicujących kosztów w ramach BSC, w tym kosztów leczenia paliatywną chemioterapią, stąd też uzyskane wyniki wskazują na znaczącą różnicę w kosztach.

Natomiast zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych PFS i OS, przy czym nie zidentyfikowano innych danych w omawianym zakresie.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w modelu wnioskodawcy. W paramentach modelu w ramach kosztów nabycia leku dokonano zmiany z „Include relative dose intensity” na „Exclude relative dose intensity”, a więc wyłączone uwzględnienie względnej intensywności dawki z badania TAGS w modelu. Celem dokonanych obliczeń własnych była aktualizacja probabilistycznej analizy wrażliwości o dodanie scenariusza uwzględniającego średnią intensywność dawki na poziomie 100%, której nie testował wnioskodawca.

Poza powyżej wykonanymi obliczeniami, przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej pozostałych paramentów modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Terapię triflurydyną/typiracylem porównano z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

W związku z wybranym przez wnioskodawcę podejściem dotyczącym technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Główne ograniczenia analizy stanowią:

Ponadto jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (OS, częściowo PFS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym, co wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Dodatkowo, innym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania choroby, w tym także wycena diagnostyki rocznej w programie lekowym. Z uwagi na fakt, iż nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, koszt ten wnioskodawca szacował w oparciu o wycenę diagnostyki innego PL, w którym Lonsurf jest refundowany, a który zawiera zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby.

Ponadto nie przedstawiono uzasadnienia założenia identycznej skuteczności BSC i placebo w analizowanym wskazaniu.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy Wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) – ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności przyjęto, że perspektywa będzie tożsama z perspektywą NFZ.

##### Horyzont czasowy analizy

2 lata

##### Grupa limitowa

Istniejąca: 1196.0, Trifluridyna, typiracyl

##### Poziom odpłatności

Bezpłatnie

##### Porównywane scenariusze

- Istniejący – przedstawia aktualną praktykę kliniczną, w której pacjenci z populacji docelowej otrzymują wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W scenariuszu tym uwzględnione zostały koszty diagnostyki, monitorowania oraz chemioterapii paliatywnej.
- Nowy – zakłada, że wszyscy pacjenci dotychczas stosujący wyłącznie BSC będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Lonsurf.

##### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ dwóch parametrów na wynik analizy: parametr RDI=100% oraz brak naliczania kosztów zdarzeń niepożądanych. Ponadto wykonano analizę wariantów skrajnych oszacowania wielkości populacji docelowej.

##### Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

Punktem wyjścia do oszacowania populacji docelowej była liczba zachorowań na raka żołądka w 2019 r. według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.



Szczegóły zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Podsumowanie parametrów służących do oszacowania populacji docelowej – wariant prawdopodobny**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych chorych z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10 C16) w 2019 r.	5 100	KRN 2019
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- koszty monitorowania poza programem lekowym;
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Dane kosztowe opierały się na założeniach i wynikach modelu ekonomicznego (patrz. rozdz. 5 niniejszej analizy).

Udział w rynku

Założono, że produkt Lonsurf przejmie cały rynek, tj. będzie stosowany u wszystkich chorych z populacji docelowej, którzy aktualnie otrzymują BSC.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min – max)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 765*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min – max)		

\* liczba chorych, którzy otrzymali Lonsurf w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego” (średnia z lat 2020 – 2021)

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na liczbie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą. Nie przedstawiono wyjaśnienia odnośnie braku uwzględnienia chorych zdiagnozowanych w latach wcześniejszych, którzy będą mogli kwalifikować się do terapii z zastosowaniem Lonsurf.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Ocena wyboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd.	Wnioskowany lek nie był dotychczas finansowany w analizowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Analiza wnioskodawcy nie zawiera oszacowań dotyczących sprzedaży poszczególnych opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę jednokierunkową

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ocenę wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. niniejszej analizy.

Populacja uwzględniona w analizie ogranicza się jedynie do chorych zdiagnozowanych w danym roku. Zdaniem Agencji populację docelową powinni stanowić także chorzy zdiagnozowani w latach wcześniejszych, ponieważ leczeniem Lonsurf mogą być objęci pacjenci po dwóch uprzednich liniach leczenia.

Ponadto, kryteria kwalifikacji do leczenia Lonsurf uwzględniają chorych gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego. Wyznaczenie populacji docelowej oparto na rozpoznaniu C16 rak żołądka. Jednakże na podstawie wcześniejszych ocen Agencji można zauważyć, że rak połączenia przełykowo-żołądkowego może być kodowany zarówno pod rozpoznaniem C16 jak i C15 (AWA nr OT.4231.7.2022<sup>4</sup>, opracowanie nr OT.4220.40.2022). Brak spójności w kodowaniu określonego rozpoznania utrudnia właściwe oszacowanie populacji docelowej.

W ramach analizy przyjęto konserwatywnie, że ze względu na brak innej opcji terapeutycznej produkt Lonsurf przejmie cały udział w rynku. Założenia nie testowano w ramach analizy wrażliwości.

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7666-16-2022-zlc> (dostęp: 17.05.2023)

Dane i założenia kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z czym wszelkie ograniczenia w tym aspekcie wskazane w analizie ekonomicznej mają konsekwencje również w analizie wpływu a budżet.

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 4 BIA wnioskodawcy):

- [redacted]
- [redacted]
- „Pewnym ograniczeniem analizy może być również założenie dotyczące oszacowania kosztów diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Obecnie nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o wycenę diagnostyki innego PL, w którym Lonsurf jest refundowany (B.4. rak jelita grubego), a który zawiera zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby. Nie brano pod uwagę PL w zaawansowanym raku żołądka (B.58), ponieważ stosowane tam leczenie systemowe odnosiło się do tej pory wyłącznie do zastosowania w I linii leczenia.”

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie zidentyfikowano.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania *Lonsurf*, *triflurydyna/typiracyl* we wskazaniu: leczenie III linii przerzutowego raka żołądka i połączenia przelykowo-żołądkowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.05.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Lonsurf*, *triflurydyna*, *typiracyl*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych. Warto zwrócić uwagę, że rekomendacje oceniały szersze wskazanie niż oceniane w niniejszej analizie, tj. chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia. Pięć rekomendacji było pozytywnych, w tym 3 warunkowo. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na niezaspokojone potrzeby chorych z zaawansowanym rakiem żołądka. Dwie rekomendacje warunkowe dotyczyły konieczności dostarczania leku po niższej cenie, a jedna ograniczała stosowanie leku tylko w III linii leczenia. W przypadku niemieckiej agencji, wskazano jedynie na niewielką korzyść z zastosowania leku, bez jednoznacznej rekomendacji dotyczącej finansowania.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla Lonsurf (*triflurydyna/typiracyl*).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem wpustu żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami chemioterapii obejmującej fluoropirymidynę, platynę i taksan lub irynotekan oraz, jeśli to właściwe terapię celowaną HER2	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Komitet warunkowo rekomenduje refundację produktu Lonsurf w skojarzeniu BSC we wnioskowanym wskazaniu, jeśli <b>efektywność kosztowa zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu.</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wykazano kliniczną korzyść z zastosowania triflurydyny-typiracylu w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC) na podstawie istotnej statystycznie i klinicznie poprawy przeżycia całkowitego (OS). Profil bezpieczeństwa leku jest zadowalający i nie wpływa negatywnie na jakość życia. Zdaniem Komitetu triflurydyna/typiracyl stanowi dla pacjentów dodatkową opcję leczenia, która zapewnia lepszą przeżywalność. Przy zaproponowanej cenie lek nie może być uznany za opłacalny w porównaniu do BSC.</p>
G-Ba 2020	Lonsurf w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma systemowymi schematami leczenia zaawansowanej choroby	<p><b>Wykazano niewielką dodatkową korzyść</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Punkt końcowy w zakresie przeżycia całkowitego wykazał istotne wydłużenie czasu OS dla triflurydyny/typiracylu + BSC w porównaniu z komparatorem. Ze względu na brak odpowiednich danych nie możliwe było określenie, w jaki sposób terapia z zastosowaniem triflurydyny/typiracylu + BSC wpływa na specyficzne objawy choroby i jakość życia pacjentów.</p> <p>W kategorii działań niepożądanych korzyść z zastosowania terapii pod względem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych jest równoważona niekorzyścią związaną z częstszym wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień <math>\geq 3</math> wg CTCAE). W przypadku określonych działań niepożądanych, triflurydyna/typiracyl + BSC wykazała zarówno przewagę, jak i niekorzyść w porównaniu z placebo + BSC.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Lonsurf w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorakiem wpustu żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma systemowymi schematami leczenia zaawansowanej choroby, ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali PS-ECOG	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komitet wydaje pozytywną opinię o umieszczeniu leku zarówno w wykazie listy szpitalnej, jak i w refundacji detalicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania LONSURF są umiarkowane w tym wskazaniu u pacjentów z wynikiem 0-1 w skali PS-ECOG.</p> <p>Mając na uwadze niewielki dodatkowy efekt w OS i PFS, brak dowodów na poprawę jakości życia, większą częstość AE <math>\geq 3</math> stopnia, głównie hematologicznych, uznano, że Lonsurf nie zapewnia dodatkowej korzyści klinicznej.</p>
NICE 2020	Leczenie raka żołądka z przerzutami lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego po 2 lub więcej	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Refundacja zalecana tylko wtedy, gdy firma dostarczy triflurydynę-typiracyl zgodnie z warunkami umowy (cena uwzględniająca rabat).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody kliniczne sugerują, że osoby otrzymujące triflurydynę-typiracyl żyją dłużej w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby i jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne oszacowanie opłacalności mieści się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalny.</p>
PBAC 2019	Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni lub nie są kandydatami do leczenia fluoropirymidyną, platyną i chemioterapią opartą na taksanie lub irynotekanie oraz, jeśli to właściwe, HER2/terapią celowaną	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC uznał, że istnieje duże i niezaspokojone zapotrzebowanie kliniczne na dodatkowe terapie dla pacjentów z opornym gruczolakorakiem mG/GEJ i dobrym stanem ogólnym. Triflurydyna/tipiracyl u niektórych pacjentów zapewnia niewielką poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z BSC. Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia w wykazie opierało się między innymi na jego ocenie, że opłacalność triflurydy/tipiracylu byłaby do zaakceptowania po cenie zaproponowanej we wniosku.</p>
SMC 2020	Triflurydyna/tipiracyl w leczeniu osób dorosłych z rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, z przerzutami, po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii systemowych lub jeśli nie są odpowiednie.	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Rekomenduje się finansowanie leku pod warunkiem ograniczenia stosowania terapii w III linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano solidne wyniki całkowitego przeżycia, a poprawę o 2,1 miesiąca w mocno leczonym wcześniej zaawansowanym raku żołądka (z ograniczonymi skutecznymi opcjami leczenia) można uznać za klinicznie znaczącą. Komitet rozważył również korzyści ze stosowania triflurydyny/tipiracylu w kontekście rozwiązań, które można zastosować w przypadku napotkania wysokiego stosunku kosztów do efektywności. Ponadto, ponieważ triflurydyna/tipiracyl jest odpowiednikiem leku sierociego, SMC może zaakceptować większą niepewność pod względem ekonomicznym.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (60 tabl., 20 mg + 8,19 mg)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] / mGC [przerzutowy rak żołądka] – refundacja z budżetu szpitala	
Belgia		Nie dotyczy	
Bułgaria		Nie dotyczy	
Chorwacja		Nie dotyczy	
Cypr		mCRC – dostęp zapewniany przez przetargi szpitalne	
Czechy		mCRC	
Dania		mCRC – imiennie dla pacjenta	
Estonia		mCRC	
Finlandia		mCRC/mGC	
Francja		mCRC/mGC	
Grecja		mCRC/mGC	
Hiszpania		mCRC	
Holandia		Nie dotyczy	
Irlandia		mCRC	
Islandia		mCRC	
Liechtenstein		Nie dotyczy	
Litwa		mCRC/mGC	
Luksemburg		mCRC/mGC	
Łotwa		mCRC/mGC	
Malta		Nie dotyczy	
Niemcy		mCRC/mGC	
Norwegia		mCRC	
Portugalia		mCRC/mGC	
Rumunia		mCRC	
Słowacja		mCRC	
Słowenia		Nie dotyczy	
Szwajcaria		mCRC/mGC	
Szwecja		mCRC/mGC	
Węgry		Nie dotyczy	
Włochy		mCRC/mGC	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (60 tabl., 20 mg + 8,19 mg) jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (20 tabl., 15 mg + 6,14 mg)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] / mGC [przerzutowy rak żołądka] – refundacja z budżetu szpitala	
Belgia		mCRC/mGC	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Bułgaria		mCRC/mGC	
Chorwacja		mCRC/mGC	
Cypr		mCRC – dostęp zapewniany przez przetargi szpitalne	
Czechy		mCRC	
Dania		mCRC – imiennie dla pacjenta	
Estonia		mCRC	
Finlandia		mCRC/mGC	
Francja		mCRC/mGC	
Grecja		mCRC/mGC	
Hiszpania		mCRC	
Holandia		mCRC/mGC	
Irlandia		mCRC	
Islandia		mCRC	
Liechtenstein		Nie dotyczy	
Litwa		Nie dotyczy	
Luksemburg		mCRC/mGC	
Łotwa		mCRC/mGC	
Malta		Nie dotyczy	
Niemcy		mCRC/mGC	
Norwegia		mCRC	
Portugalia		mCRC/mGC	
Rumunia		mCRC	
Słowacja		mCRC	
Słowenia		mCRC/mGC	
Szwajcaria		mCRC/mGC	
Szwecja		mCRC/mGC	
Węgry		mCRC/mGC	
Włochy		mCRC/mGC	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (20 tabl., 15 mg + 6,14 mg) jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (60 tabl., 15 mg + 6,14 mg)**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] / mGC [przerzutowy rak żołądka] – refundacja z budżetu szpitala	
Belgia		Nie dotyczy	
Bułgaria		Nie dotyczy	
Chorwacja		Nie dotyczy	
Cypr		mCRC – dostęp zapewniany przez przetargi szpitalne	
Czechy		mCRC	
Dania		mCRC – imiennie dla pacjenta	
Estonia		mCRC	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Finlandia		mCRC/mGC	
Francja		mCRC/mGC	
Grecja		mCRC/mGC	
Hiszpania		mCRC	
Holandia		Nie dotyczy	
Irlandia		mCRC	
Islandia		mCRC	
Liechtenstein		Nie dotyczy	
Litwa		mCRC/mGC	
Luksemburg		mCRC/mGC	
Łotwa		mCRC/mGC	
Malta		Nie dotyczy	
Niemcy		mCRC/mGC	
Norwegia		mCRC	
Portugalia		mCRC/mGC	
Rumunia		mCRC	
Słowacja		mCRC	
Słowenia		Nie dotyczy	
Szwajcaria		mCRC/mGC	
Szwecja		mCRC/mGC	
Węgry		Nie dotyczy	
Włochy		mCRC/mGC	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (60 tabl., 15 mg + 6,14 mg) jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (20 tabl., 20 mg + 8,19 mg)**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] / mGC [przerzutowy rak żołądka] – refundacja z budżetu szpitala	
Belgia		mCRC/mGC	
Bułgaria		mCRC/mGC	
Chorwacja		mCRC/mGC	
Cypr		mCRC – dostęp zapewniany przez przetargi szpitalne	
Czechy		mCRC	
Dania		mCRC – imiennie dla pacjenta	
Estonia		mCRC	
Finlandia		mCRC/mGC	
Francja		mCRC/mGC	
Grecja		mCRC/mGC	
Hiszpania		mCRC	
Holandia		mCRC/mGC	
Irlandia		mCRC	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Islandia		mCRC	
Liechtenstein		Nie dotyczy	
Litwa		Nie dotyczy	
Luksemburg		mCRC/mGC	
Łotwa		mCRC/mGC	
Malta		Nie dotyczy	
Niemcy		mCRC/mGC	
Norwegia		mCRC	
Portugalia		mCRC/mGC	
Rumunia		mCRC	
Słowacja		mCRC	
Słowenia		mCRC/mGC	
Szwajcaria		mCRC/mGC	
Szwecja		mCRC/mGC	
Węgry		mCRC/mGC	
Włochy		mCRC/mGC	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (20 tabl., 20 mg + 8,19 mg) jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.02.2023 r., znak PLR.4500.2331.2022.15.PTO, PLR.4500.2332.2022.14.PTO, PLR.4500.2333.2022.15.PTO, PLR.4500.2334.2022.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 23.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649;
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618;
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625;
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632;

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod (III linia leczenia).

### Problem zdrowotny

#### ICD-10 C16 Nowotwór złośliwy żołądka

Nowotwór może rozwinąć się w każdej z części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę.

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (*adenocarcinoma*). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielejacej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 r. liczba zachorowań wyniosła ogółem ok. 4,5 tys. osób, w tym 2,9 tys. mężczyzn i 1,6 tys. kobiet.

Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Łącznie w 2020 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło blisko 5 tys. pacjentów.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca za technologię alternatywną dla wnioskowanej interwencji jest terapia standardowa BSC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi ESMO zalecanym postępowaniem w leczeniu linii raka żołądka jest zastosowanie chemioterapii: doustnie triflurydyna/typiracyl (wnioskowana interwencja) albo dożylnie taksan lub irynotekan, jeżeli są preferowane i nie były wcześniej stosowane. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. w omawianym wskazaniu mogłyby być zastosowane m.in.: docetaxel oraz irynotekan. Wnioskodawca w swoim uzasadnieniu powołuje się na kryteria kwalifikacji do programu, w świetle których wymagane jest wcześniejsza nieskuteczność dwóch schematów leczenia zaawansowanej choroby, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod. Zdaniem analityków przytoczony zapis nie wyklucza możliwości zastosowania jednego z proponowanych przez wytyczne ESMO schematów w całości wnioskowanej populacji, w związku z czym powinny zostać uznane za technologię alternatywną dla wnioskowanej, tej części populacji, u której chemioterapia może być zastosowana.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97) w zakresie przeżycia całkowitego- mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,8 miesiąca (95%CI: 5,4; 8,0) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,2 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,9) w grupie placebo.

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77) w zakresie przeżycia wolnego od progresji- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,1 miesiąca (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 1,9 miesiąca (95%CI: 2,0; 3,8) w grupie placebo.

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77) w zakresie czasu do pogorszenia sprawności według ECOG - mediana czasu do pogorszenia wynosiła 4,8 miesiąca w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 2,0 miesiąca w grupie placebo.

Mediana czasu do pogorszenia wyniku w skali QLQ-C30 o  $\geq 5$  punktów w subpopulacji 3L wyniosła 2,4 (95%CI: 0,21; 0,33). W populacji ITT mediana czasu do pogorszenia wyniosła 2,6 miesiąca w grupie triflurydyny/typiracylu i 2,3 miesiąca w grupie placebo.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (TEAE) w grupie placebo (95%) była zbliżona do częstości w grupie T/T (98%). TEAE związane z leczeniem zaobserwowano u 105 pacjentów (85%) w grupie T/T oraz 36 pacjentów (57%) w grupie placebo.

Zdarzenia stopnia  $\geq 3$  zaobserwowano u 56% chorych w grupie placebo oraz u 84% chorych w grupie T/T.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u ponad 48% chorych przyjmujących T/T w porównaniu do 37% w grupie placebo. Za związane z leczeniem uznano odpowiednio zdarzenia u 15 (12%) i 3 (5%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 19 pacjentów (15%) leczonych T/T w porównaniu do 13 (21%) w grupie placebo.

Zgon w trakcie badania stwierdzono u 85 pacjentów (67%) w grupie T/T oraz u 53 (83%) w grupie placebo. Spośród nich za związane ze zdarzeniami niepożądanymi uznano 21 (17%) w grupie T/T oraz 5 (8%) w grupie placebo.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Terapię triflurydyną/typiracylem porównano z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

W związku z wybranym przez wnioskodawcę podejściem dotyczącym technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).



  
  
**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych, niemniej rekomendacje oceniały szersze wskazanie niż oceniane w niniejszej analizie, tj. chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia. Pięć rekomendacji było pozytywnych, w tym 3 warunkowo. W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na niezaspokojone potrzeby chorych z zaawansowanym rakiem żołądka. Dwie rekomendacje warunkowe dotyczyły konieczności dostarczania leku po niższej cenie, a jedna ograniczała stosowanie leku tylko w III linii leczenia. W przypadku jednej rekomendacji wskazano jedynie na niewielką korzyść z zastosowania leku, bez jednoznacznej rekomendacji dotyczącej finansowania

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przeгляд nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6. Analizy Weryfikacyjnej.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, Alsina M, Ghidini M, Faustino C, Gorbunova V, Zhavrid E, Nishikawa K, Hosokawa A, Yalçın Ş, Fujitani K, Beretta GD, Cutsem EV, Winkler RE, Makris L, Ilson DH, Taberero J. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e668. PMID: 30355453.
- Taberero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, Fornaro L, Catenacci DVT, Fougeray R, Moreno SR, Azcue P, Arkenau HT, Alsina M, Ilson DH. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open.* 2021 Aug;6(4):100200. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100200. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34175675; PMCID: PMC8253956.
- Shitara K, George B, Taieb J, Sundar R, Fakih M, Makris L. The impact of prior therapies on outcomes with trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in the phase III TAGS trial. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3\_suppl (January 20, 2021) 247-247. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.247

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2022 Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020.
- NCCN 2023 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 1.2023. March 10, 2023.
- DGHO 2022 Lordick F, Al-Batran S., Borner M et al. Magenkarzinom. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gastric Cancer. August 2022.
- SEOM 2020 Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):236-244.
- CADTH 2020 pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC). FINAL RECOMMENDATION <https://www.cadth.ca/trifluridine-tipiracil-lonsurf-gastric-cancer-details> (dostęp: 16.05.2023)
- G-Ba 2020 Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Trifluridine/Tipiracil (New Therapeutic Indication: Metastatic Gastric Carcinoma, Pretreated Patients) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4245/> (dostęp: 16.05.2023)
- HAS 2020 TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 24 JUNE 2020; trifluridine / tipiracil LONSURF 15/6.14 mg and 20/8.19 mg tablets; New indication (gastric cancer) [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191466/fr/lonsurf-tipiracil-trifluridine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191466/fr/lonsurf-tipiracil-trifluridine) (dostęp: 16.05.2023)
- NICE 2020 Trifluridine–tipiracil for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after 2 or more treatments. Technology appraisal guidance, published: 14 December 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta852> (dostęp: 16.05.2023)
- PBAC 2019 Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/trifluridine-with-tipiracil-tablet-containing-15-mg-trifluridine> (dostęp: 16.05.2023)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lonsurf Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
- OT.4220.40.2022 Opracowanie Agencji dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających trastuzumab w postaci dożylniej
- Zhou 2020 Zhou K, Zhou J, Zhang M, Liao W, Li Q. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil (TAS102) for heavily pretreated metastatic gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(3):337-343. doi:10.1007/s12094-019-02127-6

Gourzoulidis 2021 Gourzoulidis G, Koulentaki M, Koumariou A, et al. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil as a third-line treatment of metastatic gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, among patients previously treated in Greece. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022 Mar;22(2):259-269.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Zał. 2. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Zał. 3. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza kliniczna. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Zał. 4. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Zał. 5. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Warszawa 2022.
- Zał. 6. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.4.2023.4.IT. [REDACTED]. Warszawa 2023.