



Rekomendacja nr 60/2023

z dnia 6 czerwca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Lonsurf (triflurydyna + typiracyl)

**w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na
zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Lonsurf w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej „1196.0, Trifluridyna, typiracyl” i wydawanie go bezpłatnie,

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Lonsurf jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Wnioskowane warunki finansowania obejmują zakwalifikowanie produktu leczniczego Lonsurf do istniejącej grupy limitowej: „1196.0, Trifluridyna, typiracyl”, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii jest oparta o wyniki randomizowanego badania klinicznego 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, tj. populacja trzeciej linii stanowiąca 190 z 507 pacjentów (126 w grupie triflurydyny/typiracylu oraz 64 w grupie placebo).

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.

Istotną statystycznie przewagę na korzyść T/T stwierdzono także w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Terapia T/T wiązała się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu równą 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77). Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,1 miesiąca (95%CI: 2,0; 3,8) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 1,9 miesiąca (95%CI: 1,8; 1,9)

w grupie placebo. W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono również 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 miesiące w grupie placebo. Mediana czasu do pogorszenia wyniku w skali QLQ-C30 o ≥ 5 punktów w subpopulacji trzeciej linii wyniosła 2,4 (95%CI: 0,21; 0,33).

W zakresie analizy 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 ≥ 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ponadto, na wiarygodność oszacowań oraz konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, w analizie założono taką samą skuteczność BSC i placebo w analizowanym wskazaniu, ale nie przedstawiono argumentów na poparcie powyższego założenia.

Wydatki z budżetu płatnika przedstawione w analizie wnioskodawcy oraz poszerzający się zakres wskazań refundacyjnych ocenianej technologii stanowią argument za ustaleniem maksymalnych wydatków z budżetu płatnika.

Odnaleziono wytyczne kliniczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023), European Society for Medical Oncology (ESMO 2022), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2022) i Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2020) wskazują terapię z wykorzystaniem triflurydyny i typiracyli jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciej linii raka żołądka/potężenia przełykowo-żołądkowego.

Odnaleziono 6 rekomendacje refundacyjnych odnoszących się do leku Lonsurf (HAS 2020, CADTH 2020, NICE 2020, SMC 2020, G-Ba 2020, PBAC 2019). Należy jednak zaznaczyć, iż oceniały one szersze wskazanie niż oceniane w niniejszej analizie, tj. chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia. Pięć rekomendacji było pozytywnych, w tym 3 warunkowo (CADTH 2020, NICE 2020, SMC 2020). 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 (G-Ba) wskazano jedynie na niewielką korzyść z zastosowania leku, bez jednoznacznej rekomendacji dotyczącej finansowania

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649, cena zbytu netto: 8 483,90 zł
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618, cena zbytu netto: 2 120,98 zł
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625, cena zbytu netto: 6 362,93 zł
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632, cena zbytu netto: 2 827,97 zł

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej, tj.: "1196.0, Trifluridyna, typracyl”.

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15)

Wśród nowotworów złośliwych przełyku wyróżniamy: raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (>90% przypadków) oraz inne – mięsaki, rakowiaki i chłoniaki. W prawie $\frac{3}{4}$ przypadków gruczolakorak występuje w części dalszej przełyku, a $\frac{1}{2}$ przypadków raka płaskonabłonkowego – w części środkowej. Najrzadziej ($\leq 10\%$) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Liczba zachorowań w Polsce w 2020 r. wyniosła ogółem ok. 1,3 tys. osób, w tym 976 mężczyzn i 343 kobiet. Pod względem umieralności, rak przełyku był na 13. miejscu wśród mężczyzn, zaś w grupie kobiet stanowił 24. przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Ogółem w 2020 r. z powodu raka przełyku zmarło w Polsce ok. 1,6 tys. pacjentów.

Rokowanie zależy przede wszystkim od lokalizacji nowotworu, zaawansowania w chwili rozpoznania oraz typu histologicznego. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana dopiero w zaawansowanym stadium, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć to 5-10%

Rak żołądka (ICD-10: C16)

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, występującym w 95% przypadków jest gruczolakorak, wywodzący się z komórek błony śluzowej wyściełającej żołądek. Pozostałe nowotwory żołądka to chłoniaki, guzy neuroendokryne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 r. liczba zachorowań na raka żołądka wyniosła ogółem 4,5 tys. osób, w tym 2,9 tys. mężczyzn i 1,6 tys. kobiet. Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą u mężczyzn i siódmą u kobiet najczęstszą przyczynę zgonu z powodu

nowotworów u mężczyzn w Polsce. Łącznie w 2020 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło blisko 5 tys. pacjentów. Wycięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał podtrzymującą terapię standardową BSC (ang. *best supportive care*).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, 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, tej części populacji, u której chemioterapia może być zastosowana

Podsumowując, wybór komparatora uznano za niezasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Lonsurf złożony jest z triflurydyny (przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny) oraz typiracylu (inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy)).

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, zaburzając funkcję DNA i zapobiegając proliferacji komórek.

Ze względu na fakt, iż triflurydyna jest szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, dołączony jest także inhibitor TPazy, typiracyl.

Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodoru przeciwko kilku przeszczepom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Lonsurf jest wskazany w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.

Wnioskowane wskazanie stanowi zakwalifikowanie produktu leczniczego Lonsurf do istniejącej grupy limitowej: „1196.0, Trifluridyna, typiracyl” i jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej uwzględniono 1 randomizowane badania kliniczne:

- TAGS – ocena skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (T/T) w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego), którzy leczeni byli wcześniej co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego. Porównano skuteczność triflurydyny/typiracylu stosowanego w dawce 35 mg/m² podawanego 2x dziennie, w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia (N=337) z placebo podawanym w ten sam sposób (N=170). Jednocześnie, zarówno pacjenci w grupie interwencji jak i w grupie placebo otrzymywali dodatkowo najlepszą dostępną terapię (ang. *best supportive care*, BSC). Zastosowano hipotezę superiority. Randomizacja została przeprowadzona w stosunku 2:1, za pomocą metody dynamicznej alokacji z interaktywnym głosowym systemem odpowiedzi internetowych (IXRS) i stratyfikacją według regionu (Japonia vs reszta świata), stanu sprawności ECOG (0 vs 1) oraz wcześniejszego leczenia ramucyrumabem (tak vs nie).

Liczebność ocenianej populacji (trzecia linia leczenia): 190 z 507 pacjentów (126 w grupie triflurydyny/typiracylu oraz 64 w grupie placebo).

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania TAGS zgodnie z Cochrane Handbook. Wykazano niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Skuteczność

Badanie TAGS- populacja związana z trzecią linią leczenia

Przeżycie całkowite (OS)

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

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść triflurydyny/typiracylu (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: 2,0; 3,8) w grupie otrzymującej triflurydyny/typiracyl i 1,9 miesiąca (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie placebo.

Pogorszenie stanu sprawności według ECOG

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść triflurydyny/typiracylu (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 triflurydyny/typiracyl i 2 miesiące w grupie placebo.

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

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma liniami leczenia, mediana czasu do pogorszenia wyniku w skali QLQ-C30 o ≥ 5 punktów 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.

Bezpieczeństwo

Badanie TAGS

Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (TEAE) była zbliżona w obydwu grupach i wystąpiła wśród 122 z 126 (98%) pacjentów w grupie interwencji oraz wśród 60 z 63 (95%) pacjentów w grupie placebo.

TEAE ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 104 z 126 (84%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 35 z 63 (56%) pacjentów w grupie placebo, TEAE związane z leczeniem u 105 z 126 (85%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 36 z 63 (57%) pacjentów w grupie placebo. TEAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 19 z 126 (15%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 13 z 63 (21%) pacjentów w grupie placebo.

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowo u 59 z 126 (48%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 23 z 63 (37%) pacjentów w grupie placebo. SAE związane z leczeniem wystąpiły u 15 z 126 (12%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 3 z 63 (5%) pacjentów w grupie placebo.

Zgon w trakcie badania stwierdzono u 85 pacjentów (67%) w grupie interwencji oraz u 53 (83%) w grupie placebo, za związane ze zdarzeniami niepożądanymi uznano 21 z 126 (17%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 5 z 63 pacjentów (8%) w grupie placebo.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Lonsurf

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, EMA, FDA

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.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem wyników dla subpopulacji trzeciej linii leczenia (3L) 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynoszącym 10 lat.

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analizy podstawową 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.

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy progowej

[Redacted]

Przy wartości ICUR, oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, jest równa:

[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości



Analiza probabilistyczna

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



Ograniczenia analizy

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.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: istniejący – przedstawiający aktualną praktykę kliniczną, w której pacjenci z populacji docelowej otrzymują wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w scenariuszu tym uwzględnione zostały koszty diagnostyki, monitorowania i chemioterapii paliatywnej oraz nowy – zakładający, że wszyscy pacjenci dotychczas stosujący wyłącznie BSC będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Lonsurf.

Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wynosi: 511 (min. 320, max. 542), zarówno w I., jak i II. roku refundacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted]

Ograniczenia analizy

[Redacted]

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023), European Society for Medical Oncology (ESMO 2022), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2022) i Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2020) wskazują terapię z wykorzystaniem triflurydyny i typiracyli jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciej linii raka żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczyły one szerszego wskazania niż oceniane w niniejszej analizie, tj. chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia.

Dwie z nich były pozytywne:

- HAS 2020 (fr. *Haute Autorité de Santé*) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakerakiem wpustu żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma systemowymi schematami leczenia, przy stanie sprawności 0 lub 1 w skali PS-ECOG. Jako uzasadnienie wskazano umiarkowane korzyści kliniczne ze stosowania leku.
- PBAC 2019 (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) we wskazaniu: leczenie pacjentów z gruczolakerakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakerakiem 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. Uznano, że istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie kliniczne na dodatkowe terapie dla pacjentów z opornym gruczolakerakiem, a triflurydyna/typiracyl u części z tych pacjentów zapewnia niewielką, ale istotną klinicznie poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z BSC. Ponadto, wskazano, że opłacalność triflurydy/typiracylu byłaby akceptowalna po cenie zaproponowanej we wniosku.

Trzy z nich były pozytywne warunkowo:

- CADTH 2020 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem wpustu żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami chemioterapii obejmującej fluoropirymidynę, platynę i taksan lub irynotekan oraz, jeśli to właściwe terapię celowaną HER2 pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Uzasadnieniem było wykazanie korzyści klinicznej z zastosowania triflurydyny-typiracylu w porównaniu z leczeniem podtrzymującym (BSC) na podstawie istotnej statystycznie i klinicznie poprawy przeżycia całkowitego (OS). Wskazywano także, że profil bezpieczeństwa leku jest zadowalający i nie wpływa negatywnie na jakość życia, a triflurydyna/typiracyl stanowią dla pacjentów dodatkową opcję leczenia, która zapewnia lepszą przeżywalność.
- NICE 2020 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) we wskazaniu: leczenie raka żołądka z przerzutami lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego po 2 lub więcej liniach leczenia pod warunkiem, że firma dostarczy triflurydynę-typiracyl w obniżonej cenie. Jako uzasadnienie wskazano, że dowody kliniczne sugerują, iż osoby otrzymujące triflurydynę-typiracyl żyją dłużej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi BSC.
- SMC 2020 (ang. *Scottish Medicines Consortium*) we wskazaniu: leczenie osób dorosłych z rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, z przerzutami, po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii systemowych pod warunkiem ograniczenia stosowania terapii w III linii leczenia. Jako uzasadnienie wskazywano wyniki przeżycia całkowitego, które można uznać za klinicznie znaczące.

Jedna bez jednoznacznej rekomendacji dotyczącej finansowania:

- G-Ba 2020 (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma systemowymi schematami leczenia zaawansowanej choroby wskazuje, że wykazano niewielką dodatkową korzyść kliniczną. Jako uzasadnienie wskazano, że ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe określenie, w jaki sposób terapia z zastosowaniem triflurydyna/typiracyl + BSC wpływa na specyficzne objawy choroby i jakość życia pacjentów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.02.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2331.2022.15.PTO, PLR.4500.2332.2022.14.PTO, PLR.4500.2333.2022.15.PTO, PLR.4500.2334.2022.14.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2023 z dnia 5 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna + typiracyl) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2023 z dnia 5 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna + typiracyl) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
2. Raport nr OT.423.1.4.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Lonsurf (triflurydyna + typiracyl) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 24.05.2023r.