



***Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu leczniczego Lonsurf®
(triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu
z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych
pacjentów z przerzutowym rakiem jelita
grubego***

Kwiecień 2024

Wersja 1.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

SERVIER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Burakowska 14
01-066 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.
ul. Królewska 21
32-087 Wola Zachariaszowska
www.econmed.eu

Autorzy:

██████████
██████████
██████████
██████████

Data zakończenia opracowania:

Kwiecień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

1.	STRESZCZENIE	5
2.	CEL OPRACOWANIA	7
3.	TRIFLURYDYNA/TYPIRACYL (PRODUKT LECZNICZY LONSURF®) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM – WNIOSKOWANE ZMIANY W WARUNKACH FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	10
4.	METODYKA	13
4.1.	EPIDEMIOLOGIA	14
4.1.1.	Przegląd dostępnych danych	14
4.1.2.	Populacja docelowa	17
4.1.3.	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	18
4.1.4.	Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	19
4.1.5.	Populacja pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – zestawienie	19
4.2.	UDZIAŁY W RYNKU	19
4.3.	KOSZTY	20
4.4.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	23
5.	OSZACOWANIE AKTUALNYCH ROCZNYCH WYDATKÓW	25
6.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	26
6.1.	WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	26
6.2.	WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	28
6.3.	WYNIKI ANALIZY DODATKOWEJ	30
7.	WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	33
8.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	34
9.	WNIOSKI KOŃCOWE	36
10.	ZAŁĄCZNIK – SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	37
11.	BIBLIOGRAFIA	41
12.	SPIS TABEL	42
13.	SPIS WYKRESÓW	43

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Analiza ekonomiczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B.4	Program lekowy „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”
BEW	Bewacyzumab
C.82.c	Załącznik do obwieszczenia MZ określający warunki finansowania bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego
CHB	Cena hurtowa brutto
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RJG	Rak jelita grubego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
T/T	Triflurydyna/typiracyl

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania było przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji publicznych triflurydyny i typiracylu (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu

z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o.o.

Metodyka analizy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia obejmowała analizę wpływu na budżet, analizę scenariuszy skrajnych, analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz ocenę aspektów etycznych i społecznych.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy obejmuje okres dwóch pierwszych lat od daty rozpoczęcia finansowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem we wnioskowanej populacji ze środków publicznych.

Rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- Istniejący, w którym leczenie triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T+BEW) nie będzie refundowane ze środków publicznych w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, odpowiada to obecnej sytuacji, w której finansowana ze środków publicznych jest tylko monoterapia T/T.
- Nowy, zakładający wprowadzenie refundacji terapii T/T+BEW w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

spełniającej kryteria kwalifikacji zawarte w zapisie programu lekowego B.4.

Populację docelową określono na podstawie danych pochodzących z okresu 12 miesięcy bezpośrednio poprzedzających wprowadzenie refundacji T/T w drugim wskazaniu (PL B.58). Dane te udostępnione zostały wnioskodawcy w ramach umowy podziału ryzyka. Na ich podstawie oszacowano liczbę pacjento-terapii leczonych w ciągu roku. Dane te są najbardziej wiarygodne, aktualne i jednocześnie dostarczone bezpośrednio przez płatnika publicznego.

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym przyjęto na poziomie 0% dla T/T+BEW oraz 100% dla T/T. W scenariuszu nowym udziały w rynku obrazują całkowite przejęcie udziałów: 100% dla T/T+BEW oraz 0% dla T/T.

Uwzględnione poniższe kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, a koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej:

- Triflurydyna/typiracyl bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Bewacyzumab,
- Podania leków,
- Diagnostyka w programie lekowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy podstawowej pokazują, że dla scenariusza istniejącego wszyscy pacjenci będą leczeni triflurydyną/typiracylem, a leczenie T/T z bewacyzumabem nie będzie stosowane z powodu braku refundacji. Natomiast w scenariuszu nowym leczenie T/T+BEW będzie stosowane u [REDAKTOWANE] pacjentów w każdym z dwóch kolejnych lat analizowanego okresu, czyli wszyscy pacjenci z T/T kwalifikujący się do leczenia bewacyzumabem otrzymają terapię skojarzoną.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu T/T+BEW w ramach programu lekowego B.4 ze

środków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych, prognozowane wydatki NFZ:

- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą się o [REDAKTOWANE] zarówno w 1., jak i 2. roku po wprowadzeniu refundacji w porównaniu ze scenariuszem istniejącym,
- bez uwzględnienia RSS wzrosną o 67,7 mln zł zarówno w 1. i 2. roku po wprowadzeniu zmian w refundacji.

Koszt finansowania produktu Lonsurf® ze środków publicznych zakładając realizację założeń scenariusza nowego oraz przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka wyniesie rocznie:

- [REDAKT] w populacji docelowej leczonej skojarzeniem T/T+BEW
- [REDAKT] w całkowitej populacji stosującej triflurydynę/typiracyl w monoterapii oraz w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Przewidywany wzrost wydatków wynika wyłącznie z wydłużenia czasu leczenia pacjentów stosujących leczenie skojarzone. Terapia T/T+BEW pozwala wydłużyć życie pacjentów z rakiem jelita grubego oraz czas bez progresji choroby, dlatego okres leczenia chorych ulega ponad [REDAKT]. Jednocześnie należy podkreślić, że oczekiwana liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia nie powinna ulec zmianie.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wskazują, że w scenariuszu minimalnym leczenie T/T+BEW będzie

Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych terapii triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem zapewni dostęp do skutecznej technologii lekowej, dla grupy dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

W wyniku realizacji scenariusza nowego, tj. refundacji terapii triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem, wnioskowana technologia stosowana będzie u [REDAKT] rocznie w 2 kolejnych latach horyzontu czasowego. W obu latach horyzontu czasowego wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji zostaną objęci leczeniem T/T+BEW w ramach programu lekowego B.4.

W przypadku podjęcia decyzji o wprowadzeniu terapii skojarzonej, prognozowane wydatki NFZ przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą rocznie się [REDAKT] w ciągu dwóch pierwszych latach po wprowadzeniu refundacji.

Pozytywna decyzja dotycząca zmiany w warunkach finansowania skutkować będzie wydłużeniem przeżycia ponad [REDAKT] pacjentów rocznie o łącznie

stosowane rocznie u [REDAKT] pacjentów, zaś w scenariuszu maksymalnym – [REDAKT] pacjentów w kolejnych dwóch latach od rozpoczęcia refundacji.

Przy założeniu scenariusza minimalnego koszty inkrementalne ulegają obniżeniu o ok. 8% (zarówno w wariancie z, jak i bez RSS). Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, koszty inkrementalne wynoszą rocznie [REDAKT] (ponad [REDAKT] mniej niż w analizie podstawowej). W wariancie bez uwzględnienia RSS roczne koszty inkrementalne wynoszą 62,1 mln zł (o ponad 5,5 mln zł mniej niż w analizie podstawowej).

Zakładając scenariusz maksymalny wydatki inkrementalne w horyzoncie analizy wzrastają o 8% w analizowanym horyzoncie czasowym (z i bez RSS). Uwzględniając RSS, koszty inkrementalne wynoszą rocznie [REDAKT] (wzrost rocznych kosztów inkrementalnych o [REDAKT]). Natomiast bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wzrastają do 73,3 mln zł.

[REDAKT] LY oraz o [REDAKT] QALYs. Zastosowanie skojarzenia T/T+BEW może przynieść dodatkowe [REDAKT] lata życia wolnych od progresji choroby. Analogiczne wyniki prognozuje się w kolejnych latach programu lekowego.

Należy zatem wnioskować, że korzyści kliniczne związane z leczeniem skojarzeniem T/T+BEW wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego i związane są z wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz z ponad dwukrotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Ponadto, zarówno lek triflurydyna/typiracyl, jak i bewacyzumab są już dostępne w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego w warunkach polskich, a ośrodki oraz specjaliści posiadają doświadczenie w ich stosowaniu. Dzięki temu, leczenie skojarzone T/T+BEW nie będzie stanowić dodatkowego obciążenia dla organizacji ochrony zdrowia. Jednocześnie nowa opcja leczenia może być dostosowana do indywidualnych potrzeb oraz charakterystyki pacjentów onkologicznych.

2. Cel opracowania

Celem opracowania było przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania ze środków publicznych triflurydyny i typiracylu (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (RJG), w ramach istniejącego programu lekowego B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o.o.

Kluczowe dane dotyczące historii przebiegu procesu rejestracji nowego wskazania dla leku Lonsurf, w skojarzeniu z bewacyzumabem (w kontekście prac Rady Przejrzystości nad zasadnością wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4.) są następujące:

- 4 maja 2023 r. w *New England Journal of Medicine* został opublikowany raport z próby klinicznej SUNLIGHT. Wyniki badania wykazały istotny statystycznie i znaczący klinicznie wpływ dodania bewacyzumabu (BEW) do leczenia triflurydyną/typiracylem (T/T) chorych w trzeciej linii przerzutowego raka jelita grubego. Mediana przeżycia całkowitego OS wyniosła 10,8 miesięcy w grupie T/T+BEW vs 7,5 miesięcy w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy poziomie istotności $P < 0,001$;
- W lipcu 2023 r. terapia skojarzona triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem (T/T+BEW) została umieszczona w wytycznych leczenia przerzutowego raka jelita grubego ESMO z najwyższym poziomem dowodów naukowych [I; A], jako rekomendowany standard leczenia w trzeciej i dalszych liniach, niezależnie od obecności mutacji RAS i BRAF. Co istotne, leczenie skojarzone T/T+BEW otrzymało 4 punkty w skali *Magnitude of Clinical Benefit Scale* ESMO – należy wskazać, że żadna technologia wymieniana w wytycznych ESMO dla CRC nie posiada wyższej punktacji MCBS;
- 26 lipca 2023 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą skojarzenie leku Lonsurf® z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego;
- Obowiązujący na dzień wydania przez Komisję Europejską decyzji w sprawie terapii skojarzonej opis programu lekowego B.4, nie wykluczał możliwości zastosowania triflurydyny z typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – w programie nie określono czy połączenie T/T może zostać zastosowane wyłącznie w monoterapii czy też w kombinacji z innym lekiem;

- Dnia 26 lipca 2023 r. ukazał się protokół nr 29/2023 z posiedzenia Rady Przejrzystości AOTMiT z dnia 24 lipca 2023 r., na którym Rada Przejrzystości obradowała w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4, a także w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowej treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM. W obu przypadkach opinie Rady były pozytywne. Zaproponowane zmiany w treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM miały na celu poszerzenie dostępności leczenia bewacyzumabem u chorych z nowotworem złośliwym jelita grubego (C18), zgięcia esiczo–odbytniczego (C19) oraz odbytnicy (C20), poprzez odejście od wskazanych aktualnie schematów, stanu sprawności oraz ograniczenia dostępności dla pacjentów wolnych od przerzutów w OUN. Zaproponowane brzmienie odnosiło się jednak wyłącznie do wskazań rejestracyjnych bewacyzumabu. Zarówno analitycy Agencji, jak i Rada Przejrzystości przygotowując swoje stanowisko (opinię wydano z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023; data ukończenia: 19.07.2023 r.) nie mogli uwzględnić terapii skojarzonej T/T+BEW w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, ze względu na fakt, iż posiedzenie Rady miało miejsce przed formalnym zatwierdzeniem wskazania przez Komisję Europejską. Ostatecznie, leczenie skojarzone T/T+BEW nie zostało uwzględnione przez Ministerstwo Zdrowia w ramach kompleksowych zmian w zakresie finansowania terapii w mCRC wprowadzonych od 1 listopada 2023 r., tj. zmian w opisie programu lekowego B.4 oraz w katalogu chemioterapii (załącznik C.82.c);

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Przeszkodą w sfinansowaniu przez płatnika publicznego skojarzenia T/T+BEW zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz statusem rejestracyjnym produktu leczniczego Lonsurf, pomimo złożenia przez podmiot odpowiedzialny stosownego wniosku o objęcie refundacją, pozostaną dalej zapisy Załącznika C.82.c określające warunki refundacji bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego. Ograniczenie stanowią w tym wypadku w szczególności warunki stosowania BEW wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę, a także możliwość zastosowania BEW tylko w jednej, wybranej linii leczenia. Udostępnienie pacjentom przedmiotowej terapii wymaga zatem wprowadzenia zmian w zapisach

załącznika C.82.c polegających na dodaniu kolejnego możliwego skojarzenia (T/T+BEW) oraz usunięcia ograniczenia zastosowania BEW jedynie do jednej, wybranej linii leczenia.

3. Triflurydyna/typiracyl (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem – wnioskowane zmiany w warunkach finansowania ze środków publicznych

Produkt leczniczy Lonsurf® podawany doustnie jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, u dorosłych pacjentów w drugiej albo kolejnych liniach¹ chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF oraz anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii natomiast nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej triflurydną z typiracylem z powodu RJG. Produkt Lonsurf® finansowany jest w ramach listy B. *Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego*, dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach grupy limitowej: 1196.0, *Trifluridyna, tipiracil*. Finansowaniem objęte są cztery reprezentacje leku w dawkach 15+6,14 mg oraz 20+8,19 mg w opakowaniach zawierających 20 lub 60 tabletek powlekanych. [1]

Bewacyzumab (BEW) w populacji pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii – załącznik C.82.c do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ). BEW stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania. Leczenie stosuje się do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia. [1]

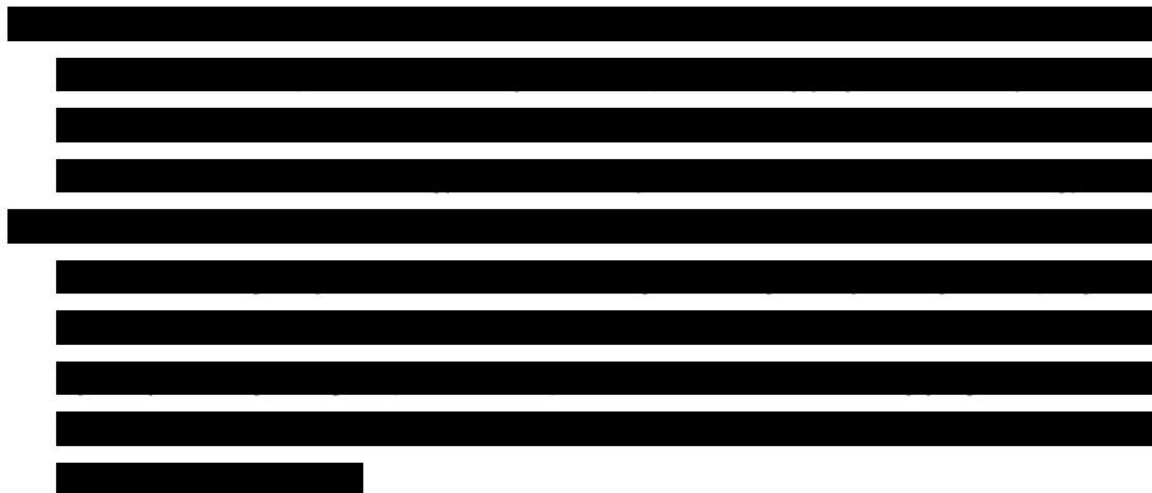
Obecne zapisy programu lekowego B.4 nie ograniczają zastosowania triflurydną z typiracylem (T/T) w skojarzeniu z bewacyzumabem – w programie nie określono czy T/T ma być użyty jako monoterapia czy też w skojarzeniu z innym lekiem. Wydaje się, że przeszkodą w finansowaniu wnioskowanego skojarzenia są zapisy Załącznika C.82.c określające warunki finansowania bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego. Przede wszystkim ograniczenie stanowią warunki stosowania BEW (1) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę oraz (2) w jednej, wybranej linii leczenia.

Badanie kliniczne SUNLIGHT [3] potwierdziło skuteczność schematu T/T+BEW niezależnie od wcześniejszego leczenia bewacyzumabem. Dlatego konieczne są zmiany w warunkach

¹ Linie chemioterapii odnoszą się do linii leczenia w ramach programu lekowego B.4 [2]

refundacji bewacyzumabu, pozwalające na zastosowanie go w połączeniu z T/T również w sytuacji użycia BEW w jednej z wcześniejszych linii leczenia.

Obowiązujący instrument dzielenia ryzyka polega na:



Wnioskowane warunki refundacji produktu Lonsurf® w skojarzeniu z bewacyzumabem (ceny urzędowe, grupa limitowa, poziom odpłatności, instrument dzielenia ryzyka) zestawia Tabela 1. Określone warunki nie odbiegają od obecnie obowiązujących przepisów i dotyczą opakowań leków, które obecnie są objęte refundacją.

Tabela 1. Warunki refundacji produktu Lonsurf®

Parametr	Opakowanie jednostkowe			
Substancja czynna	Triflurydyna, typiracyl			
Dawka (triflurydyna + typiracyl)	15+6,14 mg		20+8,19 mg	
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane			
Zawartość opakowania jednostkowego	20 tab. powł.	60 tab. powł.	20 tab. powł.	60 tab. powł.
Numer GTIN	05901571320618	05901571320625	05901571320632	05901571320649
Cena zbytu netto	2 120,98 zł	6 362,93 zł	2 827,97 zł	8 483,90 zł
Urzędowa cena zbytu (uwzględnia 8% podatek VAT)	2 290,66 zł	6 871,96 zł	3 054,21 zł	9 162,61 zł
Cena hurtowa (uwzględnia 6% marżę hurtową)	2 428,10 zł	7 284,29 zł	3 237,46 zł	9 712,36 zł
Grupa limitowa	1196.0, Triflurydyna, typiracyl			
DDD	Nie określono ¹			
Wysokość limitu finansowania	2 428,10 zł	7 284,29 zł	3 237,46 zł	9 712,36 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny			
Dopłata pacjenta	0,00 zł			
Kwota refundacji NFZ	2 428,10 zł	7 284,29 zł	3 237,46 zł	9 712,36 zł

Parametr	Opakowanie jednostkowe				
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)	██████	██████	██████	██████	██████
	██████	██████			

¹https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC59 (dostęp 30.11.2023), nie określono DDD z uwagi na bardzo indywidualne stosowanie oraz szeroki zakres dawek, uzależnionych od typu nowotworu i zaawansowania choroby nowotworowej
 CHB – cena hurtowa brutto, DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

Dla produktów lekowych zawierających substancję czynną bewacyzumab i refundowanych w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu raka jelita grubego (C18-C20), refundacja skojarzenia T/T+BEW wiązała się będzie z koniecznością zmiany zapisów załącznika C.82.c do Obwieszczenia MZ dot. listy leków refundowanych. Zmiany obejmować będą dodanie triflurydyny z typiracylem jako leku, z którym bewacyzumab może być stosowany w skojarzeniu oraz usunięcie zapisów, że BEW może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia (Tabela 2).

Tabela 2. Zmiana warunków refundacji bewacyzumabu w Załączniku C.82.c do Obwieszczenia MZ

Parametr	Załącznik C.82.c
Aktualny zapis	<p>Lek stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania IV (uogólnionym). Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia.</p> <p>Dawkowanie leku prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
Proponowane zmiany	<p>Lek stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę lub triflurydynę z typiracylem u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania IV (uogólnionym). Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia.</p> <p>Dawkowanie leku prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>

4. Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [4] oraz minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [5]. Oszacowania przedstawiono w ramach populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych ramach programu lekowego (PL) B.4. triflurydyną i typiracylem.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwagi na fakt, iż budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w całości pokrywa koszty związane z finansowaniem leczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, tzn. płatnika publicznego i świadczeniobiorców, gdyż najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów w niniejszej analizie, tj. koszty programu lekowego i chemioterapii ponoszone są w całości przez płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy obejmuje okres dwóch pierwszych lat od daty rozpoczęcia finansowania triflurydyny i typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem ze środków publicznych.

Scenariusze:

Rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- Istniejący, w którym triflurydyna i typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem nie będzie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.4., odpowiada to obecnej sytuacji, w której w ramach PL B.4. finansowana jest tylko monoterapia T/T;
- Nowy, zakładający wprowadzenie refundacji triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach PL B.4.

Wyniki:

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości (obejmującej również analizę scenariuszy skrajnych). Poza wpływem ekonomicznym na budżet płatnika publicznego zdecydowano się przedstawić dodane efekty zdrowotne w docelowej populacji chorych wynikające z realizacji założeń scenariusza nowego. Efekty zdrowotne obejmowały przeżycie całkowite (LYs), lata życia skorygowane o jakość (QALYs) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS) w całej populacji objętej leczeniem.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów objętych leczeniem triflurydyną/tipiracylem w ramach programu lekowego B.4. Oszacowania uwzględniały monoterapię T/T pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do leczenia bewacyzumabem, dlatego nie mogli zostać objęci terapią skojarzoną T/T+BEW (nie kwalifikowali się do włączenia do populacji docelowej).

4.1. Epidemiologia

4.1.1. Przegląd dostępnych danych

Źródło danych dotyczących liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia triflurydyną i tipiracylem (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego w Polsce stanowią:

- Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.4;
- Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby nowych pacjentów leczonych triflurydyną i tipiracylem w ramach programu lekowego B.4 w 2022 r. (dane NFZ dla wnioskodawcy);
- Dane określające odsetek pacjentów leczonych triflurydyną i tipiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®), kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem, pochodzące z przeprowadzonego wyszukiwania dostępnych materiałów i publikacji.

Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego przedstawiona w analizie pochodzi z serwisu Statystyki NFZ [6]. Najnowsze dostępne dane pochodzą z 2022 r. (Tabela 3)

Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych w PL B.4. w latach 2019-2022 [6]

Liczba pacjentów leczonych w PL B.4. w okresie:			
1-12.2019	1-12.2020	1-12.2021	1-12.2022
4 114	5 295	5 302	5 287

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych T/T w ramach PL B.4. w latach 2019-2022 również zaczerpnięto z serwisu Statystyki NFZ. Zwrócono się ponadto do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie liczby pacjentów (unikatowe numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.4., u których rozliczono substancję czynną „Trifluridinum + Tipiracilum” [7]. Otrzymano dane za okres styczeń-październik 2023 r. (Tabela 4).

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych T/T (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4. w latach 2019-2023 [6,7]

Liczba pacjentów leczonych T/T (produktem leczniczym Lonsurf) w PL B.4. w okresie:				
1-12.2019	1-12.2020	1-12.2021	1-12.2022	1-10.2023
314	1 852	1 691	1 791	1 619

Niska liczba pacjentów w 2019 roku wynika z wprowadzenia triflurydyny/typiracylu do PL B.4. od 1 listopada 2019 r. Powyższe dane uwzględniają wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Oznacza to, że zawierają one zarówno pacjentów, którzy zakończyli terapię np. w styczniu, byli leczeni przez kilka miesięcy/cały rok, jak i pacjentów, którzy dopiero rozpoczęli leczenie np. w grudniu danego roku. Z tego powodu, postanowiono uwzględnić bardziej wiarygodne dane dotyczące liczby pacjento-terapii w ciągu roku. Według danych wnioskodawcy w 2023 roku przeprowadzono [REDACTED]. Dane o liczbie opakowań produktu Lonsurf® dostarczonych do szpitali pochodzą z okresu 12 miesięcy bezpośrednio poprzedzających wprowadzenie refundacji triflurydyny/typiracylu w drugim wskazaniu – PL B.58 Leczenie raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (we wrześniu 2023 r. [8]). [REDACTED]

[REDACTED] Są to zatem dane najbardziej wiarygodne, aktualne i jednocześnie dostarczone bezpośrednio przez płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 5. Liczba pacjento-terapii T/T (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4. w 2023 r.

Liczba pacjento-terapii T/T (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4. w 2023 roku
[REDACTED]

W kolejnym kroku oszacowano odsetek nowych pacjentów leczonych preparatem Lonsurf kwalifikujących się do leczenia w skojarzeniu z bewacyzumabem. Zidentyfikowano informacje dotyczące odsetków pacjentów z działaniami niepożądanymi, którzy nie mogli kontynuować terapii bewacyzumabem. W profilu bezpieczeństwa leku Avastin (bewacyzumab) odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego dyskwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem na podstawie badań oszacowano na poziomie 8-22%. W wariancie podstawowym założono uśrednioną wartość, czyli że 85% pacjentów leczonych preparatem Lonsurf będzie kwalifikowało się do zastosowania bewacyzumabu (Tabela 6).

Tabela 6. Odsetek pacjentów dyskwalifikujących/kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem

Populacja pacjentów	Odsetek minimalny	Odsetek maksymalny	Odsetek średni
Pacjenci dyskwalifikujący się do leczenia bewacyzumabem	8%	22%	15%
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia bewacyzumabem	78%	92%	85%

Analizując zgromadzone dane, przyjęto następujące założenia przy szacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem:

1. Przyjęto utrzymanie się stałej rocznej liczby pacjentów w kolejnych latach analizy, z uwagi na spodziewane ustabilizowane się populacji spełniającej kryteria włączenia do leczenia triflurydyną/typiracylem po okresie rozpoczęcia programu z jego udziałem (2019-2020 r.) oraz okresie pandemicznym i po pandemicznym (2020-2022). Ponadto, spodziewany jest brak wzrostu liczby pacjentów w sytuacji refundacji skojarzenia z bewacyzumabem. Zatem dla dwóch kolejnych lat analizy założono stałą liczbę pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem równą liczbie pacjento-terapii w 2023 r. (Tabela 5).
2. Populacje pacjentów kwalifikujących się do leczenia T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T+BEW) w poszczególnych scenariuszach analizy oparto o odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem (Tabela 6). W analizie podstawowej przyjęto średni odsetek, w scenariuszu minimalnym uwzględniono odsetek minimalny, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odsetek maksymalny.

Analiza podstawowa wykazała, że roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem w obu latach analizy wyniesie [REDACTED] osób. Szczegóły oszacowań zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia - analiza podstawowa

Parametr	Odsetek	Okres	
		I rok analizy	II rok analizy
Całkowita liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4	100%	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW)	85%	[REDACTED]	[REDACTED]

Zakładając minimalny scenariusz oszacowano populację docelową równą [REDACTED] pacjentów w obu latach analizy (Tabela 8).

Tabela 8. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia – scenariusz minimalny

Parametr	Odsetek	Okres	
		I rok analizy	II rok analizy
Całkowita liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4	100%	■	■
Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW)	78%	■	■

Maksymalny scenariusz wskazuje, że liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia wynosi ■ w obu latach analizy (Tabela 9).

Tabela 9. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia – scenariusz maksymalny

Parametr	Odsetek	Okres	
		I rok analizy	II rok analizy
Całkowita liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4	100%	■	■
Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW)	92%	■	■

4.1.2. Populacja docelowa

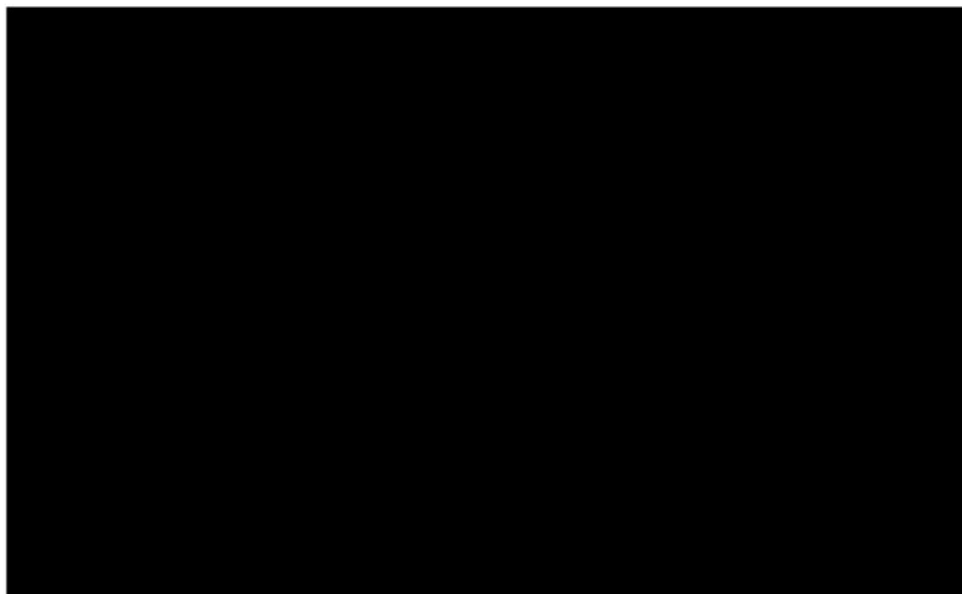
Zestawienie wielkości populacji docelowej dla 2 kolejnych lat horyzontu czasowego przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny

Wariant	I rok analizy	II rok analizy	Źródło
Analiza podstawowa	■	■	Tabela 7
Scenariusz minimalny	■	■	Tabela 8
Scenariusz maksymalny	■	■	Tabela 9

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do wartości całkowitych (liczba pacjentów), natomiast w kalkulacjach wykorzystano wartości niezaokrąglone

Wykres 1. Liczebność populacji docelowej – osoby kwalifikujące się do leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach PL B.4



4.1.3. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) [9] stosuje się 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 anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.

Wnioskowana technologia – triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem – może być stosowana u pacjentów, którzy mają wskazania do leczenia triflurydyną/typiracylem i nie mają przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano uwzględniając liczbę pacjento-terapii T/T w 2023 roku oraz odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu.

Tabela 11. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Okres		Źródło
	I rok analizy	II rok analizy	
Całkowita liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w PL B.4 (określona na podstawie liczby pacjento-terapii w 2023 r.)	■	■	Dane wnioskodawcy, na podstawie danych NFZ
Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW)	■	■	Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu [10]

4.1.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie terapia triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem nie jest finansowana ze względu na ograniczenia w zapisach Katalogu Chemioterapii dla BEW. Nie istnieją źródła pozwalające na wiarygodne oszacowanie skali zastosowania leczenia skojarzonego finansowanego poza systemem publicznej refundacji.

4.1.5. Populacja pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – zestawienie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [5] w analizie wpływu na system ochrony zdrowia należy wskazać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono właściwe wartości względem wnioskowanej populacji docelowej.

Tabela 12. Populacja pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem - zestawienie

Populacja	Okres		Referencje
	I rok analizy	II rok analizy	
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	Tabela 11
Docelowej, wskazanej we wniosku	■	■	Tabela 10
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	Rozdz. 4.1.4

4.2. Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci leczeni są wyłącznie triflurydyną/typiracylem w monoterapii, czyli bez leczenia z udziałem bewacyzumabu.

W celu oszacowania udziałów, przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem w momencie pozytywnej decyzji o refundacji terapii skojarzonej będą leczeni T/T+BEW. Założenie to wydaje się właściwym z uwagi na fakt, iż zarówno triflurydyna/typiracyl, jak i bewacyzumab są od co najmniej kilku lat refundowane u pacjentów z rakiem jelita grubego, dlatego zastosowanie ich w terapii skojarzonej nie będzie wpływało na organizację ochrony zdrowia u świadczeniodawców, np. nie będzie wymagało

dotaddkowego szkolenia personelu medycznego. Ponadto, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, które wskazują na uzyskanie lepszych efektów zdrowotnych przez chorych leczonych skojarzeniem T/T+BEW, większość z pacjentów, jak i zapewne lekarzy ich prowadzących słańać się będzie do zastosowania wnioskowanej strategii leczniczej (pod warunkiem braku przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu).

Tabela 13. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych

Scenariusz		I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący	T/T+BEW	0%	0%
	T/T	100%	100%
	Łącznie	100%	100%
Scenariusz nowy	T/T+BEW	100%	100%
	T/T	0%	0%
	Łącznie	100%	100%

4.3. Koszty

Uwzględnione poniższe kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, a koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej [12]:

- Triflurydyna/typiracyl bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Bewacyzumab,
- Podania leków,
- Diagnostyka w programie lekowym.

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [12] bazującej na wynikach badania SUNLIGHT CSR, terapia T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem wydłuży czas leczenia pacjentów (wydłużenie przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby), dlatego zestawienie kosztów rocznych przedstawiono w podziale na dwa sposoby leczenia:

- leczenie trifurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T+BEW),
- leczenie tylko trifurydyną/typiracylem (T/T).

Koszt trifurydyny/typiracylu bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS

Zgodnie z danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę w wariantcie bez RSS ceny hurtowe brutto produktów Lonsurf® są zgodne z cenami zamieszczonymi na aktualnej liście leków refundowanych [1], natomiast ceny z uwzględnieniem RSS odpowiadają obowiązującej umowie podziału ryzyka (szczegóły zobacz Tabela 1).

Tabela 14. Ceny produktów zawierających substancje czynne triflurydyna/typiracyl

Parametr	Dawka	Zawartość opakowania	CHB bez uwzględnienia RSS	CHB z uwzględnieniem RSS
Lonsurf, tabl. powl.	15+6,14 mg	20 szt.	2 428,10 zł	████████
	15+6,14 mg	60 szt.	7 284,29 zł	████████
	20+8,19 mg	20 szt.	3 237,46 zł	████████
	20+8,19 mg	60 szt.	9 712,36 zł	████████

CHB – cena hurtowa brutto, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie zgodnie z rzeczywistym zużyciem leku w polskiej populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.4. Jednostkowe zużycie leku w wysokości ██████████ na pacjenta określono na podstawie danych rozliczeniowych za 2022 rok przekazanych Wnioskodawcy przez NFZ (Tabela 15). Uwzględnienie danych polskich uznano za najbardziej wiarygodnie podejście z uwagi na zróżnicowany charakter danych dotyczących dawkowania wynikającego z indywidualnych cech pacjentów, takich jak powierzchnia ciała oraz stopień przestrzegania ustalonego dawkowania.

Tabela 15. Rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu w programie lekowym B.4

Parametr	Liczba opakowań T/T*	Liczba mg/ leczenie	Źródło danych
Rzeczywiste zużycie T/T	████	████████	NFZ**

BEW – bewacyzumab, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, T/T – Triflurydyna/typiracyl

Uwzględniając rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu koszt rocznej terapii oszacowano na ██████████ odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty te odpowiadają leczeniu wyłącznie triflurydyną/typiracylem. Zastosowanie leczenia T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem przyczyni się do wydłużenia czasu leczenia (wydłużenie przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby), zatem zużycie opakowań T/T również się zwiększy. Różnicę czasów leczenia oparto o wyniki badania SUNLIGHT CSR (Tabela 16).

Tabela 16. Różnica czasów leczenia T/T+BEW vs TT

Parametr	Czas leczenia (miesiące)		Różnica czasów leczenia dla subpopulacji	% pacjentów	Różnica czasów leczenia T/T+BEW vs. T/T
	T/T	T/T+BEW			
Leczeni wcześniej BEW	████	████	████	35,8%	████
Nieleczeni wcześniej BEW	████	████	████	64,2%	
Źródło danych	SUNLIGHT CSR [11]		Oszacowania własne	AOTMiT [2]*	Oszacowania własne

*szczegóły oszacowania odsetka pacjentów zawarto w analizie ekonomicznej [12], rozdz. 5.2.1

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, BEW – bewacyzumab, T/T – Triflurydyna/typiracyl

Na podstawie różnicy czasów leczenia T/T+BEW vs. T/T wyznaczono zużycie opakowań triflurydyny/typiracylu dla leczenia T/T+BEW oraz koszt rocznej pacjento-terapii (Tabela 17)

Tabela 17. Koszt rocznej pacjento-terapii T/T w obu sposobach leczenia

Populacja	Liczba opakowań T/T	Koszt rocznej pacjento-terapii	
		Bez RSS	Z RSS
T/T+BEW	■	■	■
T/T	■	■	■

BEW – bewacyzumab, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T – triflurydyna/typiracyl

Koszty bewacyzumabu

Koszt bewacyzumabu uwzględniono tylko dla leczenia T/T+BEW. Szczegóły oszacowań kosztów 1 dawki bewacyzumabu przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 6.1. W niniejszej analizie przedstawiono koszt rocznej pacjento-terapii. Koszt za 1 mg bewacyzumabu wyniósł 1,5274 zł. Czas leczenia odpowiadał czasowi leczenia T/T+BEW (Tabela 16) ważonego proporcją pacjentów leczonych oraz nieleczonych wcześniej bewacyzumabem. W obliczeniach zastosowano również względną intensywność dawki² (ang. *relative dose intensity*, RDI) z badania klinicznego SUNLIGHT (w oparciu o dane z poziomu pacjenta) (szczegółowe oszacowania przedstawiono w AE w rozdziale 6.1 [12]).

Tabela 18. Koszt rocznej pacjento-terapii bewacyzumabem w leczeniu T/T+BEW

Populacja	Czas leczenia (miesiące)	Średnia dawka/podanie	Średnia dawka na cały czas leczenia	RDI	Rzeczywiste zużycie	Koszt BEW / czas leczenia
T/T+BEW	■	■	■	■	■	■

■ **w oparciu o dawkę jednostkową 5 mg oraz średnią masę ciała pacjentów z badania SUNLIGHT

BEW – bewacyzumab, RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), T/T – Triflurydyna/typiracyl

Diagnostykę w programie lekowym oraz podanie terapii T/T oraz T/T+BEW przyjęto na podstawie opracowania AOTMiT dotyczącego rearanżacji zapisów PL B.4 oraz rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG [2]. Szczegóły zostały przedstawione w analizie ekonomicznej w rozdziałach 6.2 i 6.3 [12], natomiast podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

² Relatywna intensywność dawki obliczana jest jako stosunek rzeczywistej dawki podanej pacjentowi do dawki zaplanowanej lub zalecanej przez lekarza. Jeśli pacjent otrzymuje pełną dawkę, stosunek ten wynosi 100%. Jednakże, jeśli dawka jest zmniejszana z powodu działań niepożądanych lub innych przyczyn, stosunek ten będzie niższy

Tabela 19. Koszt diagnostyki w programie lekowym oraz podania leków

Parametr	Koszt roczny (zł)		Źródło
	T/T+BEW	T/T	
Diagnostyka w programie lekowym	██████	██████	AE [12], rozdz. 6.2
Podanie triflurydyny/typiracylu	██████	██████	AE [12], rozdz. 6.2
Podanie bewacyzumabu	531,54	0,00	AE [12], rozdz. 6.3

BEW – bewacyzumab, T/T – Triflurydyna/typiracyl

Zestawienie rocznych kosztów wykorzystanych w BIA zamieszcza poniższa Tabela 20.

Tabela 20. Zestawienie kosztów w analizie wpływu na budżet

Parametr	Koszt roczny (zł)		Źródło
	T/T+BEW	T/T	
Triflurydyna/typiracyl bez uwzględnienia RSS	██████	██████	AE [12], rozdz. 6.1
Triflurydyna/typiracyl z uwzględnieniem RSS	██████	██████	AE [12], rozdz. 6.1
Bewacyzumab	██████	██	AE [12], rozdz. 6.1
Diagnostyka w programie lekowym	██████	██████	AE [12], rozdz. 6.2
Podanie triflurydyny/typiracylu	██████	██████	AE [12], rozdz. 6.2
Podanie bewacyzumabu	531,54	0,00	AE [12], rozdz. 6.3

BEW – bewacyzumab, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T – Triflurydyna/typiracyl

4.4. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości analizowano także analizę scenariuszy skrajnych. Przyjęto, że kluczowym parametrem wpływającym na wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia T/T+BEW wśród chorych, którzy obecnie leczeni są triflurydyną/typiracylem w ramach programu lekowego B.4 jest kryterium przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu. Liczba kwalifikowanych do leczenia skojarzonego pacjentów ma bezpośrednie przełożenie na koszty zastosowania wnioskowanej opcji terapeutycznej. Należy zaznaczyć, że całkowita liczba chorych stosujących T/T (niezależnie czy w monoterapii czy w skojarzeniu) pozostanie niezmienna.

Zgodnie z szacunkami w rozdz. 4.1.2, w scenariuszu minimalnym założono minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem – 78%, natomiast w scenariuszu maksymalnym – maksymalny na poziomie 92% (dane z profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu [10]). W scenariuszu minimalnym triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem będzie stosowany u ██████ pacjentów w kolejnych dwóch latach od

rozpoczęcia refundacji. Natomiast realizacja założeń scenariusza maksymalnego skutkować będzie objęciem leczeniem T/T+BEW [redacted] pacjentów w 1. jak i w 2. roku refundacji (Wykres 1).

Poza wynikami analizy scenariuszy skrajnych, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21. Zestawienie parametrów zmiennych wraz z opisem

Parametr	Wartość parametru		Opis zmienności parametru	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwość		
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	Oszacowanie minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów, kwalifikującej się do zastosowania skojarzenia T/T+BEW oparto o minimalny (78%) i maksymalny (92%) odsetek pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu [10]	
Scenariusz maksymalny		[redacted]		
Wcześniejsze zastosowanie BEW: Koper 2023 [13]	35,8%	30,7%	Przyjęto, minimalną wartość na podstawie publikacji z Koper 2023 (badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, 160 pacjentów) - szczegółowy opis w AE [12].	Założenie to przekłada się na długość leczenia (szczegółowo oszacowań zawarto w kalkulatorze BIA dołączonym do analizy)
Wcześniejsze zastosowanie BEW +20%		42,9%	Przyjęto arbitralne założenie, że pacjentów stosujących wcześniej BEW będzie 20% więcej	
Roczna dawka BEW	[redacted]	[redacted]	W analizie podstawowej w obliczeniu dawki uwzględniono parametr RDI*, natomiast w analizie wrażliwości nie uwzględniono tego parametru, zakładając, że pacjent przez cały okres leczenia stosował zalecaną dawkę i nie pominął żadnego z podań (Tabela 18)	
Koszt podania T/T +20%	[redacted]	[redacted]	W analizie wrażliwości rozważono wzrost kosztu podania T/T o 20% w porównaniu do analizy podstawowej	
Koszt podania T/T -20%		[redacted]	W analizie wrażliwości rozważono spadek kosztu podania T/T o 20% w porównaniu do analizy podstawowej	
Koszt podania BEW	532 zł	1 063 zł	W analizie podstawowej założono, że 1. podanie BEW w każdym 28-dniowym cyklu leczenia rozliczane jest w ramach wydania T/T w programie lekowym, przez co uwzględniono jedynie koszt drugiego podania. W analizie wrażliwości uwzględniono koszt obu podań BEW, zakładając, że Prezes NFZ wyda decyzję o możliwości rozliczania w tym przypadku świadczeń związanych z programem lekowym i chemioterapii (szczegółowy opis w AE [12])	

AE – analiza ekonomiczna, BEW – bewacyzumab, RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), T/T – Triflurydyna/typiracyl

5. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano przyjmując następujące założenia:

- Liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi aktualnie [REDACTED] osób (Tabela 10);
- Koszty triflurydyny/typiracylu z uwzględnieniem RSS (rzeczywiste wydatki NFZ na refundację leku, Tabela 17);
- Pozostałe koszty jak w scenariuszu istniejącym (Tabela 20).

Z przeprowadzonych oszacowań (Tabela 22) aktualne roczne wydatki NFZ wynoszą ponad [REDACTED], w tym [REDACTED] stanowią koszty wnioskowanej technologii, tj. ponad 30 mln zł.

Tabela 22. Aktualne roczne wydatki NFZ

Parametr	Stan aktualny
Liczba pacjentów – populacja docelowa	[REDACTED]
Koszt T/T / pacjent	22 058 zł
Koszt świadczeń / pacjent	[REDACTED]
Łączne koszty / pacjenta	[REDACTED]
Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej	[REDACTED]
<i>w tym na refundację ceny wnioskowanej technologii</i>	30 268 752 zł

[REDACTED]

6. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w postaci kosztów ponoszonych na całą kohortę pacjentów z rakiem jelita grubego, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach programu lekowego B.4.

6.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy podstawowej obejmujące populację objętą danym schematem leczenia w ciągu roku, w zależności od przyjęcia realizacji wybranego scenariusza sytuacyjnego. Po uwzględnieniu udziałów w rynku (Tabela 13) oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 7) otrzymano:

- W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci będą leczeni wyłącznie triflurydyną/typiracylem, natomiast leczenie T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem, z uwagi na brak refundacji, nie będzie stosowane we wnioskowanej populacji;
- W scenariuszu nowym leczenie T/T+BEW stosowane będzie u [REDACTED] w każdym z dwóch kolejnych lat horyzontu czasowego. Zgodnie z przyjętym założeniem o udziałach w rynku wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia bewacyzumabem w scenariuszu nowym będą leczeni triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z BEW.

Tabela 23. Liczebność populacji docelowej – wyniki analizy podstawowej

Scenariusz		I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący	T/T+BEW	■	■
	T/T	■	■
	Łącznie	■	■
Scenariusz nowy	T/T+BEW	■	■
	T/T	■	■
	Łącznie	■	■

BEW – bewacyzumab, T/T – Triflurydyna/typiracyl

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem ze środków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych, prognozowane wydatki NFZ:

- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą się o [REDACTED] zarówno w pierwszym, jak i drugim roku po wprowadzeniu refundacji, w porównaniu ze scenariuszem istniejącym;

- bez uwzględnienia RSS wzrosną o 67,7 mln zł zarówno w 1., jak i 2. roku po wprowadzeniu refundacji.

Przewidywany wzrost wydatków wynika wyłącznie z wydłużenia czasu leczenia pacjentów stosujących leczenie skojarzone. Terapia T/T+BEW pozwala wydłużyć życie pacjentów z rakiem jelita grubego oraz czas bez progresji choroby, dlatego okres leczenia chorych ulega ponad dwukrotnemu wydłużeniu (wzrost o █████). Jednocześnie należy podkreślić, że oczekiwana liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia nie powinna ulec zmianie.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt T/T	40 268 752 zł	40 268 752 zł	73 223 792 zł	73 223 792 zł	42 955 040 zł	42 955 040 zł
Koszt BEW	0 zł	0 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł
Koszt świadczeń*	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt T/T	40 625 775 zł	40 625 775 zł	103 556 113 zł	103 556 113 zł	62 930 338 zł	62 930 338 zł
Koszt BEW	0 zł	0 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł
Koszt świadczeń*	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████	██████████	67 700 054 zł	67 700 054 zł

*uwzględnia koszty podania w programie lekowym i chemioterapii oraz koszty diagnostyki
BEW – bewacyzumab, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T – Triflurydyna/typiracyl

Efekty zdrowotne

Oszacowania przeprowadzono uwzględniając wyniki analizy ekonomicznej [12] w postaci niezdyskontowanych efektów zdrowotnych: lata życia (LYs), lata życia skorygowane o jakość (QALYs) oraz lata życia wolne od progresji choroby (PFS). Dla scenariusza istniejącego przyjęto wartości z ramienia komparatora (T/T w monoterapii), natomiast dla scenariusza nowego efekty uzyskane w ramieniu interwencji (skojarzenia T/T+BEW). (Tabela 25)

Tabela 25. Efekt zdrowotny dla jednego standardowego pacjenta

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
LYs	0,99	1,65
QALYs	0,69	1,18
PFS	0,32	0,74

LYs – lata życia (ang. *life years*), QALYs – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), PFS – lata życia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*)

Wyniki zdrowotne przedstawiono dla populacji docelowej objętej leczeniem w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego na przestrzeni jednego roku. Różnica między porównywanymi scenariuszami obrazuje zyskany efekt zdrowotny będący wynikiem zastosowania skojarzenia triflurydyny/typiracylu + bewacyzumab.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet w postaci efektów zdrowotnych

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Zyskany efekt zdrowotny
LYs	■	■	■
QALYs	■	■	■
PFS	■	■	■

LYs – lata życia (ang. *life years*), QALYs – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), PFS – lata życia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*)

Wnioskuje się, że realizacja założeń scenariusza nowego pozwoli na wydłużenie życia (LYs) ponad ■ pacjentom leczonym każdego roku łącznie o ■ lat życia oraz o ■ lat życia skorygowanych o jakość (QALYs). Dodatkowo zastosowanie skojarzenia T/T+BEW pozwala na uzyskanie dodatkowych ■ lat życia wolnych od progresji choroby. Wyniki w kolejnych latach będą analogiczne.

6.2. Wyniki analizy wrażliwości

Przy założeniu scenariusza minimalnego koszty inkrementalne ulegają obniżeniu o ok. 8% (zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS). Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, koszty inkrementalne wynoszą rocznie ■ (ponad ■ mniej niż w analizie podstawowej). W wariacie bez uwzględnienia RSS, roczne koszty inkrementalne wynoszą 62,1 mln zł (o ponad 5,5 mln zł mniej niż w analizie podstawowej).

Zakładając scenariusz maksymalny wydatki inkrementalne w horyzoncie analizy wzrastają o 8% w analizowanym horyzoncie czasowym (z i bez RSS). Uwzględniając RSS, koszty inkrementalne wynoszą rocznie ■ (wzrost rocznych kosztów inkrementalnych o ■). Natomiast bez uwzględnienia RSS, koszty inkrementalne wzrastają do 73,3 mln zł.

Analiza wrażliwości wskazuje, że największą zmianę obserwujemy zakładając większe o 20% wcześniejsze zastosowanie BEW (spadek kosztów inkrementalnych o 4%) oraz mniejsze wcześniejsze zastosowanie bewacyzumabu w oparciu o wyniki badania Koper 2023 (30,7% pacjentów) – wzrost o 3%. Analiza pozostałych parametrów ma niewielki wpływ na wyniki analizy – zmiana do 2%.

Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów inkrementalnych przedstawia Tabela 27, Wykres 2 oraz Wykres 3. Szczegółowe wyniki, uwzględniające także koszt interwencji, zamieszczono w załączniku (rozdz. 10).

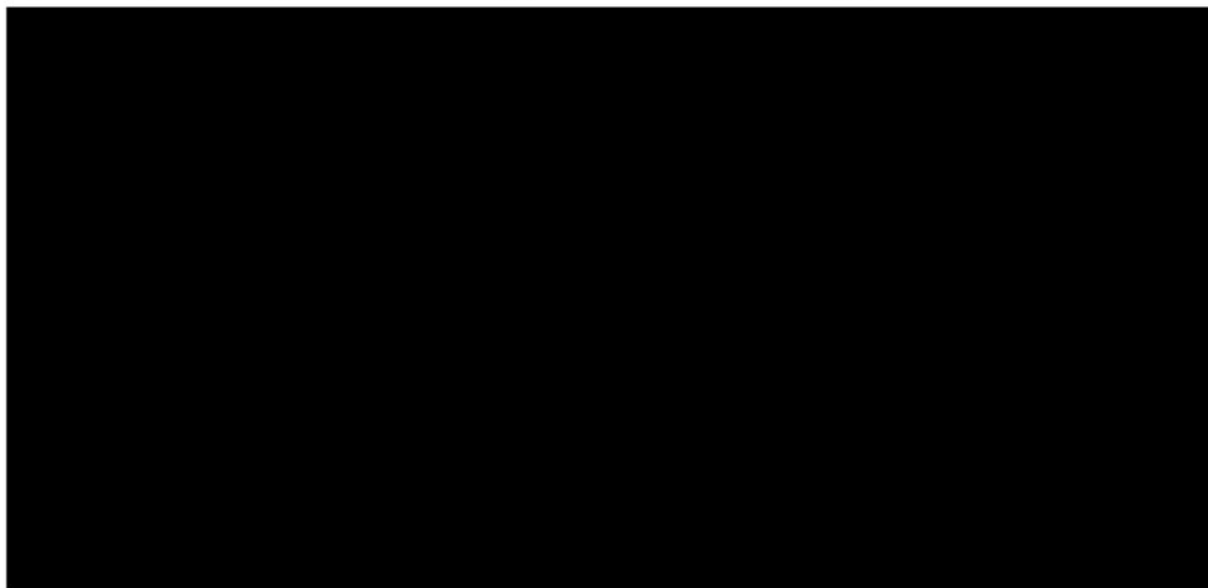
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych

Parametr	Koszty inkrementalne		Różnica procentowa*	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Z uwzględnieniem RSS				
Analiza podstawowa			-	-
Scenariusz minimalny			-8%	-8%
Scenariusz maksymalny			8%	8%
Wcześniejsze zastosowanie BEW: Koper 2023			3%	3%
Wcześniejsze zastosowanie BEW: +20%			-4%	-4%
Dawka BEW bez uwzględnienia RDI			2%	2%
Koszty podania T/T +20%			1%	1%
Koszty podania T/T -20%			-1%	-1%
Maksymalny koszt podania BEW			1%	1%
Bez uwzględnienia RSS				
Analiza podstawowa	67 700 054 zł	67 700 054 zł	-	-
Scenariusz minimalny	62 124 755 zł	62 124 755 zł	-8%	-8%
Scenariusz maksymalny	73 275 352 zł	73 275 352 zł	8%	8%
Wcześniejsze zastosowanie BEW: Koper 2023	69 746 906 zł	69 746 906 zł	3%	3%
Wcześniejsze zastosowanie BEW: +20%	64 807 733 zł	64 807 733 zł	-4%	-4%
Dawka BEW bez uwzględnienia RDI	69 220 255 zł	69 220 255 zł	3%	3%
Koszty podania T/T +20%	68 077 505 zł	68 077 505 zł	1%	1%
Koszty podania T/T -20%	67 322 603 zł	67 322 603 zł	-1%	-1%
Maksymalny koszt podania BEW	68 429 458 zł	68 429 458 zł	1%	1%

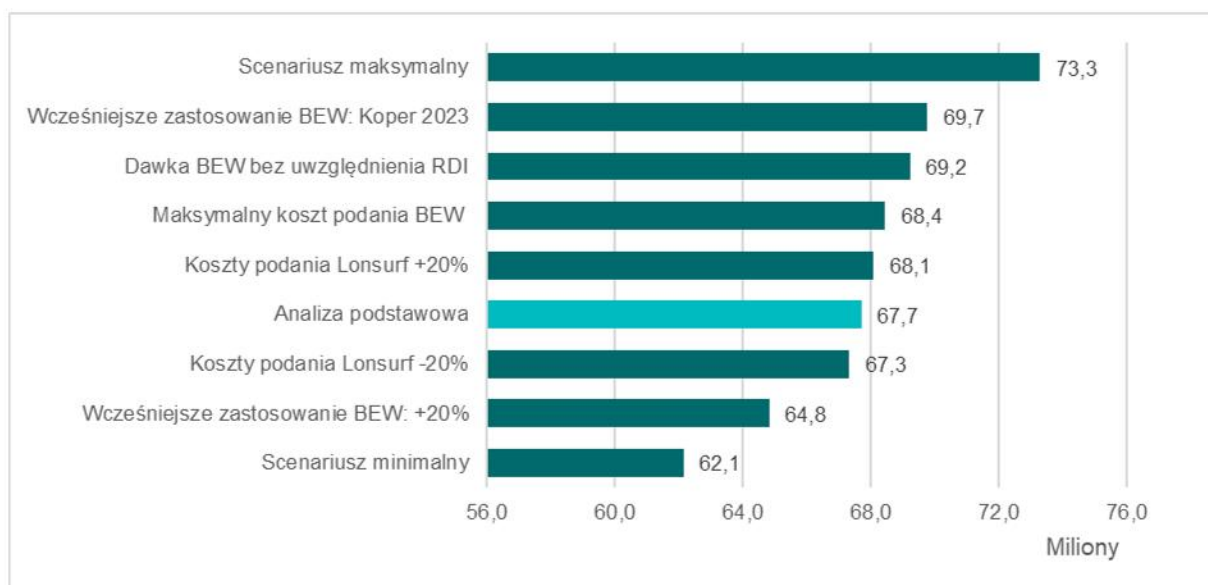
*wariant analizy wrażliwości vs analiza podstawowa;

BEW – bewacyzumab, RDI - względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T – Triflurydyna/typiracyl

Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych – z RSS



Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych – bez RSS



6.3. Wyniki analizy dodatkowej

Analiza dodatkowa obejmowała wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia triflurydyną/typiracylem w programie lekowym B.4, w szczególności (Tabela 28):

- Pacjenci nie mający przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu (██████ chorych/rok) – populacja docelowa;
- Pacjenci z przeciwwskazaniem do leczenia bewacyzumabem (rocznie ██████ pacjentów).

Tabela 28. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w programie lekowym B.4 – analiza dodatkowa

Populacja	Parametr	Okres	
		I rok analizy	II rok analizy
Populacja docelowa	Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem	■	■
Populacja T/T mono	Liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia triflurydyną/typiracylem w monoterapii	■	■
Całkowita liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem (produktem leczniczym Lonsurf®) w programie lekowym B.4		■	■

T/T mono – triflurydyna/typiracyl w monoterapii

RSS – instrument dzielenie ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T mono – triflurydyna/typiracyl w monoterapii

Wyniki analizy dodatkowej (Tabela 29, Tabela 30) są zgodne z wynikami analizy podstawowej (Tabela 24) z uwagi na fakt, iż koszty w populacji niekwalifikujące się do leczenia skojarzeniem T/T+BEW pozostają na tym samym poziomie w scenariuszu istniejącym oraz nowym. Podsumowując, prognozowany wzrost łącznych kosztów leczenia pacjentów triflurydyną/typiracylem (zarówno w skojarzeniu, jak i w monoterapii) w ramach programu lekowego B.4 po wprowadzeniu wnioskowanych zmian w warunkach finansowania ze środków publicznych, wyniesie ■ rocznie.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w postaci kosztów całkowitych – analiza dodatkowa

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Z uwzględnieniem RSS						
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja T/T mono	■	■	■	■	■	■
Populacja całkowita	■	■	■	■	■	■
Bez uwzględnienia RSS						
Populacja docelowa	■	■	■	■	67 700 054 zł	67 700 054 zł
Populacja T/T mono	■	■	■	■	0 zł	0 zł
Populacja całkowita	■	■	■	■	67 700 054 zł	67 700 054 zł

RSS – instrument dzielenie ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T mono – triflurydyna/typiracyl w monoterapii

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet w postaci kosztów refundacji wyłącznie triflurydyny/typiracylu – analiza dodatkowa

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Triflurydyna/typiracyl – z uwzględnieniem RSS						
Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■
Populacja T/T mono	■	■	■	■	■	■
Populacja całkowita	■	■	■	■	■	■

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Triflurydyna/typiracyl – bez uwzględnienia RSS						
Populacja docelowa	████████	████████	████████	████████	52 930 338 zł	52 930 338 zł
Populacja T/T mono	████████	████████	████████	████████	0 zł	0 zł
Populacja całkowita	████████	████████	████████	████████	52 930 338 zł	52 930 338 zł

7. Wpływ na udzielanie świadczeń zdrowotnych

Biorąc pod uwagę udowodnioną w randomizowanym badaniu klinicznym skuteczność leku triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem [3], objęcie tego schematu refundacją umożliwi wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, a także przełoży się na poprawę całkowitego przeżycia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych triflurydyną/typiracylem.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie zmienienie zapisu załącznika do obwieszczenia MZ C.82.c. Wprowadzenie leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem przyczyni się do zwiększenia liczby świadczeń udzielanych w trybie programu lekowego oraz chemioterapii, jest to spowodowane wydłużeniem czasu leczenia chorych (wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby).

8. Aspekty etyczne i społeczne

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania leczenia skojarzeniem triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego B.4.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty, poza standardowymi zmianami w Obwieszczeniu MZ oraz zarządzeniami Prezesa NFZ dot. sposobu realizacji świadczeń w ramach programów lekowych i chemioterapii.

Poprzez wprowadzenie finansowania terapii T/T+BEW w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego spodziewana jest poprawa jakości życia tych pacjentów i ich rodzin wynikająca ze wzrostu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wzrostu całkowitego przeżycia.

Choroby onkologiczne, stanowią poważne wyzwanie i obciążenie zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i społeczeństwa (zwłaszcza opiekunów osób z chorobą nowotworową), a także pozostają jedną z najczęstszych przyczyną zgonów na całym świecie i w Polsce.

Należy zauważyć, że korzyści kliniczne związane z leczeniem skojarzeniem T/T+BEW wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego lub perspektywy wspólnej i związane są z ponad dwukrotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Ponadto, zarówno triflurydyna/typiracyl, jak i bewacyzumab są już dostępne w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego w warunkach polskich, a ośrodki oraz specjaliści posiadają doświadczenie w ich stosowaniu. Dzięki temu, leczenie skojarzone T/T+BEW nie będzie stanowić dodatkowego obciążenia dla organizacji ochrony zdrowia. Jednocześnie nowa opcja leczenia może być dostosowana do indywidualnych potrzeb oraz charakterystyki pacjentów onkologicznych.

Wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne podsumowuje Tabela 31.

Tabela 31. Wyniki analizy aspektów etycznych i społecznych finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

Kryterium	Ocena
Czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Nie. Dostęp do technologii lekowej obejmuje pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego od 2 linii leczenia, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia bewacyzumabem
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?	Spodziewana jest wysoka korzyść dla wąskiej grupy chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	Nie, technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	Nie, technologia skierowana jest do osób, które mogą być leczone triflurydyną/typiracylem w monoterapii jednak dostępna forma leczenia jest mniej skuteczna niż wnioskowana interwencja
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne?	Nie
Czy pozytywna decyzja może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?	Tak, spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z wydłużenia całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od progresji choroby
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	Tak, rutynowo w Zarządzeniach Prezesa NFZ w związku ze zmianami w zapisie załącznika C82.c do obwieszczenia MZ
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	Tak jak w dotychczasowej praktyce klinicznej, poprzez standardowe zgody pacjenta na udział w programie lekowym i gromadzenie danych specyficznych dla przedmiotowego programu lekowego
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	Podobnie jak w przypadku innych technologii medycznych
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze postępowania?	Terapia wymaga czynnego udziału pacjenta w leczeniu, szczególnie przy stosowaniu leku samodzielnie w domu

9. Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych terapii triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem zapewni dostęp do skutecznej technologii lekowej, dla grupy dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita od 2. linii leczenia w ramach programu lekowego B.4 oraz chemioterapii.

W wyniku realizacji scenariusza nowego, tj. refundacji triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem, wnioskowana technologia stosowana będzie u [REDACTED] rocznie w 2 kolejnych latach horyzontu czasowego. W obu latach horyzontu czasowego wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji zostaną objęci leczeniem T/T+BEW w ramach programu lekowego B.4.

W przypadku podjęcia decyzji o zmianie w warunkach finansowania leku triflurydyna/typiracyl w ramach programu lekowego B.4 oraz bewacyzumabu w chemioterapii ze środków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych, prognozowane roczne wydatki NFZ przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą się o [REDACTED] w ciągu 2 pierwszych latach po wprowadzeniu refundacji, w tym na lek T/T o [REDACTED].

Pozytywna decyzja dotycząca zmiany w warunkach finansowania skutkować będzie wydłużeniem życia ponad [REDACTED] pacjentom rocznie o łącznie [REDACTED] lat.

Należy zatem wnioskować, że korzyści kliniczne związane z leczeniem skojarzeniem T/T+BEW wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego i związane są z wydłużeniem czasu przeżycia oraz ponad dwukrotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

10. Załącznik – Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości

Tabela 32. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Wariant minimalny						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt T/T</i>	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt BEW</i>	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt T/T</i>	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt BEW</i>	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	62 124 755 zł	62 124 755 zł
Wariant maksymalny						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt T/T</i>	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt BEW</i>	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt T/T</i>	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt BEW</i>	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	73 275 352 zł	73 275 352 zł
Wcześniejsze zastosowanie BEW: Koper 2023						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	69 746 906 zł	69 746 906 zł
Wcześniejsze zastosowanie BEW: +20%						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	64 807 733 zł	64 807 733 zł
Dawka BEW bez uwzględnienia RDI						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Koszt T/T						
Koszt BEW						
Koszt świadczeń						
Łącznie					69 220 255 zł	69 220 255 zł
Koszty podania Lonsurf +20%						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T/T						
Koszt BEW						
Koszt świadczeń						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T/T						
Koszt BEW						
Koszt świadczeń						
Łącznie					68 077 505 zł	68 077 505 zł
Koszty podania Lonsurf -20%						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T/T						
Koszt BEW						
Koszt świadczeń						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T/T						
Koszt BEW						
Koszt świadczeń						
Łącznie					67 322 603 zł	67 322 603 zł
Maksymalny koszt podania BEW						
Z uwzględnieniem RSS						

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt T/T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt BEW	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	68 429 458 zł	68 429 458 zł

BEW – bewacyzumab, RDI - względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T/T – Triflurydyna/typiracyl

11. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
2. AOTMiT. Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa reorganizacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG. Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023. Warszawa, lipiec 2023.
3. Prager GW, Taieb J, Fakhri M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Poureau PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023 May 4;388(18):1657-1667.
4. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
6. Portal Statystyki NZF. Statystyki leki – programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 20.02.2024)
7. Korespondencja z Narodowym Funduszem Zdrowia nt. dostępu do danych publicznych. Grudzień 2023-Styczeń 2024.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf®.
10. Colorectal Cancer: Avastin Safety Profile. <https://www.avastin.com/hcp/mcrc/safety.html> (dostęp 27.03.2024)
11. Clinical Study Report SUNLIGHT. *Data on file.*
12. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/tipiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Kraków 2024.
13. Koper A, Wileński S, Śledzińska P, Bebyn M, Koper K. Prognostic factors in refractory metastatic colorectal cancer patients treated with Trifluridine/Tipiracil. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Sep;149(12):10867-10877.

12. Spis tabel

Tabela 1. Warunki refundacji produktu Lonsurf®	11
Tabela 2. Zmiana warunków refundacji bewacyzumabu w Załączniku C.82.c do Obwieszczenia MZ	12
Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych w PL B.4. w latach 2019-2022 [6].....	14
Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych T/T (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4. w latach 2019-2023 [6,7]	15
Tabela 5. Liczba pacjento-terapii T/T (produktem leczniczym Lonsurf®) w PL B.4. w 2023 r.	15
Tabela 6. Odsetek pacjentów dyskwalifikujących/kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem	16
Tabela 7. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia - analiza podstawowa.....	16
Tabela 8. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia – scenariusz minimalny	17
Tabela 9. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia – scenariusz maksymalny	17
Tabela 10. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny	17
Tabela 11. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	18
Tabela 12. Populacja pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem - zestawienie	19
Tabela 13. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych.....	20
Tabela 14. Ceny produktów zawierających substancje czynne triflurydyna/typiracyl	21
Tabela 15. Rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu w programie lekowym B.4.....	21
Tabela 16. Różnica czasów leczenia T/T+BEW vs TT	21
Tabela 17. Koszt rocznej pacjento-terapii T/T w obu sposobach leczenia	22
Tabela 18. Koszt rocznej pacjento-terapii bewacyzumabem w leczeniu T/T+BEW.....	22
Tabela 19. Koszt diagnostyki w programie lekowym oraz podania leków	23
Tabela 20. Zestawienie kosztów w analizie wpływu na budżet.....	23
Tabela 21. Zestawienie parametrów zmiennych wraz z opisem.....	24
Tabela 22. Aktualne roczne wydatki NFZ	25
Tabela 23. Liczebność populacji docelowej – wyniki analizy podstawowej	26
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa	27
Tabela 25. Efekt zdrowotny dla jednego standardowego pacjenta.....	28
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet w postaci efektów zdrowotnych	28
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych	29
Tabela 28. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w programie lekowym B.4 – analiza dodatkowa	31
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w postaci kosztów całkowitych – analiza dodatkowa	31
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet w postaci kosztów refundacji wyłącznie triflurydyny/typiracylu – analiza dodatkowa	31
Tabela 31. Wyniki analizy aspektów etycznych i społecznych finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego	35
Tabela 32. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości.....	37

13. Spis wykresów

Wykres 1. Liczebność populacji docelowej – osoby kwalifikujące się do leczenia triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach PL B.4	18
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych – z RSS	30
Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych – bez RSS	30