



***Uzupełnienie do wniosku
refundacyjnego dla produktu
leczniczego Lonsurf®
(triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu
z bewacyzumabem w leczeniu
dorosłych pacjentów z przerzutowym
rakiem jelita grubego***

Wrzesień 2024

Wersja 1.0

Spis treści

Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Lonsurf	3
Aktualność przedstawionej dokumentacji.....	4
Analiza kliniczna.....	10
Analiza ekonomiczna	29
Analiza wpływu na budżet	36
Bibliografia	37

Uzupełnienie do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Lonsurf

Niniejsze uzupełnienie zostało przygotowane w związku z pismem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (OT.423.1.46.2024.3.KP) dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf® w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).

Aktualność przedstawionej dokumentacji

Uwaga AOTMiT

1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W szczególności, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono danych z obowiązujących w momencie złożenia wniosku obwieszczeni NFZ:

- 35/2024/DGL;
- 183/2023/DGL;
- 7/2024/DGL;
- komunikatu NFZ z 25.04.2024, dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r.

Odpowiedź

W analizie ekonomicznej odnoszono się do zapisów zarządzeń Prezesa NFZ dotyczących sposobu rozliczania podanej ilości leku (10/2024/DGL) oraz zasady rozliczania kosztów realizacji programów lekowych w sytuacji stosowania zarówno leków z programów lekowych, jak i chemioterapii (175/2023/DGL). Wskazane zarządzenia NFZ (35/2024/DGL, 183/2023/DGL, 183/2023/DGL) co prawda aktualizują ww. zarządzenia, jednak nie w zakresach, do których się odnoszono. Dlatego aktualne zapisy odnaleźć można jedynie w zarządzeniach Prezesa NFZ 10/2024/DGL i 175/2023/DGL.

Przedstawiono wyjaśnienie co do braku aktualnych danych względem komunikatu NFZ z 25.04.2024, dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r.

Uzupełnienie

Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii ciągle ewoluuje. Zmiany odnotowywane są z miesiąca na miesiąc. (Tabela 1). W szczególności, najbardziej aktualne dostępne dane wskazują na spadek kosztu BEW o 10,6% vs założenie wykorzystane w analizie.

Tabela 1. Średnia cena bewacyzumabu (kod substancji 5.08.10.0000095)

Parametr	Średnia cena za jednostkę (zł)	Zmiana vs analiza pierwotna	Referencja
Analiza pierwotna	1,5274	-	Komunikat DGL [Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8562.html]
Luty 2024 r.	1,5302	+0,18%	Komunikat DGL [Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8599.html]
Lipiec 2024 r.	1,3655	-10,6%	Komunikat DGL [Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8679.html]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej przy uwzględnieniu powyższych cen.

Tabela 2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Parametr	T/T+BEW	T/T
Analiza pierwotna (koszt za 1 mg BEW = 1,5274 zł)		
Koszty (zł)	█	█
Efekty (QALY)	1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)	█	
Inkrementalne efekty (QALY)	0,44	
ICUR (zł/QALY)	█	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	█
	15+6,14 mg × 60 tabl.	█
	20+8,19 mg × 20 tabl.	█
	20+8,19 mg × 60 tabl.	█
Luty 2024 r. (koszt za 1 mg BEW = 1,5302 zł)		
Koszty (zł)	█	█
Efekty (QALY)	1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)	█	
Inkrementalne efekty (QALY)	0,44	
ICUR (zł/QALY)	█	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	█

Parametr		T/T+BEW	T/T
	15+6,14 mg × 60 tabl.	██████	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	██████	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	██████	
Lipiec 2024 r. (koszt za 1 mg BEW = 1,3655 zł)			
Koszty (zł)		██████	██████
Efekty (QALY)		1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)		██████	
Inkrementalne efekty (QALY)		0,44	
ICUR (zł/QALY)		██████	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	██████	
	15+6,14 mg × 60 tabl.	██████	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	██████	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	██████	

Tabela 3. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnieniem RSS

Parametr		T/T+BEW	T/T
Analiza pierwotna (koszt za 1 mg BEW = 1,5274 zł)			
Koszty (zł)		██████	██████
Efekty (QALY)		1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)		48 801	
Inkrementalne efekty (QALY)		0,44	
ICUR (zł/QALY)		110 251	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	4 024,67	
	15+6,14 mg × 60 tabl.	12 074,02	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	5 366,23	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	16 098,69	
Luty 2024 r. (koszt za 1 mg BEW = 1,5302 zł)			
Koszty (zł)		██████	██████
Efekty (QALY)		1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)		48 815	
Inkrementalne efekty (QALY)		0,44	
ICUR (zł/QALY)		110 281	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	4 023,88	

Parametr		T/T+BEW	T/T
	15+6,14 mg × 60 tabl.	12 071,63	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	5 365,17	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	16 095,51	
Lipiec 2024 r. (koszt za 1 mg BEW = 1,3655 zł)			
Koszty (zł)		██████	██████
Efekty (QALY)		1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)		48 035	
Inkrementalne efekty (QALY)		0,44	
ICUR (zł/QALY)		108 519	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	4 071,10	
	15+6,14 mg × 60 tabl.	12 213,30	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	5 428,13	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	16 284,40	

Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że przyjęcie kosztu BEW z lutego 2024 r. zmieni nieznacznie współczynnik ICUR (zmiana o 0,03%). Natomiast przyjęcie najbardziej aktualnego kosztu bewacyzumabu (stan na lipiec 2024 r.) spowoduje spadek współczynnika ICER o niespełna 2%. Należy wziąć pod uwagę, że cena bewacyzumabu będzie prawdopodobnie ulegać dalszej erozji z uwagi na obecność na rynku produktów biopodobnych. Dlatego należy spodziewać się, że koszty leczenia z udziałem terapii skojarzonej T/T+BEW będą także zmniejszać się w czasie obniżając tym samym wpływ na budżet płatnika publicznego (██████).

Z uwagi na nieznaczące zmiany w wynikach, niewpływające na ogólne wnioskowanie nie zdecydowano się na aktualizację wyników analizy pierwotnej. Ponadto przyjmując średni koszt BEW z lipca 2024 r. można stwierdzić, że przyjęte w pierwotnej analizie ekonomicznej i BIA założenia są założeniami konserwatywnymi.

Dodatkowo model ekonomiczny zaktualizowano, tak aby użytkownik mógł wybrać sobie koszt BEW (z pierwotnej analizy, luty 2024 r. czy lipiec 2024 r.). ██████████

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające alternatywny koszt BEW (Tabela 4) przedstawiono poniżej.

Tabela 4. 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
Analiza pierwotna (koszt za 1 mg BEW = 1,5274 zł)						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T/T</i>	30 268 752 zł	30 268 752 zł	73 223 792 zł	73 223 792 zł	42 955 040 zł	42 955 040 zł
<i>Koszt BEW</i>	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:						
<i>Koszt T/T</i>	50 625 775 zł	50 625 775 zł	103 556 113 zł	103 556 113 zł	52 930 338 zł	52 930 338 zł
<i>Koszt BEW</i>	0 zł	0 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł	10 083 664 zł
Koszt świadczeń*						
Łącznie						
Luty 2024 r. (koszt za 1 mg BEW = 1,5302 zł)						
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						
Lipiec 2024 r. (koszt za 1 mg BEW = 1,3655 zł)						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T/T</i>						
<i>Koszt BEW</i>						

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 świadczeń*	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt T/T</i>	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Koszt BEW</i>	██	██	████████	████████	████████	████████
Koszt świadczeń*	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████

*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

Analiza kliniczna

Uwaga AOTMiT:

- a) AKL wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania SUNLIGHT, które nie są dostępne w opublikowanych materiałach (Rysunek 5. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego uczestników badania SUNLIGHT w zależności od wcześniejszego stosowania przez nich bewacyzumabu, str. 49 AKL) i nie zostały załączone do dokumentów źródłowych (bibliografia nr: 35 AKL „**Servier, Data on File. SUNLIGHT Clinical Study Report**”). W związku z powyższym nie jest możliwa pełna ocena przedstawionych wyników. Proszę o przekazanie materiałów źródłowych, w celu przeprowadzenia ich pełnej weryfikacji.

Uzupełnienie

Wymagany dokument źródłowy stanowi załącznik do niniejszego uzupełnienia (plik [REDACTED]). W analizie klinicznej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera opracowane na podstawie danych pierwotnych (załączone do niniejszego uzupełnienia) przez twórców modelu ekonomicznego. [REDACTED]

Uwaga AOTMiT

- b) AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie uwzględniono następujących publikacji:
- da Silva L.F.L., Saldanha E.F., da Conceicao L.D., *Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab across different subgroups of patients with refractory colorectal cancer: a meta-analysis*, *ecancermedicalscience* - Volume 18, Issue 0, pp. 1728, <https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1728>;
 - Aquino de Moraes F.C.; Dantas Leite Pessoa F.D.; Duarte de Castro Ribeiro C.H., *Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine-tipiracil monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a systematic*

review and meta-analysis, *BMC Cancer*. 2024 Jun 3;24(1):674. doi: 10.1186/s12885-024-12447-8;

Odpowiedź

Zidentyfikowane przez AOTMiT przeglądy zostały opublikowane po dacie złożenia analizy klinicznej – da Silva, 2024 [1] w lipcu 2024 roku, natomiast Aquino de Moraes, 2024 [2] w czerwcu 2024 roku i dlatego nie zostały włączone do raportu. Jednakże, postanowiono uwzględnić je w uzupełnieniu.

Uzupełnienie

Dodatkowo, zidentyfikowane już po dacie złożenia raportu HTA, przeglądy systematyczne (ang. *systematic literature review*, SLR) nieuwzględnione w Analizie Klinicznej przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Przeglądy systematyczne uzupełniające Analizę Kliniczną

Autor, rok	Tytuł	Typ publikacji
da Silva, 2024 [1]	<i>Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab across different subgroups of patients with refractory colorectal cancer: a meta-analysis</i>	SLR z metaanalizą
Aquino de Moraes, 2024 [2]	<i>Trifluridine–tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine–tipiracil monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis</i>	SLR z metaanalizą

SLR – przegląd systematyczny (ang. *systematic literature review*).

Szczegółową charakterystykę wymienionych badań wtórnych zawiera Tabela 6, natomiast ocena ich jakości – Tabela 12.

Tabela 6. Charakterystyka badań wtórnych dodanych do analizy klinicznej

Autor, rok	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Ilość badań i pacjentów
da Silva, 2024	<p>Cel: Ocena korzyści jaką niesie leczenie pacjentów z mCRC za pomocą T/T + BEW (w różnych subpopulacjach) oraz porównanie bezpieczeństwa terapii łączonej z monoterapią T/T.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasowy: do 11. 11. 2023 r.</p> <p>Źródła danych: MEDLINE, Embase, Cochrane</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS, • AEs wszystkich stopni, • AEs \geq 3 stopnia <p>Analizowane podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • status mutacji RAS, • lokalizacja guza pierwotnego • wcześniejsze podanie BEW, • stan sprawności ECOG* <p>* wyniki dotyczące tej podgrupy są podane tylko częściowo</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: niska wiarygodność przeglądu (brak listy publikacji wykluczonych)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem CRC, będący w co najmniej drugiej linii leczenia</p> <p><u>Typ badania:</u> RCT lub badania nierandomizowane; bezpośrednie porównanie monoterapii T/T lub T/T + BEW; minimalny okres obserwacji wynoszący 3 miesiące.</p> <p><u>Wyniki:</u> możliwe do wyodrębnienia dane dotyczące OS lub PFS</p> <p>Kryteria wykluczenia: Badania opublikowane bez pełnego tekstu, badania bez wymaganych punktów końcowych, obecność uczestników znajdujących się w pierwszej linii leczenia</p>	<p>7 badań, 4 675 pacjentów (49% T/T + BEW; 51% T/T)</p>
Aquino de Moraes, 2024	<p>Cel: Ocena korzyści jaką niesie leczenie pacjentów z mCRC za pomocą T/T + BEW oraz monoterapią T/T.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasowy: do 17.12. 2023 r.</p> <p>Źródła danych: PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS, • ORR, • DCR, • AEs \geq 3 stopnia <p>Ocena w skali AMSTAR 2: niska wiarygodność przeglądu (brak listy publikacji wykluczonych)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z mCRC, po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, będący w co najmniej drugiej linii leczenia</p> <p><u>Typ badania:</u> case-control i badania kohortowe</p> <p>Kryteria wykluczenia: Badania opublikowane w formie opisu przypadku, przeglądu lub abstraktu konferencyjnego.</p>	<p>7 badań, 1 182 pacjentów (51% T/T + BEW; 49% T/T)</p>

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Kluczowe wyniki z odnalezionych badań wtórnych

Zidentyfikowane publikacje jednogłośnie wskazują, że kombinacja leków triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab (T/T + BEW) jest skuteczną metodą leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, dającą lepsze efekty terapeutyczne niż monoterapia T/T. Pacjenci podlegający terapii skojarzonej osiągają dłuższe przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i to bez

względu na szczegółowe charakterystyki choroby, oraz dłuższy czas bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii był dobry i utrzymywał się na poziomie zbliżonym do tego, jaki charakteryzuje monoterapię. Szczegółowe wyniki każdego z zakwalifikowanych do analizy przeglądów przedstawiają poniższe akapity.

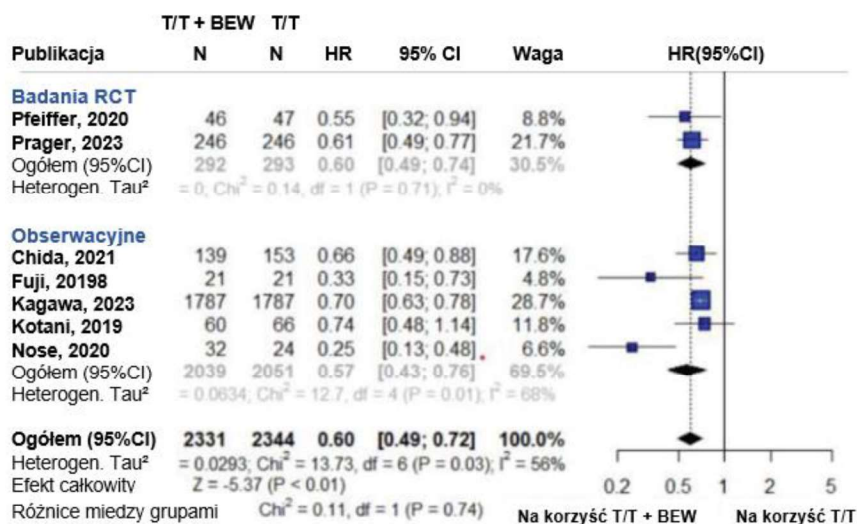
Zidentyfikowane przeglądy włączyły badania uwzględnione w Analizie Klinicznej i nie wniosły one dodatkowych danych.

Da Silva, 2024

Przegląd systematyczny z metaanalizą, opublikowany w 2024 roku przez da Silva i wsp. dotyczył oceny korzyści jaką niesie terapia pacjentów z mCRC za pomocą T/T + BEW oraz porównania bezpieczeństwa terapii łączonej z monoterapią T/T. Wyniki analizowano w zależności od statusu mutacji RAS uczestników, strony pierwotnej lokalizacja guza, faktu stosowania wcześniejszej terapii zawierającej bewacyzumab oraz uwzględniając status sprawności chorego wg skali ECOG.

Twórcy metaanalizy wykonali zestawienie wszystkich siedmiu zidentyfikowanych badań w celu oszacowania przeżycia całkowitego, jakie osiągnęte jest przy zastosowaniu T/T w monoterapii oraz w połączeniu z bewacyzumabem (Rysunek 1).

Rysunek 1. Wynik metaanalizy da Silva dotyczący OS



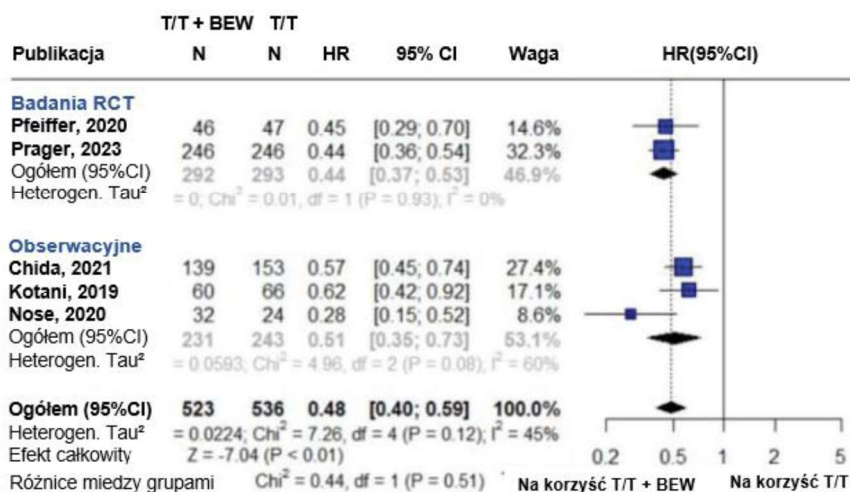
BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

W wykonanej metaanalizie wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej T/T + BEW w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej monoterapią T/T:

HR=0,60; 95% CI: 0,49–0,72; p< 0,01. Otrzymany wynik oznacza, że zastosowanie terapii łączonej zmniejsza u chorych z mCRC ryzyko zgonu o 40%.

Analogiczna metaanaliza została wykonana w celu oceny wpływu połączenia T/T z bewacyzumabem na przeżycie bez progresji choroby. Jej wynik prezentuje Rysunek 2.

Rysunek 2. Wynik metaanalizy da Silva dotyczący PFS



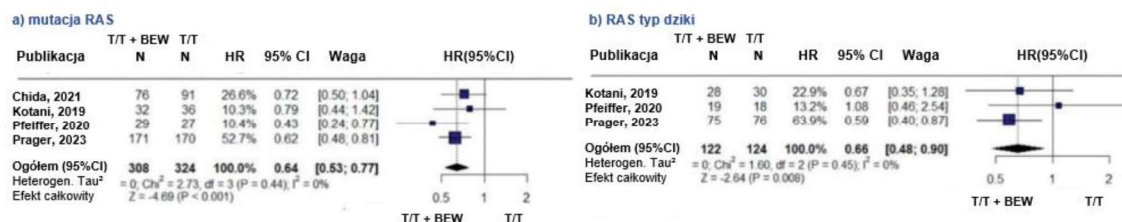
BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Połączone wyniki dla PFS wskazały istotną przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią: HR=0,48; 95% CI: 0,40–0,59; p < 0,01. Oznacza to, że dodanie bewacyzumabu do triflurydyny z typiracylem zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 52%.

Metaanaliza wyników dotyczących OS w podziale na poszczególne subpopulacje wykazała, że bez względu na rozpatrywaną charakterystykę, pacjenci leczeni T/T z dodatkiem bewacyzumabu odnoszą większe korzyści kliniczne niż ich odpowiednicy otrzymujący monoterapię T/T.

Wśród pacjentów ze statusem zmutowanego genu RAS, stosowanie terapii skojarzonej wykazało wyższość nad monoterapią T/T (Rysunek 3a). Podobnie wśród chorych mających typ dziki rozpatrywanego genu (Rysunek 3b). W obydwu przypadkach otrzymane wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej.

Rysunek 3. Metaanaliza wyników OS w zależności od statusu mutacji RAS

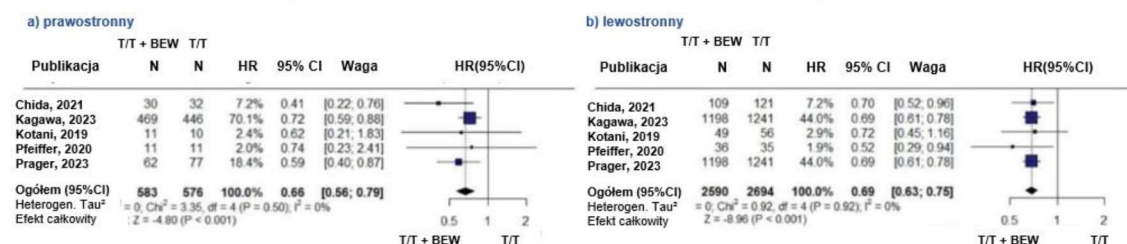


BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; RAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wyniki otrzymane dla subpopulacji pacjentów noszących mutację w genie RAS wskazują na redukcję ryzyka zgonu o 36% w grupie otrzymującej kombinację T/T + BEW w porównaniu do grupy odniesienia (HR= 0,64; 95% CI: 0,53–0,77; p < 0,01). W subpopulacji nosiciele dzikiego genu RAS redukcja jest minimalnie niższa i wynosi 34% (HR=0,66; 95% CI: 0,48-0,90; p=0,008).

Rozpatrując wyniki leczenia terapią kombinowaną w zależności od pierwotnej lokalizacji guza wykazano, że niezależnie od tego, czy guz był po prawej (Rysunek 4a), czy lewej (Rysunek 4b) stronie, pacjenci odnoszą korzyści istotnie większe od chorych leczonych monoterapią.

Rysunek 4. Metaanaliza wyników OS w zależności od pierwotnej lokalizacji guza

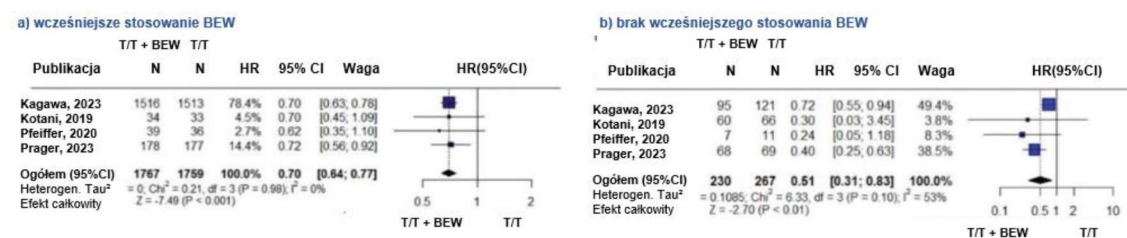


BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Pacjenci, u których nowotwór powstał w prawej części jelita mieli o 34% zredukowane ryzyko zgonu, o ile podlegali terapii T/T + BEW (HR=0,66; 95% CI: 0,56-0,79; p<0,001). Chorzy leczeni terapią kombinowaną i mający nowotwór lewostronny – o 31% (HR=0,69; 95% CI: 0,63-0,75; p<0,001).

Badacze wykonujący metaanalizę sprawdzili, czy fakt stosowania przez pacjenta bewacyzumabu we wcześniejszej terapii ma wpływ na wyniki przeżycia (Rysunek 5).

Rysunek 5. Metaanaliza wyników OS w zależności od wcześniejszego stosowania bewacyzumabu



BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Terapia skojarzona przynosiła korzyści w postaci statystycznie istotnego i klinicznie znaczącego wydłużenia OS u uczestników analizowanych badań. Numeryczne oszacowanie efektu było większe u tych chorych, którzy nie mieli wcześniej podawanego BEW –

odpowiednio HR=0,51; 95% CI: 0,31-0,83; p< 0,01 versus HR=0,70; 95% CI: 0,64-0,77 osiągane u tych pacjentów, którzy byli już wcześniej eksponowani na bewacyzumab.

Warto podkreślić, że wnioski te są spójne z wynikami kluczowej rejestracyjnej próby klinicznej SUNLIGHT.

Podsumowanie powyższych wyników metaanalizy przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Podsumowanie wyników metaanalizy dotyczących OS i PFS

Populacja		Parametr	HR (95% CI)	p-value
Wszyscy uczestnicy badań		OS	0,60 (0,49–0,72)	p< 0,01
		PFS	0,48 (0,40–0,59)	p< 0,01
Subpopulacje	nosiciele mutacji RAS	OS	0,64 (0,53–0,77)	p< 0,01
	nosiciele genu dzikiego		0,66 (0,48–0,90)	p=0,008
	guz prawostronny		0,66 (0,56–0,79)	p<0,001
	guz lewostronny		0,69 (0,63–0,75)	p<0,001
	eksponowani na bewacyzumab		0,70 0,64–0,77	p< 0,01
	bewacyzumab <i>naïve</i>		0,51 0,31–0,83	p< 0,01
	Status ECOG "0"		0,66* 0,54–0,82	p< 0,01
	Status ECOG "1"		Brak wyników	

*wyniki podane tylko w tekście, brak wykresu *forest plot*

BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); RAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Metaanaliza wyników dotyczących bezpieczeństwa została wykonana dwukrotnie: w pierwszej kolejności zestawiono ze sobą zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) niezależnie od ich nasilenia, w drugiej natomiast analizowano tylko przypadki, które wystąpiły w stopniu co najmniej 3, czyli zdarzenia ciężkie i zagrażające życiu.

Rozpatrując wszystkie zanotowane przypadki zdarzeń niepożądanych wykazano, że występowanie biegunki, zmęczenia, mdłości, wymiotów oraz neutropenii nie różniło się statystycznie istotnie pomiędzy uczestnikami badań przyjmującymi triflurydynę z typiracylem w monoterapii lub z dodatkiem bewacyzumabu. Zdarzeniami różnicującymi obydwie grupy pacjentów były anemia (istotnie częstsza wśród chorych leczonych monoterapią) oraz trombocytopenia i nadciśnienie (częstsze u uczestników przyjmujących bewacyzumab). Szczegółowe zestawienie wyników zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia zawiera Tabela 8.

Tabela 8. Zestawienie wyników zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia

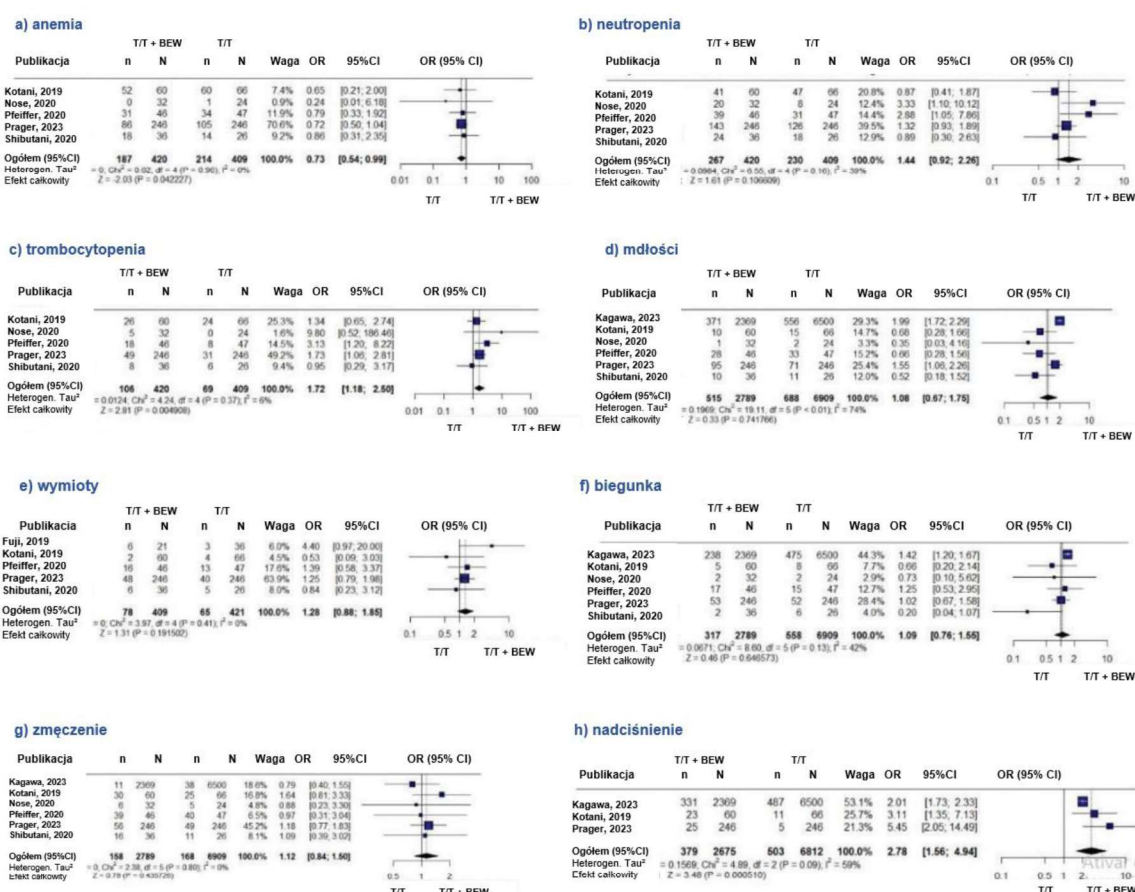
AEs	OR (95% CI)	p-value
Anemia	0,73 (0,54–0,99)	p= 0,04
Neutropenia	1,44 (0,92–2,26)	p= 0,10

AEs	OR (95% CI)	p-value
Trombocytopenia	1,72 (1,18–2,50)	p< 0,01
Mdłości	1,08 (0,67–1,75)	p=0,74
Wymioty	1,28 (0,88–1,85)	p=0,19
Biegunka	1,09 (0,76–1,55)	p=0,65
Zmęczenie	1,12 (0,84–1,50)	p=0,43
Nadciśnienie	2,78 (1,56–4,94)	p< 0,01

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Graficzne przedstawienie wyników poszczególnych metaanaliz zaprezentowano poniżej.

Rysunek 6. Metaanaliza wyników bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia



BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba uczestników badania; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Rozpatrując tylko przypadki zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i wyższych wykazano, że wymioty, mdłości, biegunka i trombocytopenia występowały u wszystkich pacjentów z porównywalną częstotliwością, niezależnie od przypisanej terapii. Dodatek bewacyzumabu

do T/T skutkowało istotnym wzrostem liczby przypadków neutropenii i nadciśnienia, podczas gdy pacjenci leczeni monoterapią T/T istotnie częściej doświadczali anemii i zmęczenia.

Szczegółowe zestawienie wyników zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia co najmniej 3. zawiera Tabela 9.

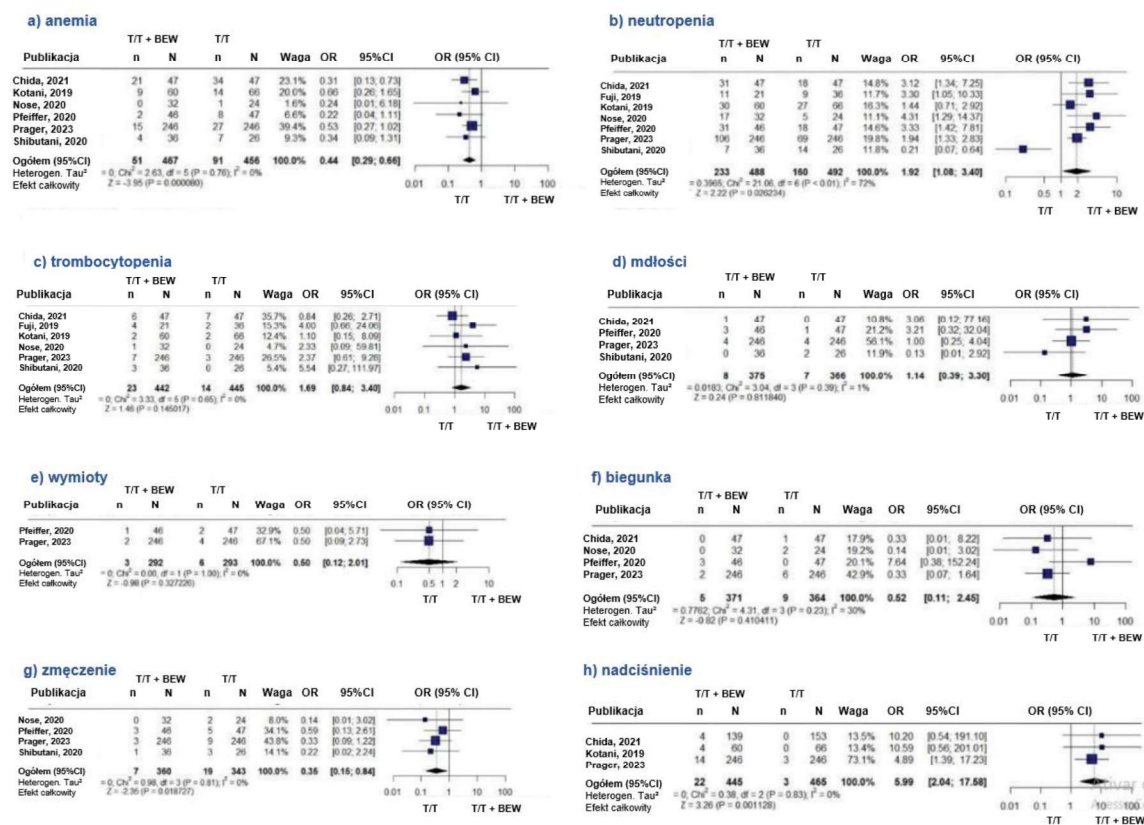
Tabela 9. Zestawienie wyników zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia co najmniej 3.

AEs	OR (95% CI)	p-value
Anemia	0,44 (0,29–0,66)	p < 0,01
Neutropenia	1,92 (1,08–3,40)	p = 0,03
Trombocytopenia	1,69 (0,84–3,40)	p < 0,15
Mdłości	1,14 (0,39–3,30)	p = 0,81
Wymioty	0,50 (0,12–2,01)	p = 0,33
Biegunka	0,52 (0,11–2,45)	p = 0,41
Zmęczenie	0,35 (0,15–0,84)	p = 0,02
Nadciśnienie	5,99 (2,04–17,58)	p < 0,01

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Graficzne przedstawienie wyników poszczególnych metaanaliz prezentuje Rysunek 7.

Rysunek 7. Metaanaliza wyników bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia co najmniej trzecim



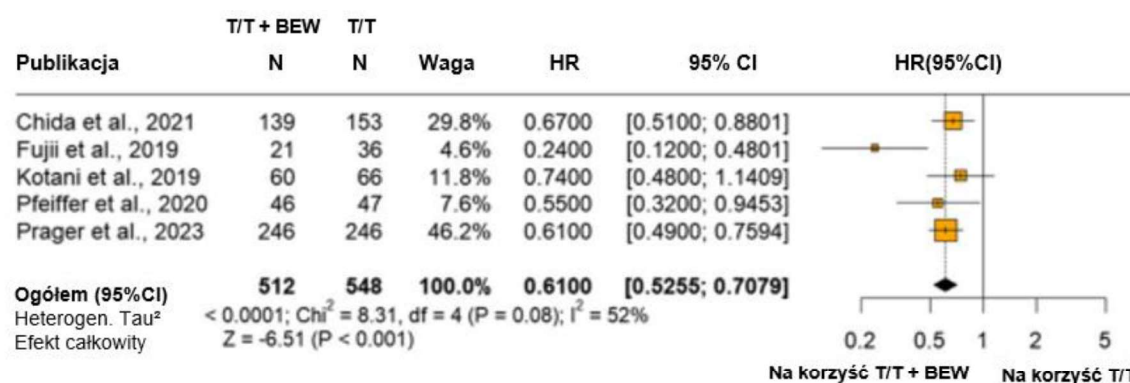
BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba uczestników badania; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Aquino de Moraes

Przegląd systematyczny z metaanalizą, opublikowany w 2024 roku przez Aquino de Moraes i wsp. dotyczył oceny korzyści, jaką niosą terapie pacjentów z mCRC za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T.

Twórcy metaanalizy wykonali zestawienie wyników zidentyfikowanych badań w celu oszacowania przeżycia całkowitego, jakie osiągnęte jest przy zastosowaniu T/T w monoterapii oraz w połączeniu z bewacyzumabem (Rysunek 8).

Rysunek 8. Wynik metaanalizy Aquino de Moraes dotyczący OS

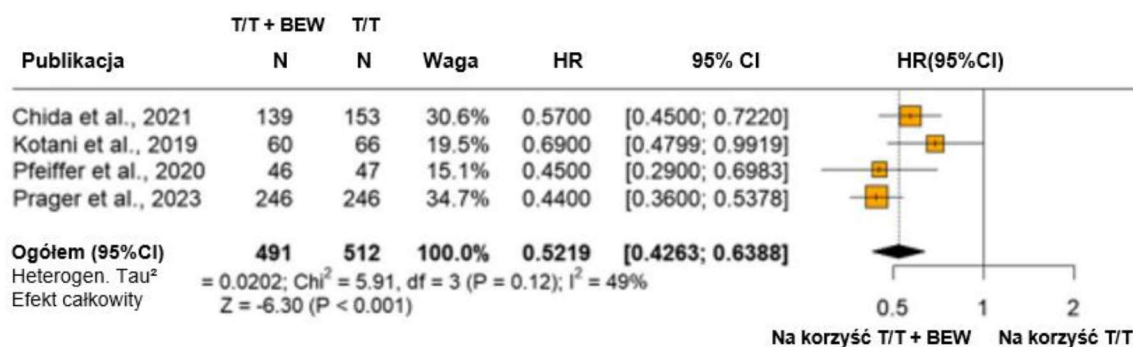


BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

W wykonanej metaanalizie wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia w grupie otrzymującej T/T + BEW w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej monoterapią T/T: HR=0,61; 95% CI: 0,53–0,71; p< 0,001. Otrzymany wynik oznacza, że zastosowanie terapii łączonej zmniejsza u chorych z mCRC ryzyko zgonu o 39%.

Analogiczna metaanaliza została wykonana w celu oceny wpływu połączenia T/T z bewacyzumabem na przeżycie bez progresji choroby (Rysunek 9).

Rysunek 9. Wynik metaanalizy Aquino de Moraes dotyczący PFS

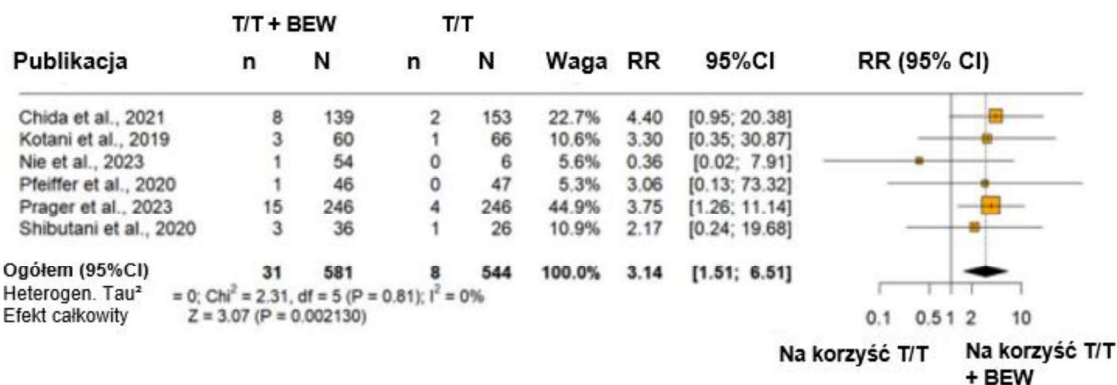


BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Połączone wyniki dla PFS wskazały istotną przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią: HR=0,52; 95% CI: 0,43–0,64; p< 0,001. Oznacza to, że dodanie bewacyzumabu do triflurydyny z typiracylem zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 48%.

Jednym z przedmiotów omawianej metaanalizy była również ocena wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) definiowanego jako suma częściowych i całkowitych odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych monoterapią T/T oraz u tych, którzy otrzymywali leczenie łączone w postaci T/T + BEW. Wynik przedstawia Rysunek 10.

Rysunek 10. Wynik metaanalizy Aquino de Moraes dotyczący ORR

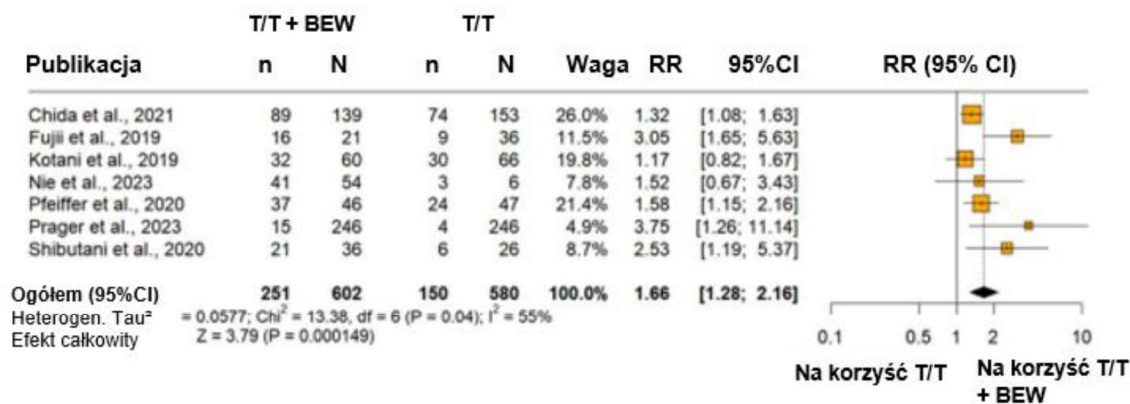


BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N – liczba uczestników badania; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); RR – współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Pacjenci podlegający terapii z dodatkiem bewacyzumabu prezentują ponad trzykrotnie większy odsetek odpowiedzi na leczenie (RR=3,14; 95% CI: 1,51-6,51) niż ich odpowiednicy otrzymujący monoterapię T/T i jest to wynik istotny statystycznie.

Ostatnim z punktów końcowych dotyczących skuteczności w metaanalizie Aquino de Moraes, 2024 był współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR). Wynik prezentuje Rysunek 11.

Rysunek 11. Wynik metaanalizy Aquino de Moraes dotyczący DCR



BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); N – liczba uczestników badania; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RR – współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Autorzy metaanalizy wykazali, że pacjenci leczeni terapią T/T + BEW mają o 66% większe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię T/T (RR=1,66; 95% CI: 1,28-2,16) i jest to wynik istotny statystycznie.

Podsumowanie wszystkich wyników skuteczności uzyskanych w metaanalizie Aquino de Moraes przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w metaanalizie Aquino de Moraes

Parametr	HR (95% CI)	RR (95% CI)	p-value
OS	0,61 (0,53–0,71)	-	p<0,001
PFS	0,52 (0,43–0,64)	-	p<0,001
ORR	-	3,14 (1,51-6,51)	p=0,002
DCR	-	1,66 (1,28-2,16)	p<0,001

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RR – współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*).

Metaanaliza wyników dotyczących bezpieczeństwa wykazała, że występowanie biegunki, zmęczenia, mdłości, wymiotów oraz gorączki neutropenicznej nie różniło się statystycznie istotnie pomiędzy uczestnikami badań przyjmującymi triflurydynę z typiracylem w monoterapii lub z dodatkiem bewacyzumabu. Zdarzeniami różnicującymi obydwie grupy pacjentów były anemia (istotnie częstsza wśród chorych leczonych monoterapią) oraz neutropenia (częstsza u uczestników przyjmujących bewacyzumab). Szczegółowe zestawienie wyników zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Zestawienie wyników zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia

AEs	RR (95% CI)	p-value
Anemia	0,60 (0,44–0,82)	p=0,0015
Neutropenia	1,38 (1,19–1,59)	p=0,00001
Trombocytopenia	1,48 (0,72–3,04)	p=0,291
Mdłości	0,62 (0,24–1,56)	p=0,306
Wymioty	0,75 (0,25–2,21)	p=0,600
Biegunka	0,56 (0,15–2,04)	p=0,379
Zmęczenie	0,50 (0,20–1,23)	p=0,130
Gorączka neutropeniczna	0,53 (0,21–1,37)	p=0,191

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Ryzyko wystąpienia anemii u pacjentów leczonych T/T z dodatkiem bewacyzumabu w grupie jest o 40% niższe w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię T/T. Odwrotnie jest w przypadku neutropenii: ryzyko jej wystąpienia wzrastało w grupie interwencji o 38% w porównaniu z grupą kontrolną.

Ocena wiarygodności SLR

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne charakteryzowały się niską wiarygodnością.

Tabela 12. Wyniki oceny wiarygodności badań wtórnych wg narzędzia AMSTAR 2

Pytanie	Da Silva, 2024	Aquino de Moraes, 2024
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	Tak	Tak
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	Tak	Tak
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	Tak	Tak
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	Tak	Tak
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	Tak	Tak
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	Tak	Tak
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	Nie	Nie
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	Tak	Tak
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	Tak	Tak
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	Nie	Tak
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	Tak	Tak
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	Tak	Tak
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	Tak	Tak
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	Tak	Tak

Pytanie	Da Silva, 2024	Aquino de Moraes, 2024
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościowa) i jego wpływu na wyniki przeglądu	Tak	Tak
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	Tak	Tak
Wiarygodność przeglądu	Niska	Niska

Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny o krytycznym znaczeniu

Uwaga AOTMiT

c) AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia) W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie poddano analizie następującej publikacji:

- Taieb, J; Prager, GW; Fakh, M., *Effect of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab on ECOG-PS in refractory metastatic colorectal cancer: an analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial, Journal of clinical oncology - Volume 41, Issue 16, pp. 3594;*
- Howe A., Hernandez, LG., Paly V., *Treatment Exposure-Adjusted Event Rates (EAERs) for Grade 3/4 AEs Associated with Emerging and Existing Systemic Therapies for mCRC with at Least 2 Prior Lines of Therapy: informing Payer and Pathway Formulary Decision Making, Value in health - Volume 26, Issue 12, pp. S44-S45;*
- Elsamany S.A.; Alghanmi H.; Tashkandi E.M., *Predictors of survival outcome of TAS102 combined with bevacizumab compared to TAS102 alone in Saudi patients with metastatic colorectal cancer beyond second line of systemic therapy, Journal of Clinical Oncology - Volume 42, Issue 16 https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e15545*
- Taberero J., Prager G.W., Taieb J., *Impact of colorectal liver metastases (CRLM) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) with or without bevacizumab (BEV) in the phase 3 SUNLIGHT trial, Journal of Clinical Oncology - Volume 42, Issue 16 https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3584*
- Chen L., Hu H., Yuan Y., Weng S., *CSCO guidelines for colorectal cancer version 2024: Updates and discussions, Chin J Cancer Res 2024;36(3):233-239. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2024.03.01;*
- Koumariou A.; Ntavatzikos A.; Symeonidis D., *Real-world evidence of FTD/TPI and bevacizumab combination therapy in metastatic colorectal cancer:*

Survival and clinicopathological insights, Annals of Oncology - Volume 35, Issue 0, pp. S42-S43;

- *Trovato G.; Carullo M.; Zoratto F., Trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BV) in patients (pts) with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): A real-life Italian multicenter experience, Annals of Oncology - Volume 35, Issue 0, pp. S45;*
- *Taberbero J.; Taieb J.; Fakhri M., Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial, ESMO Open. 2024 Mar;9(3):102945. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102945;*
- *Hubbard J.M.; Lee L.K.; Grisolan J.L., Real-world analysis of patient characteristics and outcomes among patients with metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab versus FTD/TPI monotherapy, Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 3_suppl https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.34;*
- *Lago N.M.; Gonzalez B.; Martin E.G., Real-world effectiveness and safety of trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) and bevacizumab (BEV) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): The BeTAS trial, : Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 3_suppl https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.51;*
- *Yoshida N.; Kuriu Y.; Ikeda J., Effects and risk factors of TAS-102 in real-world patients with metastatic colorectal cancer, EROTAS-R study, International Journal of Clinical Oncology - Volume 28, Issue 10, pp. 1378-1387;*

Uzupełnienie 1

Rozdział 7.1 Analizy Klinicznej „Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej” zostaje rozszerzony o wytyczne Chińskiego towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *Chinese Society of Clinical Oncology*, CSCO), pochodzące z 2024 roku.

Tabela 13. Chińskie zalecenia postępowania terapeutycznego w przerzutowym raku jelita grubego [3]

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
Chińskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (CSCO) “CSCO guidelines for colorectal cancer version 2024: Updates and discussions” Zasięg: Chiny	Dodanie bevacyzumabu do TAS-102 stanowi nowy standard w leczeniu pacjentów z mCRC, u których nastąpiła progresja choroby po dwóch liniach terapii. TAS-102 w połączeniu z bevacyzumabem jest zalecany w paliatywnym leczeniu trzeciej linii mCRC [klasa zalecenia I, poziom dowodu 1A]

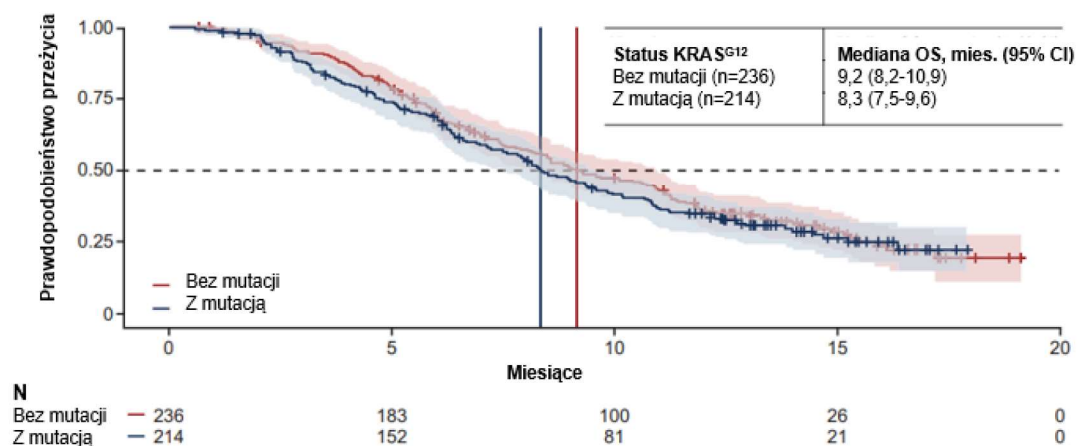
CSCO - Chińskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *Chinese Society of Clinical Oncology*).

Uzupełnienie 2

Analiza Kliniczna zostaje uzupełniona o pełnotekstową publikację Taberero, 2024: *Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial* [4]. Do ujętego w AKL abstrakcie konferencyjnego dotyczącego tematu mutacji KRAS (Taberero, 2023: *Effect of KRASG12 mutations on overall survival in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial*) dodane zostają dane rozszerzające jego treść, pochodzące z publikacji pełnotekstowej:

- Tabela 29 z AKL, oparta na danych z abstraktu konferencyjnego, zostaje uzupełniona o graficzną prezentację wyników (Rysunek 12) pochodzącą z pełnej publikacji.

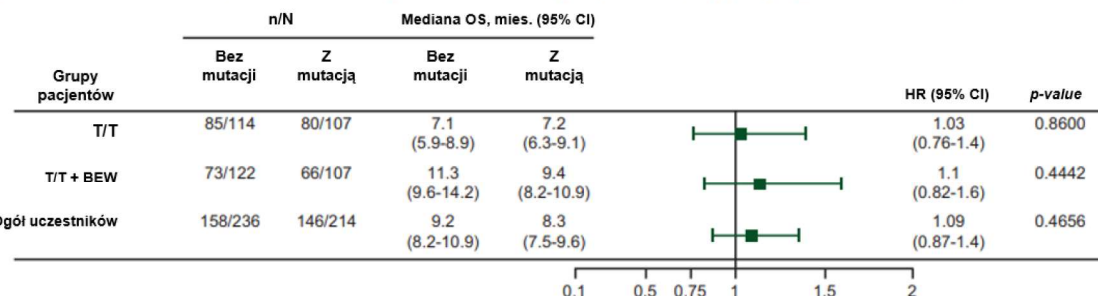
Rysunek 12. Graficzne przedstawienie OS dotyczące pacjentów o różnym statusie mutacji w genie KRAS^{G12}



CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); KRAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; mies. – miesiące; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

- Tabela 30 z AKL, oparta na danych z abstraktu konferencyjnego, zostaje uzupełniona o graficzną prezentację wyników (Rysunek 13) pochodzącą z pełnej publikacji.

Rysunek 13. Graficzne przedstawienie porównania OS pacjentów przyjmujących różne terapie



BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); KRAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; mies. – miesiące; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Uzupełnienie 3

W części AKL dotyczącej analizy dodatkowej, w rozdziale 7.2 Dowody z praktyki klinicznej, zostają dodane wyniki pochodzące z publikacji Yoshida, 2023 *Effects and risk factors of TAS-102 in real-world patients with metastatic colorectal cancer, EROTAS-R study* [5]. Charakterystykę badania oraz uzyskane w nim wyniki przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Charakterystyka badania Yoshida, 2023 [5]

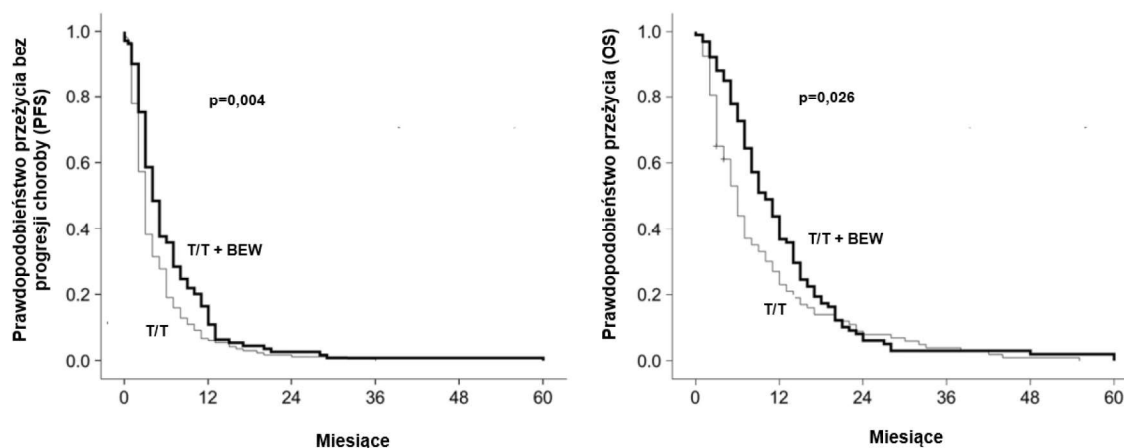
Yoshida, 2023
METODYKA
Typ badania: Retrospektywne badanie kohortowe.
Kraj: Japonia
Cel: Analiza skutków i czynników ryzyka związanych z leczeniem T/T u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w rzeczywistych warunkach klinicznych
Punkty końcowe: OS, PFS, RR, DCR, AEs \geq 3 stopnia
Pacjenci: 271 pacjentów w wieku \geq 20 lat, u których zdiagnozowano przerzutowego raka jelita grubego i którzy byli leczeni T/T lub T/T + BEW w dziewięciu ośrodkach w Japonii w okresie od maja 2014 do grudnia 2021 roku.
Schemat badania: T/T p.o. w dawce 35 mg/m ² dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, przez 28 dni, 2 tygodnie przerwy; BEW i.v. w dawce 5 mg/kg raz na 2 tygodnie
Czas obserwacji: Od maja 2014 do grudnia 2021 roku

WYNIKI

Skuteczność:

- mediana OS (IQR) dla T/T + BEW: 11,8 mies. (5-15); dla T/T: 9,3 mies. (3-14); *p-value* 0,03
- mediana PFS (IQR) dla T/T + BEW: 6,2 mies. (3-9); dla T/T: 4,2 mies. (2-6); *p-value* <0,01
- RR dla T/T + BEW: 5,8%; dla T/T: 2,7%; *p-value* 0,33
- DCR dla T/T + BEW: 53,2%; dla T/T: 28,0%; *p-value* <0,01

Graficzne przedstawienie PFS i OS



Bezpieczeństwo:

- AEs \leq 3 stopnia
 - dla T/T + BEW: 53,2% pacjentów; dla T/T: jakiegokolwiek 48,8% pacjentów; *p-value* 0,47
 - istotna statystycznie różnica w występowaniu dotyczyła biegunki: 5,5% versus 0,6%, *p-value* 0,03

Yoshida, 2023

WNIOSKI

Triflurydyna z tipiracylem w połączeniu z bewacyzumabem wykazuje lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia w porównaniu do monoterapii T/T w rzeczywistych warunkach klinicznych.

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*); T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Uzupełnienie 4

Część badań pierwotnych wymienionych w Uwagach OT.423.1.46.2024.3.KP nie zostało włączonych do analizy klinicznej z powodu niespełnienia przez nie kryteriów włączenia z PICOS. Z tego powodu, poniższe badania nie zostały uwzględnione w uzupełnieniu.

Listę publikacji wraz z wyjaśnieniem powodów ich odrzucenia przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Powody wykluczenia poszczególnych badań pierwotnych z AKL

Autor, rok publikacji	Tytuł	Powód wykluczenia wyszczególniony w PICOS	Inny powód wykluczenia
Taieb, 2023	Effect of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab on ECOG-PS in refractory metastatic colorectal cancer: an analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial.	-	Wyniki podane w publikacji dotyczą wyłącznie subpopulacji. Populacja, której dotyczy wnioskowana interwencja składa się z pacjentów będących zarówno w stanie sprawności 0, jak i 1 wg skali funkcjonowania ECOG. Analizowanie wyników tych dwóch subpopulacji osobno nie jest zasadne, gdyż przedstawiciele obydwu są w grupie docelowej, która może trafić do programu lekowego B.4
Howe, 2023	Treatment Exposure-Adjusted Event Rates (EAERs) for Grade 3/4 AEs Associated with Emerging and Existing Systemic Therapies for mCRC with at Least 2 Prior Lines of Therapy: informing Payer and Pathway Formulary Decision Making.	Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	-
Elsamany, 2024	Predictors of survival outcome of TAS102 combined with bevacizumab compared to TAS102 alone in Saudi patients with metastatic colorectal cancer beyond second line of systemic therapy.	Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	-

Autor, rok publikacji	Tytuł	Powód wykluczenia wyszczególniony w PICOS	Inny powód wykluczenia
Taberero, 2024	Impact of colorectal liver metastases (CRLM) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) with or without bevacizumab (BEV) in the phase 3 SUNLIGHT trial.	-	Wyniki podane w publikacji dotyczą wyłącznie subpopulacji. Populacja, której dotyczy wnioskowana interwencja składa się zarówno z pacjentów mających przerzuty w wątrobie, jak i tych, u których takich przerzutów nie zdiagnozowano. Analizowanie wyników tych dwóch subpopulacji osobno nie jest zasadne, gdyż przedstawiciele obydwu są w grupie docelowej, która może trafić do programu lekowego B.4
Koumarianou, 2024	Real-world evidence of FTD/TPI and bevacizumab combination therapy in metastatic colorectal cancer: Survival and clinicopathological insights.	Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	-
Trovato, 2024	Trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BV) in patients (pts) with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): A real-life Italian multicenter experience.	Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	-
Hubbard, 2024	Real-world analysis of patient characteristics and outcomes among patients with metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab versus FTD/TPI monotherapy.	Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	-
Lago, 2024	Real-world effectiveness and safety of trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) and bevacizumab (BEV) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): The BeTAS trial.	Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	-

Analiza ekonomiczna

Uwaga AOTMiT

- a) W AE wnioskodawcy nie przedstawiono rozstrzygnięcia ws. zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia)

Odpowiedź

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne SUNLIGHT [6], dowodzące wyższości leku nad komparatorem, dlatego odstąpiono od oszacowania ceny zbytu netto leku zgodnie z w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia MZ).

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie klinicznej (Tabela 16), bazującymi na randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy, przeprowadzonym metodą grup równoległych, zastosowanie terapii skojarzonej T/T+BEW w porównaniu z monoterapią T/T istotnie statystycznie i znacząco klinicznie wydłuża zarówno całkowite przeżycie pacjentów, jak i przeżycie wolne od progresji choroby.

Tabela 16. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) oraz drugorzędowego punktu końcowego (PFS) – badanie SUNLIGHT

Parametr	Mediana OS, mies. (95%CI)		HR (95%CI)	p-value
	T/T+BEW (N=246)	T/T (N=246)		
OS	10,8 (9,4; 11,8)	7,5 (6,3; 8,6)	0,61 (0,49; 0,77)	< 0,001
PFS	5,6 (4,5; 5,9)	2,4 (2,1; 3,2)	0,44 (0,36; 0,54)	< 0,001

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Uwaga AOTMiT

- b) AE wnioskodawcy nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W szczególności, załączony do wniosku refundacyjnego dokument elektroniczny zawiera inne wyniki niż przedstawione w dokumencie papierowym w zakresie oszacowanych: kosztów, efektów, współczynników ICER i cen progowych. Model nie zawiera on również oszacowań współczynnika ICUR. Dodatkowo, załączony dokument ze względu na „chaotyczny” sposób prezentacji wyników, nie pozwala na ich jednoznaczną interpretację.

W związku z powyższym nie jest możliwa wiarygodna ocena przedstawionych w AE wyników. Poproszę o dostarczenie modelu zgodnego z załączonym do wniosku dokumentem AE, który umożliwi jednoznaczną weryfikację wszystkich przedstawionych w dokumencie AE wyników (w szczególności oszacowania wartości ICUR oraz cen progowych).

Odpowiedź

Dostarczony model jest całkowicie zgodny z załączonym do wniosku dokumentem AE. W celu ułatwienia poruszania się po modelu ekonomicznym, w załączonym do niniejszego uzupełnienia modelu (plik excel) przedstawiono dodatkowe wyjaśnienia, aby stał się on bardziej czytelny.

[Redacted content]

Model ekonomiczny przedstawia wyniki nazywając je współczynnikiem ICER niezależnie od rozpatrywanego efektu zdrowotnego w postaci lat życia (LY, ang. *life years*) czy lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*). W dokumencie papierowym użyto natomiast nazewnictwa inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER) dla efektów w postaci LY oraz inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) dla efektów w postaci QALY. Niezależnie od nazewnictwa wyniki uwzględniające jakość życia pacjentów (QALY) przedstawiono w modelu jako główny wynik modelowania [Redacted].

Uwaga AOTMiT

c) AE wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń na podstawie, których dokonano oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności:

- uwzględniona w AE wnioskodawcy charakterystyka populacji, pod względem odsetków pacjentów stosujących wcześniej bewacyzumab, jest błędna. W ramach przeprowadzonych obliczeń uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali w ramach refundacji terapię T/T w I linii leczenia przerzutowego RJG. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z aktualnymi warunkami refundacji, leczenie T/T w ramach I linii jest dostępne jedynie dla pacjentów, u których ze względów klinicznych nie jest możliwe zastosowanie m.in. leków z grupy anty-VEGF, do której należy bewacyzumab (PL. B 4: „W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są: (...) 6) triflurydyna z typiracylem w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF oraz anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod.”) W związku z powyższym pacjenci stosujący aktualnie T/T w I linii leczenia przerzutowego RJG, nie stanowią populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego i ta grupa nie powinna być uwzględniana w powyższych obliczeniach.

- w AE wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia, dla uwzględnienia w podstawowym wariancie AE, obliczonych w ramach modelowania wartości OS i PFS dla pacjentów stosujących i nie stosujących wcześniej bewacyzumab, a nie wartości tych parametrów przedstawionych w głównej publikacji z badania SUNLIGHT (Prager 2023). Należy zwrócić uwagę, iż wartości OS i PFS, przedstawione w Prager 2023 wynoszą:

-OS (95% CI) [miesiące]:

- 15,1 (12,1-nie osiągnięto) - brak wcześniejszej terapii bewacyzumabem;
- 9,0 (8,3 – 10,8) - wcześniejsza terapia bewacyzumabem;

-PFS (95% CI) [miesiące]:

- 7,7 (6,2 – 9,4) – brak wcześniejszej terapii bewacyzumabem;
- 4,5 (4,1 – 5,5) - wcześniejsza terapia bewacyzumabem.

Natomiast uzyskane w ramach modelowania z AE wartości wynoszą:

-OS [miesiące]:

- 23,08 - brak wcześniejszej terapii bewacyzumabem;
- 13,96 - wcześniejsza terapia bewacyzumabem;

-PFS [miesiące]:

- 9,92 – brak wcześniejszej terapii bewacyzumabem;
- 7,14 - wcześniejsza terapia bewacyzumabem.

Wartości uzyskane w ramach modelowania AE wnioskodawcy są wyższe niż raportowane w publikacji głównej (w większości przypadków znajdują się powyżej wartości 95%CI dla OS i PFS w tych populacjach z publikacji Prager 2023).

W ramach AKL (tylko w tym dokumencie przedstawiono wartości modelowanych OS i PFS) i AE, w żaden sposób nie przedstawiono interpretacji powyższych różnic. W ramach przyjętych założeń podjęto arbitralną decyzję o uwzględnieniu w podstawowym wariancie AE wartości modelowanych OS i PFS, które z założenia są mniej wiarygodne niż rzeczywiste wyniki, raportowane w publikacji głównej z badania SUNLIGHT (Prager 2023).

W związku z powyższym, w ramach podstawowego wariantu AE wnioskodawcy, należy uwzględnić wartości parametrów OS i PFS dla pacjentów wcześniej stosujących i nie stosujących bewacyzumab, przedstawione w publikacji Prager 2023: wyniki przedstawione na rysunkach nr 4, 5, 7 i 8 AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź na zarzut o błędnym oszacowaniu odsetka pacjentów stosujących wcześniej bewacyzumab

Oszacowanie proporcji pacjentów stosujących wcześniej bewacyzumab bezpośrednio wykorzystuje dane NFZ przedstawione w opracowaniu AOTMiT przygotowanym na zlecenie MZ w związku z kompleksowymi zmianami w leczeniu mCRC wprowadzonymi od listopada 2023 r. (Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023: „Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa rearanżacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG”). W analizie ekonomicznej wskazano, że linie leczenia określone w opracowaniu AOTMiT nie odnoszą się do linii leczenia poszczególnych pacjentów a do linii leczenia w ramach programu lekowego B.4 (co precyzuje wyjaśnienie do Tabeli 6 w analizie ekonomicznej). W dokumencie źródłowym AOTMiT wskazanie na linie leczenia w programie lekowym znajduje się w wyjaśnieniu do Tabeli 8, lub Tabeli 9 ze str. 35 (zobacz poniżej Tabelę 8), w których pokazane są przejścia **pacjentów z pierwszej na drugą linię** (Tabela 8) oraz **z drugiej na trzecią linię** (Tabela 9) **leczenia w ramach programu leczenia raka jelita grubego.**

Tabela 8. Zestawienie danych źródłowych – przejście pacjentów z pierwszej na drugą linię leczenia w ramach programu leczenia raka jelita grubego

	bez zmian	II_AFL	II_BEV	II_CET	II_PAN	II_TRI	suma
I_AFL	452 (55,32%)	-	-	15	77	273	817
I_BEV	4 271 (64,58%)	4	-	352	954	1 033	6 614
I_CET	3 702 (73,58%)	9	729	-	30	561	5 031
I_PAN	3 875 (85,13%)	228	45	8	-	396	4 552
I_TRI	1 457 (99,79%)	-	2	-	1	-	1 460
suma	13 757	241	776	375	1 062	2 263	18 474

I – leczenie pierwszej linii w ramach programu; II – leczenie drugiej linii w ramach programu; AFL – aflibercept, BEV – bewacyzumab, CET – cetuksymab, PAN – panitumumab, TRI+TIP – triflurydyna z tipiracylem (aktualnie dostępne wyłącznie w produkcie leczniczym Lonsurf)

Źródło: Analiza AOTMiT „Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa rearanżacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG”, str. 35

Dodatkowo należy podkreślić, że T/T nie jest i nie był finansowany w 1. linii leczenia. Zatem pacjenci uwzględnieni w analizie AOTMiT nie stosowali T/T w pierwszej linii leczenia, bo byłoby to niezgodne z warunkami kwalifikacji do programu lekowego B.4.

Ponadto, opublikowana publikacja Koper 2023, w ramach której przeanalizowano retrospektywne dane dotyczące 163 pacjentów leczonych triflurydyną/tipiracylem w trzeciej lub czwartej linii leczenia raka jelita grubego, wskazuje, że 30,7% chorych stosowało we wcześniejszej linii bewacyzumab. Dane z pojedynczego ośrodka potwierdzają zatem dane dla całego kraju (35,8%) oszacowane w oparciu o analizę AOTMiT.

Odpowiedź na zarzut uwzględnienia w podstawowym wariancie AE, obliczonych w ramach modelowania wartości OS i PFS dla pacjentów stosujących i niestosujących wcześniej bewacyzumab, a nie wartości tych parametrów przedstawionych w głównej publikacji z badania SUNLIGHT (Prager 2023).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorami. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W przypadku ograniczeń czasowych badań klinicznych, zazwyczaj niezbędna jest ekstrapolacja wyników klinicznych na dożywotni horyzont czasowy. W naszym przypadku odbywa się to poprzez dopasowanie parametrycznych modeli czasu przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera. Celem tego standardowego postępowania jest oszacowanie długoterminowych efektów zdrowotnych oraz kosztów związanych z terapią chorych na raka jelita grubego.

Z uwagi na powyższe, w procesie modelowania niezbędne było posłużenie się statystycznymi technikami ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont obserwacji w próbie SUNLIGHT.

Ponadto oszacowania OS i PFS w badaniu Prager 2023 [6] przedstawione są w postaci mediany, czyli wartości, która dzieli populację pacjentów na dwie równe części, przy czym połowa pacjentów przeżywa dłużej, a połowa krócej niż wskazana wartość. Mediana jest zwyczajowo raportowana w publikacjach klinicznych do określenia czasu przeżycia, zwłaszcza w sytuacjach z niepełnymi danymi (np. pacjenci, którzy nie osiągnęli końca badania – obserwacje cenzurowane). Należy jednak podkreślić że statystyka pozycyjna jaką jest mediana (drugi kwartył) ma ograniczoną przydatność w kontekście oceny efektywności kosztowej, gdzie kluczowe jest oszacowanie łącznych efektów zdrowotnych oraz łącznych kosztów, przy uwzględnieniu rozkładu tych charakterystyk w docelowej populacji. Typowe dane dotyczące czasu przeżycia charakteryzują się rozkładami prawostronnie asymetrycznymi, stąd też najczęściej mediana przeżycia będzie miała wartość niższą niż średnia, i wnioskowanie na podstawie mediany będzie obciążone. Prawidłowe tj. nieobciążone oszacowanie otrzymamy jedynie analizując średni efekt leczenia, analogicznie jak analizujemy średni koszt (a nie medianę kosztu).

Dlatego też w analizie ekonomicznej przedstawiono OS i PFS w postaci wartości średnich, które są wynikiem przeprowadzonego modelowania opartego o dane źródłowe dotyczące przeżycia z próby SUNLIGHT. Dodatkowo są to wyniki modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym, uwzględniające ekstrapolację danych klinicznych poza horyzont badania SUNLIGHT. Dlatego wartości średnie mogą różnić się od median uzyskanych w badaniu klinicznym.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie median OS i PFS oszacowanych na podstawie modeli parametrycznych, do wartości raportowanych w głównej publikacji z badania SUNLIGHT (Prager 2023).

Odczytanie przybliżonych median OS i PFS uzyskanych w procesie modelowania ([REDACTED]) dla poszczególnych populacji pacjentów ([REDACTED]) wskazuje na wyniki zgodne z tymi przedstawionymi w analizie klinicznej.

Tabela 17. Porównanie wyników w postaci median

Parametr	Analiza kliniczna	Model ekonomiczny
Bez wcześniejszego leczenia BEW		
OS T/T+BEW	15,1	15,4
OS T/T	8,1	7,8
PFS T/T+BEW	7,7	7,0
PFS T/T	2,6	3,0
Po wcześniejszym leczeniu BEW		

Parametr	Analiza kliniczna	Model ekonomiczny
OS T/T+BEW	9,0	9,5
OS T/T	7,1	7,4
PFS T/T+BEW	4,5	4,6
PFS T/T	2,2	3,0

Analiza wskazuje na wysoką zgodność oszacowań uzyskanych na podstawie modeli parametrycznych użytych do modelowania farmakoekonomicznego, z wartościami raportowanymi w publikacji (Prager 2023) uzyskanymi metodą Kaplana-Meiera. Walidacja dopasowania krzywych została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi NICE DSU [7] i jest szeroko opisana w analizie ekonomicznej (rozdziały 5.2.2-5.2.4).

Dodatkowo wskazujemy, że obszerne sprawozdanie z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej wyników modelu przedstawiono w dołączonym do opracowania pliku excel (zakładka „Validation”). Walidacja wewnętrzna porównuje wyniki modelu z danymi obserwowanymi w próbie SUNLIGHT. Walidacja zewnętrzna porównuje wyniki modelu z zewnętrznymi źródłami odnalezionymi w literaturze.

Załączono ponownie model ekonomiczny w pliku excel, w którym uwzględniono dodatkowe wyjaśnienia ułatwiające poruszanie się po modelu.

Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT

- a) W AWB wnioskodawcy nie przedstawiono wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach oszacowań liczebności populacji docelowej wskazano iż „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%.” (str. 15 AWB wnioskodawcy). Jednocześnie w dokumencie nie przedstawiono danych źródłowych, na podstawie których przyjęto powyższe założenie.

Odpowiedź

Dane źródłowe przedstawiono w Tabeli 11 w rozdz. 4.1.3 oraz w rozdz. 4.4 AWB. Poniżej także zamieszczono źródło danych odnoszące się do profilu bezpieczeństwa leku Avastin (bewacyzumab) zgodnie z numeracją przyjętą w AWB:

10. Colorectal Cancer: Avastin Safety Profile.
<https://www.avastin.com/hcp/mcrc/safety.html> (dostęp 27.03.2024)

Prośba AOTMiT

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL, które ukazały się po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź

Wyniki analizy podstawowej (AE i BIA) biorące pod uwagę aktualne dane (głównie aktualnych komunikatów DGL) zawarto w części Aktualność przedstawionej dokumentacji.

Aktualne Obwieszczenie MZ (obowiązujące od 1 października 2024 r.) nie wprowadza zmiany w cenie T/T (jedyne leki, dla którego uwzględniono ceny z Obwieszczenia).

Ponadto dołączono modele uwzględniające zaktualizowane dane.

Bibliografia

1. da Silva Luís Felipe Leite, Saldanha Erick Figueiredo, da Conceição Lucas Diniz, Martins Wolney de Andrade, Gismondi Ronaldo Altenburg, Filho Erito Marques de Souza, Peixoto Renata D'Alpino (2024) Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab across different subgroups of patients with refractory colorectal cancer: a meta-analysis *ecancer* 18 1728
2. Aquino de Moraes FC, Dantas Leite Pessôa FD, Duarte de Castro Ribeiro CH, Rodrigues Fernandes M, Rodríguez Burbano RM, Carneiro Dos Santos NP. Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine-tipiracil monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1):674. Published 2024 Jun 3. doi:10.1186/s12885-024-12447-8
3. Chen L., Hu H., Yuan Y., Weng S., CSCO guidelines for colorectal cancer version 2024: Updates and discussions, *Chin J Cancer Res* 2024;36(3):233-239. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2024.03.01
4. Tabernero J, Taieb J, Fakih M, Prager GW, Van Cutsem E, Ciardiello F, Mayer RJ, Amellal N, Skanji D, Calleja E, Yoshino T. Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. *ESMO Open*. 2024 Mar;9(3):102945. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102945.
5. Yoshida, N., Kuriu, Y., Ikeda, J. et al. Effects and risk factors of TAS-102 in real-world patients with metastatic colorectal cancer, EROTAS-R study. *Int J Clin Oncol* 28, 1378–1387 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02389-9>
6. Prager GW, Taieb J, Fakih 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.
7. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf