



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum)
we wskazaniu
„Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD-10: C18–C20)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.46.2024

Data ukończenia: 17 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Servier Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Servier Polska Sp. z o.o.).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Amgen Europe B.V., Amgen Technology (Ireland) UC, Bayer Pharma AG, Biosimilar Collaborations Ireland Limited, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft, Mabxience Research SL, Merck KGaA, Merck Sharp & Dohme B.V., Roche Registration Limited, STADA Arzneimittel AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen Europe B.V., Amgen Technology (Ireland) UC, Bayer Pharma AG, Biosimilar Collaborations Ireland Limited, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft, Mabxience Research SL, Merck KGaA, Merck Sharp & Dohme B.V., Roche Registration Limited, STADA Arzneimittel AG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Amgen Europe B.V., Amgen Technology (Ireland) UC, Bayer Pharma AG, Biosimilar Collaborations Ireland Limited, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft, Mabxience Research SL, Merck KGaA, Merck Sharp & Dohme B.V., Roche Registration Limited, STADA Arzneimittel AG).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna..

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	Akaike Information Criterion
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEW	bewacyzumab
BIC	Bayesian Information Criterion
BRAF	homolog onkogenu wirusa mysiego mięsaka v-Raf B (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CC	rak jelita grubego (colon cancer);
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CMS	typ molekularny nowotworu (consensus molecular subtypes)
CR	całkowitej odpowiedzi (complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
ECOG PS	skala funkcjonowania Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQL	health related quality of life
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mCRC	przerzutowy rak jelita grubego (metastatic colorectal cancer)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba wszystkich pacjentów
n	liczba pacjentów ze zdarzeniem
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NE	niemożliwe do obliczenia (not evaluable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (Overall Survival)
PartSA	partitioned survival analysis
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
pRJG	przerzutowy rak jelita grubego
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAS	rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 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, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	stabilizacja choroby (stabilization of disease)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T/T	triflurydyna/tipiracyl
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	czas trwania leczenia (time of treatment)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40

4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10.	Kluczowe informacje i wnioski	66
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
12.	Źródła.....	71
13.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopie wniosków wraz z analizami

23.07.2024 r.
PLR.4500.1382.2024.20.DWI
PLR.4500.1383.2024.16.DWI
PLR.4500.1384.2024.18.DWI
PLR.4500.1385.2024.21.DWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649
 - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632
 - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625
 - Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl –
- Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl –
- Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl –
- Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot

92284 Suresnes Cedex
Francja

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.07.2024 r., znaki PLR.4500.1382.2024.20.DWI, PLR.4500.1383.2024.16.DWI, PLR.4500.1384.2024.18.DWI, PLR.4500.1385.2024.21.DWI (data wpływu do AOTMiT 23.07.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.08.2024 r., znak OT.423.1.46.2024.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2024 r. pismem znak OT.423.1.46.2024.9.KP z dnia 02.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, [REDACTED], 2024 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, [REDACTED], 2024 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, [REDACTED], 2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, [REDACTED], 2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Lonsurf zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.46.2024.3.KP.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lonsurf, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl.,GTIN: 05901571320649 Lonsurf, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632 Lonsurf, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625 Lonsurf, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618
Kod ATC	L01BC59: leki przeciwnowotworowe, antymetabolii
Substancja czynna	Trifluridinum + Tipiracilum
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471).</p> <p>Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek.</p> <p>Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodoru.</p> <p>W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych, jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU).</p> <p>Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodoru przeciwko kilku przeszczepom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii, po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na: <i>fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie</i>, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod.</p> <p>Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG (rak jelita grubego). Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej <i>triflurydną z typiracylem</i> z powodu RJG. <i>Triflurydna z typiracylem</i> może być zastosowana w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem..</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);

	<p>11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa triflurydyny z typiracylem to 35 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg.</p> <p>Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.</p> <p>Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie triflurydyny z typiracylem np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>Gdy triflurydyna z typiracylem jest stosowana w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie.</p>
Określenie czasu leczenia	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Progresa choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) obniżenie sprawności o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG – dla wszystkich terapii z wyjątkiem leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii, 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;

Źródło: ChPL Lonsurf

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2016 r. [EMA]</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2020 r. [EMA]</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lonsurf jest wskazany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anti-VEGF i (lub) leki anti-EGFR. • Lonsurf jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR. <p><u>Rak żołądka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lonsurf jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Lonsurf

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lonsurf nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskowany lek był oceniany w Agencji we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego – leczeniu RJG za pomocą monoterapii Lonsurf. (AWA nr: OT.4351.29.2017). Stanowisko Rady i Rekomendacja Prezesa były negatywne. Szczegóły decyzji przedstawiono w poniższej tabeli.

Dodatkowo w Agencji przeprowadzono ocenę leku Lonsurf dla innych wskazań:

- „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” – AWA nr: OT.423.1.4.2023 AWA, SRP nr: 59/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r. - pozytywne, REK nr: 60/2023 z dnia 6 czerwca 2023 r. - pozytywna;
- „Rak jelita grubego (ICD-10 C20) w ramach V linii leczenia systemowego” – RDTL nr: OT.422.94.2020, ORP nr: 198/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r. - pozytywna, Opinia Agencji nr: 93/2020 z dnia 1 września 2020 r. - pozytywna;
- „Rak zgięcia wątrobowego okrężnicy (ICD-10: C18.3)” – RDTL nr: OT.434.38.2017, ORP nr: 337/2017 z dnia 23 października 2017 r. – negatywna, Opinia Agencji nr: 3/2017 z dnia 27 października 2017 r. – negatywna;

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr: 102/2017, 103/2017, 104/2017, 105/2017 z dnia 16 października 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf, (triflurydyna/typiracyl) (...) w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w ramach leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, gdyż zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) Podsumowując, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) w ramach programu lekowego: „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” ze względu na fakt, iż omawiana technologia w niewielkim stopniu (ok. 2 miesiące) wydłuża przeżycie chorych z zaawansowanym rozsianym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około 10-30 dni, przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których inne metody leczenia się nie powiodły. Nie oceniano jakości życia leczonych pacjentów, podczas gdy istnieje wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych, mogących obniżyć jakość życia. Powyżej Rada przedstawiła także szereg uwag i zastrzeżeń zarówno do analizy klinicznej, jak i programu lekowego przedstawionego przez wnioskodawcę. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dalece nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr: 61/2017 z dnia 19 października 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) (...) w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badania, w których to wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji, jednakże efekt ten jest niewielki zwłaszcza w odniesieniu do kosztów jakie musi ponieść płatnik w celu jego uzyskania. (...)</p> <p>Należy również wskazać, że w żadnym z przedstawionych badań nie wykazano statystycznie istotnego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskanie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, obiektywnej odpowiedzi na leczenie. (...)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że nawet proponowany instrument podziału ryzyka nie zapewnia użyteczności i kosztowej wnioskowanej technologii. Podstawowym ograniczeniem wpływającym na niepewność uzyskanych wyników jest uwzględnienie w ramieniu komparatora kosztu chemioterapii paliatywnej przy jednoczesnym pominięciu potencjalnego wpływu na skuteczność.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wnioskowany preparat spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 15,3 mln PLN w pierwszym roku oraz 34,5 mln PLN w 2 roku. Przedstawione wyniki nie uwzględniają instrumentu podziału ryzyka, jednakże podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, jedynie w nieznacznym stopniu wpływał on na uzyskane wyniki. Dodatkowo liczebność populacji, na podstawie której wnioskodawca uzyskał powyższe wyniki należy uznać za zbyt niską. Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów leczonych cetuksymbabem i panitumumabem w III linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia raka jelita grubego była wyższa od przedstawionej przez wnioskodawcę. Przekłada się to na wzrost populacji docelowej z 1459 do 1824 osób, a co za tym idzie wydatki z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o 35,4 mln PLN w pierwszym roku oraz 49,6 mln PLN w 2 roku</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Lonsurf, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl. - [redacted]; Lonsurf, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl. - [redacted]; Lonsurf, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl. - [redacted]; Lonsurf, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl. - [redacted]; 				
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy				
Poziom odpłatności	Bezpłatnie				
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „1196.0, Trifluridyna, tipiracil”				
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]				
	[redacted]				
	[redacted]				
	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anty-VEGF i (lub) leki anty-EGFR. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentów w stanie ECOG 0-1, i u których możliwa jest ocena odpowiedzi w skali RACIST. Dodatkowo wykluczono również pacjentów z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym.

Tabela 6. Koszty ocenianej interwencji - produkty lecznicze Lonsurf

Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	PO	Koszt NFZ [zł]		WDŚ
						bez RSS	z RSS	
Lonsurf, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl	05901571320649	8 483,90	9162,61	9712,36	9712,36	9712,36	[redacted]	0
Lonsurf, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl.,	05901571320632	2 827,97	3054,21	3237,46	3237,46	3237,46	[redacted]	0
Lonsurf, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl.,	05901571320625	6 362,93	6871,96	7284,29	7284,29	7284,29	[redacted]	0

Lonsurf, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl.,	05901571320618	2 120,98	2290,66	2428,10	2428,10	2428,10		0
--	----------------	----------	---------	---------	---------	---------	--	---

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktów leczniczych Lonsurf w ramach istniejącego programu lekowego B.4: „leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Lonsurf zakładają finansowanie ich w ramach istniejącej grupy limitowej „1196.0, Trifluridyna, tipiracil”. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka

Dodatkowa uwaga Agencji

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy objęcia refundacją terapii skojarzonej Lonsurf (trifluridyna, tipiracil) + bewacyzumab i został on złożony przez podmiot odpowiedzialny dla leku Lonsurf. Lek ten jest aktualnie refundowany w populacji docelowej.

Aktualna treść załącznika C.82.c (Obwieszczenia MZ ws. Leków Refundowanych, Katalog Chemioterapii), który określa warunki refundacji bewacyzumabu (lek z grupy anty-VEGF) w ramach katalogu chemioterapii, brzmi:

„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.”

Powyższa treść uniemożliwia refundowanie bewacyzumabu dla wnioskowanej populacji docelowej określonej zgodnie z treścią zaakceptowanego przez MZ, projektu programu lekowego:

„W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii, po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na: fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. (...).”

Zgodnie z aktualnymi zapisami załącznika C.82.c, bewacyzumabu może być stosowany u pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego jedynie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i tylko w jednej, wybranej linii leczenia.

Aby umożliwić refundację wnioskowanej technologii skojarzonej (T/T+BEW), konieczna jest modyfikacja zapisów załącznika C.82.c.

W trakcie prac nad niniejszą AWA wnioskodawca przedstawił Agencji następującą propozycję zmiany zapisów załącznika C.82.c:

„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.”

Wnioskodawca przedstawił informacje na powyższy temat w załączonych do przedmiotowego wniosku analizach farmakoekonomicznych: rozdz. 1 APD, rozdz. 2 AKL, rozdz. 2 AE, rozdz. 2 BIA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje rozpoznania: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, oraz C21 Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (wg ICD-11: 2B90 – Nowotwory złośliwe jelita grubego) [KRN 2024].

W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak in situ, carcinoma in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%) [PTOK 2012].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2.1 APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Według danych American Cancer Society, wskaźniki przeżyć 5-letnich przy wykryciu nowotworu jelita grubego w stadium in situ wynoszą 91%. Rozsianie się raka na sąsiadujące narządy zmniejsza ten wskaźnik do 73%, natomiast przerzuty raka jelita grubego do odległych narządów obniżają odsetki przeżyć 5-letnich do 13%. Ponieważ aż 80% wszystkich nowotworów jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%. Natomiast w Polsce wskaźnik ten jest niższy i wynosi ok. 40%.

Stopień zaawansowania kancerogenezy, poziom złośliwości histologicznej oraz typ molekularny nowotworu (ang. *consensus molecular subtypes*, CMS) wpływają na rokowanie: w przypadku CMS2 jest ono dobre, w przypadku CMS1 i CMS3 też jest stosunkowo dobre (zwłaszcza w przypadkach choroby we wczesnym stopniu zaawansowania), natomiast CMS4 wiąże się ze złym rokowaniem i dużym ryzykiem nawrotów [Frąckowiak 2019].

Do ważnych czynników rokowniczych zaliczamy też wiek pacjenta, jego ogólny stan zdrowia, obecność ewentualnych owrzodzeń, nacieków okołonерwowych i zatorów w naczyniach. Po dokonanej resekcji guza ważny jest stopień wycięcia nowotworu (doszczętność) oraz stan marginesów chirurgicznych [Zwrotnik Raka 2023].

Prawidłowo prowadzona terapia sekwencyjna, oparta na nowoczesnych cytostatykach połączonych z lekami ukierunkowanymi molekularnie pozwala znacznie wydłużyć przeżycie pacjenta – mediana przeżycia jest obecnie czterokrotnie dłuższa niż jeszcze dwie dekady temu i sięga obecnie około 30 miesięcy, choć zwykle wymaga to stosowania leczenia w trzech lub czterech liniach [Szumilak 2023].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Krajowy Rejestr Nowotworów

Zgodnie z danymi z KRN, w latach 2015-2021 liczba zachorowań na RJG wynosiła ~18 tys. rocznie (zakres 17-19 tys.) natomiast umieralność w tym okresie wynosiła ~12 tys. rocznie.

Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy jelita grubego (ICD-10: C18 wraz z podkodami), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19 wraz z podkodami) oraz nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20 wraz z podkodami) w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: C18 lub C19 lub C20 (wraz z podkodami) w wieku ≥ 18 lat *	104 535	109 854	113 213	116 410	120 068	124 863	120 755	122 122	127 127	134 119
Leczeni w ramach PL B.4 w wieku ≥ 18 lat za pomocą BEVACIZUMABUM	902	1068	1236	1352	1382	1396	1345	1280	781	
Leczeni w ramach PL B.4 w wieku ≥ 18 lat za pomocą TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM	-	-	-	-	-	314	1848	1691	1791	1951
Łącznie**	≥ 18 lat	1693	1910	2148	2765	3710	4112	5292	5303	5287

* Pacjenci, u których sprawozdano co najmniej jeden z ww. kodów

** Pacjenci, u których sprawozdano co najmniej jedną substancję czynną w ramach PL B.4

Opinie ekspertów

Brak danych - nie otrzymano opinii ekspertów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**SIGN**), www.sign.ac.uk
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami onkologicznymi:
 - National Comprehensive Cancer Network (**NCCN**), <https://www.nccn.org>
 - European Society for Medical Oncology (**ESMO**), www.esmo.org
 - Polska Unia Onkologii (**PUO**), <http://www.puo.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (**PTOK**), www.ptok.pl
 - Chińskie wytyczne CSCO 2023

Wyszukiwanie przeprowadzono w 23.09.2024 r.

Wytyczne ESMO oraz NCCN – obydwa aktualizowane w 2023 roku – po niepowodzeniu leczenia w poprzednich liniach zalecają zastosowanie kombinacji triflurydyna/tipiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem (ranga wskazania odpowiednio 1A oraz 2A). W rekomendacji ESMO skojarzenie triflurydyny/tipiracylu z bewacyzumabem otrzymało 4 punkty w skali MCBS (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*).

Polskie, amerykańskie i europejskie rekomendacje wskazują, że w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego zastosowanie ma zarówno klasyczna chemioterapia, jak i leki celowane molekularnie. Wszystkie wytyczne dostrzegają korzyści w zamianie leku cytostatycznego tj. przejście z oksaliplatyny na irynotekan lub odwrotnie, w zależności od tego, który był zastosowany jako pierwszy.

Pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną powinni być wg PTOK, ESMO i NCCN kwalifikowani do immunoterapii.

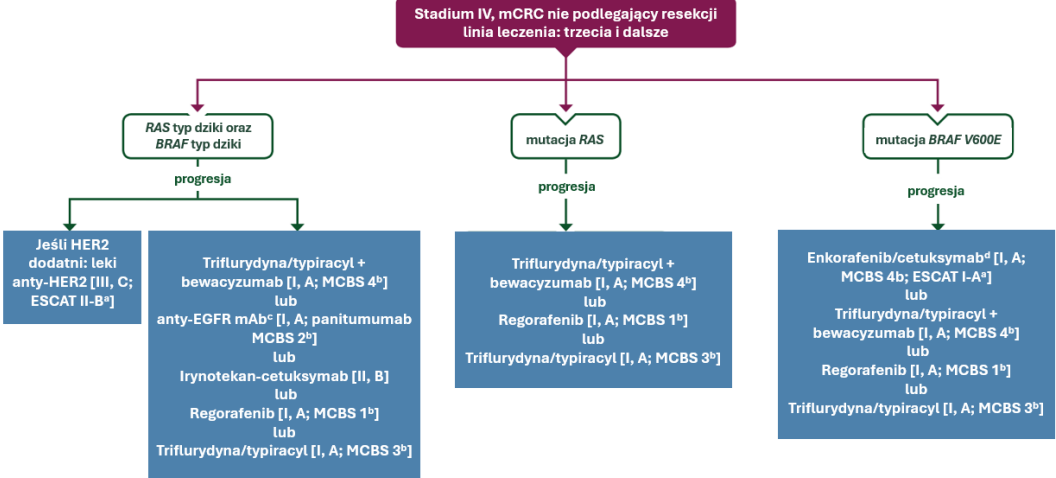
Wytyczne szkockie nie zalecają bewacyzumabu ani przeciwciał anty-EGFR w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w drugiej ani w dalszych liniach leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19)</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanego RJG, od II linii terapii</p> <p>Druga i kolejne linie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów [IV, A]; Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A). Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny, na irynotekan albo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót); Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią w badaniach III fazy wykazano wpływ na niewielkie (różnice w medianach w przybliżeniu 1,5–2,0 miesiący) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (bewacyzumab z FOLFOX, aflibercept z FOLFIRI i ramucyrumab z FOLFIRI) (I, A); Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii (I, B); Leki anti-EGFR i irynotekan: nie zwiększają znacząco OS, jedynie nieznacznie wydłużają PFS i zwiększają odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie [I, C]; Przeciwciała anti-EGFR: stosowane w monoterapii wydłużają OS u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, poprawiają też jakość ich życia [I, A]; Triflurydyna/Typiracyl i Regorafenib: wpływają na niewielkie wydłużenie OS u chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne, standardowo wykorzystywane leki [I, A]; Immunoterapia: umożliwia uzyskanie 20–50% obiektywnych odpowiedzi, odsetka rocznych przeżyć bez progresji wynoszącego ok. 70% i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% [III, A] (wśród wcześniej leczonych systemowo chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności mikrosatelitarnej lub z zaburzeniami czynności genów naprawy DNA). U pacjentów z mutacją BRAF V600 skojarzenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem i cetuksymabem wydłużały przeżycie całkowite w porównaniu z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą irynotekan [II, A]. <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna), albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności. Prospektywne badania kohortowe. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane.
NCCN 2024 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka jelita grubego</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanego RJG, od II linii terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pMMR/MSS (lub nie kwalifikujący się do immunoterapii) w drugiej linii otrzymują irynotekan lub FOLFIRI albo FOLFOX lub CAPEOX – w zależności od tego, czy w poprzedniej linii leczenia otrzymywali oksaliplatynę czy irynotekan; <p>Wszystkie wymienione należy stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z anti-VEGF (preferowany bewacyzumab), lub z anti-EGFR.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy byli już leczeni zarówno oksaliplatyną jak i irynotekaniem – w drugiej i trzeciej linii mogą otrzymać: przeciwciała anti-EGFR ± irynotekan, fruquintinib, regorafenib lub skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem (opcja preferowana); Pacjenci, którzy do tej pory nie otrzymywali oksaliplatyny ani irynotekanu – w drugiej linii mogą otrzymać FOLFOX lub CAPEOX albo FOLFIRI lub irynotekan; wszystkie schematy mogą być podane w skojarzeniu z bewacyzumabem; Można rozważyć podanie oksaliplatyny i irynotekanu albo FOLFORINOX (w każdym z nich można dodać skojarzony bewacyzumab);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W każdym przypadku można rozważyć encorafenib w skojarzeniu z anty-EGFR a także trastuzumab z skojarzeniem z pertuzumabem, lapatinibem czy tukatinibem; • Pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną kwalifikują się do immunoterapii; • Po trzeciej linii leczenia można podać pacjentom fruquintinib, regorafenib lub skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem (opcja preferowana) lub zapewnić im najlepszą opiekę wspomagającą (ang. <i>best supportive care</i>, BSC). <p>Wszystkie powyższe zalecenia mają kategorię 2A</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe • 2A. Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe • 2B. Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe • 3. Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja preferowana. Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej • Inna rekomendowana interwencja. Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo • Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach. Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
<p>ESMO 2023 ESMo 2023 update (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia przerzutowego raka jelita grubego</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanego RJG, od II linii terapii</p> <p><u>Druuga linia terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z genem RAS typu dzikiego, którzy nie byli do tej pory leczeni anty-EGFR powinni mieć rozważone podanie cetuxymabu lub panitumumabu (nowotwór lewostronny) [II, C] lub lek antyangiogeny z połączeniu z chemioterapią (nowotwór prawostronny) [II, B]. • Pacjenci leczeni uprzednio chemioterapią opartą tylko na irynotekanie z fluoropirymidyną mają zalecane podanie schematu FOLFOX z bewacyzumabem [I, A]. • Niezależnie od statusu mutacji RAS oraz strony pierwotnej lokalizacji nowotworu, pacjenci leczeni w drugiej linii powinni mieć dodany do chemioterapii lek antyangiogeny, bez względu na to, czy otrzymywali już wcześniej bewacyzumab czy nie [I, A]. • Bewacyzumab należy podawać z fluoropirymidyną/oksaliplatyną lub irynotekaniem, zależnie od leczenia jakie było podawane w pierwszej linii [I, A]. • Alternatywnie do bewacyzumabu z FOLFIRI można podawać aflibercept lub ramucyrumab z FOLFIRI u pacjentów, u których nastąpiła progresja po oksaliplatynie [I, A]. <p><u>Trzecia i dalsze linie terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi, oraz u tych po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem we wcześniejszych liniach leczenia – zaleca się lek triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem [I, A]. • Po niepowodzeniu drugiej linii leczenia można rozważyć powrót do leków podawanych pacjentowi w pierwszym rzucie [III, B]. • Regorafenib rekomenduje się pacjentom leczonym uprzednio fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem oraz lekami biologicznymi, w zależności od lokalnych możliwości [I, A]. • Triflurydyna/typiracyl rekomenduje się pacjentom leczonym uprzednio fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem oraz lekami biologicznymi, w zależności od lokalnych możliwości [I, A]. • Po niepowodzeniu leczenia jednym lekiem anty-EGFR nie zaleca się podawania drugiego leku z tej samej grupy [I, E]. <p>Skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem otrzymało 4 punkty w skali MCBS (ang. <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p style="text-align: center;">Stadium IV, mCRC nie podlegający resekcji linia leczenia: trzecia i dalsze</p>  <p>BRAF - homolog onkogenu wirusa mysiego mięsaka v-Raf B (ang. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor); ESCAT - ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; ESMO - European Society of Medical Oncology; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2); mAb – przeciwciało monoklonalne (ang. monoclonal antibody); MCBS - Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer); RAS - rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności; II. Dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością; III. Prospektywne badania kohortowe; IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> A. Silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja; B. Silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane; C. Niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie D. Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane; E. Silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana;
<p>CSCO 2023 (Chiny)</p>	<p>Dodanie bevacizumabu do TAS-102 stanowi nowy standard w leczeniu pacjentów z mCRC, u których nastąpiła progresja choroby po dwóch liniach terapii.</p> <p>TAS-102 w połączeniu z bevacizumabem jest zalecany w paliatywnym leczeniu trzeciej linii mCRC [klasa zalecenia I, poziom dowodu 1A]</p>

BRAF - homolog onkogenu wirusa mysiego mięsaka v-Raf B (ang. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B); BSC - najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care); CAPEOX – schemat chemioterapii; CC – rak jelita grubego (ang. colon cancer); DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. Deoxyribonucleic acid); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor); ESMO - European Society of Medical Oncology; FOLFOX/FOLFIRI/FOLFIRINOX – schematy chemioterapii; MSS – stabilność mikrosatelitarna (ang. Microsatellite stable); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; OS – przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. Progression free survival); pMMR – niedopasowane geny naprawcze (ang. mismatch repair genes); PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RAS - rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej; SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyńowego (ang. vascular endothelial growth factor)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach PL B4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”:
 - Aflibercept;
 - Cetuximabum;
 - Ipilimumabum;
 - Nivolumabum;
 - Panitumumabum;
 - Pembrolizumabum;
 - Trifluridinum + Tipiracilum;
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - Bevacizumabum;
 - Calcii folinas;
 - Capecitabinum;
 - Fluorouracilum;
 - Irinotecani hydrochloridum trihydricum;
 - Oxaliplatinum;

Szczegółowe dane przedstawiono w aneksie do niniejszej AWA.

Informacje na temat refundacji powyższych substancji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Dane dotyczące refundacji substancji czynnych w PL B.4 w latach 2014-2023 (źródło: baza SWIAD)

Substancja czynna	Liczebność pacjentów (unikalne numery id)									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
BEVACIZUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000006)	902	1068	1236	1352	1382	1396	1345	1280	781	-
PANITUMUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000049)	573	684	739	816	1070	1059	956	1125	1421	1694
CETUXIMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000010)	335	305	334	752	1351	1482	1574	1582	1540	1558
TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM - P.O. 1 MG (kod: 5.08.09.0000174)	-	-	-	-	-	314	1848	1691	1791	1951
AFLIBERCEPTUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000095, 5.08.09.0000138)	-	-	-	26	136	298	371	393	376	327
PEMBROLIZUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000148)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	125
IPILIMUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000086)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60
NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000109)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58
Łącznie**	1693	1910	2148	2765	3710	4112	5292	5303	5287	5347

Substancja czynna	Liczba jednostek rozliczonych (mln mg)									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
BEVACIZUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000006)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PANITUMUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000049)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CETUXIMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000010)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM - P.O. 1 MG (kod: 5.08.09.0000174)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AFLIBERCEPTUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000095, 5.08.09.0000138)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PEMBROLIZUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000148)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IPILIMUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000086)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000109)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Substancja czynna	Kwota refundacji (wartość rozliczona) [mln zł]									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
BEVACIZUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000006)	38,32	47,48	53,98	57,13	60,82	61,14	55,41	39,97	7,46	38,32
PANITUMUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000049)	34,11	40,85	42,78	43,71	45,59	47,85	44,62	48,88	69,09	81,80
CETUXIMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000010)	19,13	17,62	21,17	26,20	63,94	72,17	75,93	81,95	81,34	82,64
TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM - P.O. 1 MG (kod: 5.08.09.0000174)	-	-	-	-	-	3,76	49,21	49,84	49,26	51,97
AFLIBERCEPTUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000095, 5.08.09.0000138)	-	-	-	0,40	4,54	8,57	10,83	10,94	8,45	6,81
PEMBROLIZUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000148)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,54
IPILIMUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000086)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,47
NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG (kod: 5.08.09.0000109)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,53
Łącznie	91,56	105,96	117,92	127,44	174,89	193,50	236,01	231,59	215,61	237,76

** Pacjenci, u których sprawozdano co najmniej jedną substancję czynną w ramach PL B.4

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Triflurydyna/tipiracyl bez skojarzenia	<p>„Aktualnie w Polsce świadczeniem gwarantowanym dla pacjentów z wnioskowanej populacji jest program lekowy B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. W jego ramach u pacjentów w drugiej albo kolejnych liniach leczenia mogą być zastosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI w drugiej linii chemioterapii, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny; • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR); • triflurydyna z tipiracylem 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. <p>Kryteria kwalifikacji do omawianego programu lekowego wykluczają aflibercept w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI jako technologię równoważną dla wnioskowanej interwencji, gdyż wspomniany schemat FOLFIRI zawiera w swoim składzie irynotekan – preparat, co do którego trzeba udokumentować nieskuteczność, aby móc skorzystać ze skojarzenia triflurydyna/tipiracyl z bewacyzumabem.</p> <p>Komparatorem dla wnioskowanej interwencji nie może być również niwolumab z ipilimumabem, gdyż leki te są stosowane w ramach immunoterapii a nie leczenia celowanego molekularnie i populację docelową stanowią dla nich tylko pacjenci z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (stanowią oni tylko ok. 5% wszystkich chorych na przerzutowego raka jelita grubego).</p> <p>Jedyną terapią, która może stanowić komparator w drugiej albo kolejnych liniach leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego jest triflurydyna/tipiracyl stosowany bez skojarzenia.”</p>	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod	Pacjenci poniżej 18 lat; Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się na lekach innych niż triflurydyna/tipiracyl	Brak uwag
Interwencja	Lonsurf (triflurydyna/tipiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem	Nie wskazano	Brak uwag
Komparatory	Lonsurf (triflurydyna/tipiracyl) w monoterapii	Nie wskazano	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR) – w tym współczynnik kontroli choroby (DCR); Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony; Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)	Punkty końcowe niedotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji	Brak uwag
Typ badań	Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	Brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań	Populacja badana <10 osób	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, EmBase (via OVID) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 30.11.2023 r., ostatnia aktualizacja 12.04.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EmBase (via OVID) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.09.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje, które ukazały się po dacie złożenia wniosku: *da Silva 2024*,

Aquino de Moraes 2024, *Yoshida 2023*. Badania te zostały włączone do AKL wnioskodawcy w ramach uzupełnienia minimalnych.

Zostały one opisane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją: SUNLIGHT, w którym porównano stosowanie terapii skojarzonej Lonsurf z bewacyzumabem względem monoterapii Lonsurf. Badanie zostało opisane w 8 publikacjach (*Prager 2023*, *Prager 2023a*, *Taberbero 2023a*, *Taberbero 2023b*, *Taieb 2024a*, *NCT04737187*, *EudraCT 2020-001976-14* oraz *CL3-95005-007*).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy: EudraCT 2016-005241-23 (*Pfeiffer 2020*, *Pfeiffer 2020a*, *Pfeiffer 2023* i *Pfeiffer 2019*), które zostało nazwane „Badaniem Duńskim” (nazwa zastosowana również w dalszej części AWA) oraz siedem badań RWD: *Kagawa 2023*, *Chida 2021*, *Nose 2020*, *Fujii 2019*, *Kotani 2019*, *Nie 2022* i *Shibutani 2020*.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 7 przeglądów systematycznych: *Gao 2023*, *Chen 2021*, *Yoshino 2023*, *Liu 2021*, *Ge 2022* oraz *Shitara 2024*, *da Silva 2024*, *Aquino de Moraes 2024*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrótna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SUNLIGHT (Prager 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Taiho Oncology, Inc.</p>	<p>Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramiennie badanie kliniczne III fazy, grupy równoległe.</p> <p>Okolo 100 ośrodków badawczych w 13 krajach: Austrii, Belgii, Brazylii, Danii, Francji, Niemczech, Węgrzech, Włoszech, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Ukrainie, Stanach Zjednoczonych</p> <p>Hipoteza Superiority w punkcie końcowym OS</p> <p><u>Interwencja:</u> T/T (p.o. 35 mg/m² dwa razy dziennie, dzień 1-5 i 8-12, co 28 dni) plus bewacyzumab (5 mg/kg i.v. dzień 1 i 15, co 28 dni)</p> <p><u>Komparator:</u> T/T (p.o. 35mg/m² dwa razy dziennie, dzień 1-5 i 8-12, co 28 dni),</p> <p>Okres badania/obserwacji: 25 listopada 2020 – 12 września 2023</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥18 lat; • Histologicznie potwierdzony nieoperacyjny mCRC; • Wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma schematami chemioterapii z powodu mCRC po których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja ostatniego schematu (schematy te musiały obejmować fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciała monoklonalne anti-VEGF; i/lub anti-EGFR (to ostatnie u pacjentów z nowotworami typu dzikiego RAS); • Znany status mutacji RAS; • Szacowana długość życia ≥12 tygodni; • Stan sprawności ECOG ≤1; • Odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby i układu krzepięciab; • U kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym konieczna była zgoda na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba nowotworowa inna niż mCRC; • Wcześniejsze leczenie więcej niż trzema schematami chemioterapii; • Występowanie dużej toksyczności niehematologicznej w poprzednich rzutach leczenia (z wyłączeniem łysienia i pigmentacji skóry); • Przerzuty do OUN, które są niestabilne lub wymagają zwiększania dawek steroidów; • Choroba żołądka i jelit, która może potencjalnie zakłócać wchłanianie badanego leku; • Ciężka, niekontrolowana ostra lub przewlekła infekcja; • Zakażenie HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; • Niekontrolowana cukrzyca, nadciśnienie lub zaburzenia rytmu serca; • Aktywna (lub występująca w przeszłości) śródmiąższowa choroba płuc lub nadciśnienie płucne. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T/T + BEW: N = 246 • T/T: N = 246 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Całkowite przeżycie (OS) – czas, jaki upłynął od daty randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas, jaki upłynął pomiędzy randomizacją a datą radiologicznej progresji nowotworu lub śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) – odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR); • Współczynnik kontroli choroby (DCR) – odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami CR lub PR, lub stabilnej choroby (SD); • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) w tym poważne zdarzenia niepożądane (SAE); <p>Jakość życia.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EudraCT Number: 2016-005241-23 “Badanie Duńskie” (Pfeiffer 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Odense Universitetshospital</p>	<p>Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, grupy równoległe. Prowadzone w 4 ośrodkach onkologicznych w Danii.</p> <p>Hipoteza Superiority w punkcie końcowym PFS</p> <p><u>Interwencja:</u> T/T + BEW T/T 35 mg/m² p.o. dwa razy dziennie w dniach 1–5 i 8–12, powtarzając co 28 dni; BEW podawany był i.v. w dawce 5 mg/kg w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. BEW podawano w 30-minutowej infuzji dożylniej przed dawką T/T)</p> <p><u>Komparator:</u> T/T (w dawce 35 mg/m² doustnie dwa razy dziennie w dniach 1 5 i 8–12, powtarzając co 28 dni),</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do badania kwalifikowali się uczestnicy w wieku 18 lat lub starsi, z potwierdzonym gruczolakorakiem jelita grubego, nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami, stanem sprawności WHO 0 lub 1 i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 miesiące. Musieli wykazywać oporność lub nietolerancję na fluoropirymidyny, irynotekan, oksaliplatynę i cetuksymab lub panitumumab (tylko w przypadku RAS typu dzikiego). Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, afliberceptem, ramucyrumabem lub regorafenibem było dozwolone, ale nie obowiązkowe.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T/T + BEW – N = 46 • T/T N = 47 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS).</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie (OS); • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR); <p>Ocena toksyczności toksyczności i markerów nowotworowych.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 6.1 i 7.1, 12.4 i 12.5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 i 7.2 AKL wnioskodawcy oraz w dokumencie Uzupełnienie Minimalnych.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena wiarygodności badania randomizowanego SUNLIGHT wg narzędzia RoB 2 Cochrane Collaboration

Pytanie	Odpowiedź
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
Ocena ryzyka błędu	Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia	

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Badanie SUNLIGHT „jako badanie otwarte nie zapewnia zaślepienia wśród uczestników przyjmujących poszczególne terapie a także osób badających uczestników, wykonujących pomiary i dokonujących obliczeń w ramach prowadzonej analizy.”
- „Świadomość pacjenta na temat przynależności do ramienia interwencji lub komparatora może mieć wpływ na zgłaszane przez niego wyniki dotyczące skutków ubocznych, natomiast świadomość badaczy może potencjalnie wpływać na interpretację bezpieczeństwa badanych terapii. (...). Brak zaślepienia zdaje się być ograniczeniem głównie w kontekście oceny niektórych zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, wyczerpanie, mdłości) oraz w ocenie wybitnie subiektywnego punktu końcowego jakim jest jakość życia.”
- „Brak zaślepienia jest również ograniczeniem występującym w badaniu duńskim, gdzie – tak jak w badaniu SUNLIGHT – uczestnicy obydwu ramion badania byli świadomi przydzielonej im interwencji. Dodatkowym ograniczeniem zidentyfikowanym w RCT przedstawianym w analizie dodatkowej jest mała liczebność pacjentów biorących udział w badaniu: grupa interwencji składała się z 46 a grupa komparatora z 47 uczestników. Wynikało to z samej natury badania (II faza) i było jednym z powodów, dla których nie zostało ono zakwalifikowane do analizy głównej.”
- „Wśród badań RWD stwierdzono ograniczenia w postaci różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników a także małą ich liczebność – mimo to wykazano, że badaną terapię cechuje przewaga kliniczna w zestawieniu z monoterapią T/T.”
- „Badania RDW cechuje też duże zróżnicowanie mediany czasu obserwacji, co uniemożliwiło przeprowadzenie ich metaanalizy i wyciągnięcie spójnych, wiarygodnych wniosków.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W procesie poszukiwania badań wtórnych, odpowiadających na postawione pytanie kliniczne znaleziono tylko takie, których jakość wg zalecanego narzędzia oceny jest krytycznie niska. Głównymi elementami stanowiącymi o małej wiarygodności tych badań jest brak zamieszczania w nich listy publikacji

wykluczonych podczas selekcji wraz z podaniem powodów tego wykluczenia a także nieuwzględnienie wiarygodności pojedynczych badań w interpretacji wyników i formułowaniu wniosków płynących z metaanaliz.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań RWD dla polskiej populacji pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

SUNLIGT

Mediana czasu obserwacji pacjenta z ramienia interwencji i ramienia komparatora wynosiła odpowiednio 14,2 miesiące (rozstęp ćwiartkowy: 12,6-16,4 miesiące) i 13,6 miesiące (rozstęp ćwiartkowy: 12,7-15,9 miesiące).

OS

Tabela 14. Wyniki OS dla ogólnej populacji badania SUNLIGHT

Badanie	Analiza ogólna				Po analizie wrażliwości ^a			Analiza wieloczynnikowa
	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	HR (95%CI)	<i>p-value</i>	T/T + BEW (N=232)	T/T (N=230)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
	Mediana OS, mies. (95%CI)				Mediana OS, mies. (95%CI)			
SUNLIGHT	10,8 (9,4; 11,8)	7,5 (6,3; 8,6)	0,61 (0,49; 0,77)	< 0,001	10,8 (9,6; 12,1)	7,2 (6,3; 8,5)	0,59 (0,47; 0,74)	0,63 (0,50; 0,78)

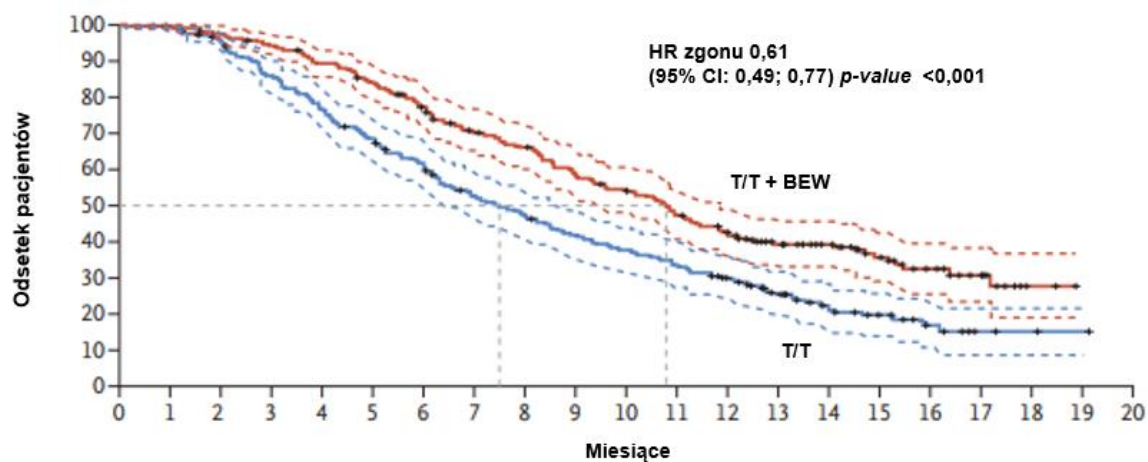
W całej populacji osób badanych mediana OS wyniosła 10,8 mies. w grupie T/T + BEW versus 7,5 mies. w grupie kontrolnej (HR dla zgonu 0,61; 95% CI: 0,49 do 0,77; P<0.001). Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy zachowaniu istotności statystycznej.

Podgrupa	T/T + BEW	T/T	T/T + BEW	T/T	HR (95% CI)
	n/N	n/N	Mediana OS (95% CI)		
Region geograficzny					
Unia Europejska	97/158	121/157	10.6 (9.0–11.8)	7.0 (6.0–8.5)	0.61 (0.47–0.80)
Ameryka Północna	0/8	4/8	—	6.0 (4.2–NE)	<0.01 (<0.01–NE)
Pozostałe lokalizacje	51/80	58/81	10.7 (8.5–14.2)	8.5 (6.3–10.7)	0.70 (0.48–1.02)
Czas od pierwszej metastazy					
< 18 miesięcy	65/104	82/105	10.8 (8.8–12.5)	6.1 (5.1–7.4)	0.52 (0.37–0.72)
≥ 18 miesięcy	83/142	101/141	10.8 (9.0–12.1)	8.6 (7.2–10.6)	0.70 (0.53–0.94)
Status RAS					
Mutant	103/171	128/170	10.6 (9.0–11.3)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.48–0.81)
Typ dziki	45/75	55/76	11.9 (9.0–14.9)	7.1 (5.9–10.9)	0.64 (0.43–0.96)
Pierwotna lokalizacja nowotworu					
Strona lewa	108/184	120/169	10.7 (9.3–12.2)	8.2 (6.7–9.3)	0.65 (0.50–0.85)
Strona prawa	40/62	63/77	10.8 (8.5–11.9)	6.2 (5.2–8.0)	0.59 (0.40–0.87)
Status ECOG					
0	70/119	74/106	10.8 (8.8–14.5)	9.3 (7.7–11.6)	0.74 (0.53–1.02)
≥ 1	78/127	109/140	10.8 (9.0–11.9)	6.3 (5.4–7.5)	0.54 (0.41–0.73)
Płeć					
Kobieta	79/124	85/112	10.7 (9.0–11.4)	6.9 (6.0–9.0)	0.62 (0.46–0.85)
Mężczyzna	69/122	98/134	10.8 (9.0–14.6)	7.8 (6.5–9.4)	0.62 (0.45–0.84)
Wiek					
< 65 lat	89/146	94/129	10.7 (8.5–12.1)	7.5 (6.3–9.3)	0.65 (0.48–0.87)
≥ 65 lat	59/100	89/117	11.0 (9.4–12.9)	7.2 (6.0–8.8)	0.69 (0.42–0.81)
Liczba przerzutów					
1 lub 2	83/152	97/141	11.9 (10.7–15.1)	8.8 (7.5–10.5)	0.62 (0.46–0.83)
≥ 3	65/94	86/105	8.5 (6.7–10.6)	6.0 (5.2–7.1)	0.66 (0.47–0.91)
Proporcja neutrofile : limfocyty					
< 3	66/128	75/115	14.2 (10.8–16.4)	11.0 (8.7–12.5)	0.67 (0.48–0.93)
≥ 3	81/117	108/131	9.0 (7.5–10.6)	6.0 (5.1–6.8)	0.58 (0.44–0.78)
Liczba linii leczenia					
1	6/11	11/15	9.9 (8.1–NE)	5.1 (3.9–8.0)	0.35 (0.12–1.0)
≥ 2	142/235	172/1231	10.8 (9.4–11.9)	7.8 (6.5–8.9)	0.64 (0.51–0.80)
Status BRAF					
Mutant	4/8	7/11	11.4 (4.7–NE)	5.9 (3.2–NE)	0.69 (0.20–2.41)
Typ dziki	91/159	116/156	10.8 (9.0–12.2)	7.8 (6.3–9.1)	0.59 (0.45–0.78)
Status MMR/MSI					
Wysoki MSI, deficytowy MMR	6/13	7/8	NE (8.6–NE)	5.5 (2.3–13.3)	0.33 (0.11–0.99)
Stabilny lub niski MSI, odpowiedni MMR	85/139	114/145	10.7 (9.0–11.4)	7.0 (6.0–8.2)	0.57 (0.43–0.76)
Wcześniej stosowanie bewacyzumabu					
Nie	30/68	48/69	15.1 (12.1–NE)	8.1 (6.3–9.7)	0.40 (0.25–0.63)
Tak	118/178	135/177	9.0 (8.3–10.8)	7.1 (6.0–8.5)	0.72 (0.56–0.92)
Przebyte resekcje chirurgiczne					
Nie	99/153	113/152	9.0 (8.3–10.8)	6.3 (5.6–7.9)	0.67 (0.51–0.87)
Tak	49/93	70/94	11.9 (10.9–16.4)	9.0 (7.2–10.7)	0.54 (0.37–0.78)
Ogólnie	148/246	183/246	10.8 (9.4–11.8)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.50–0.77)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG PS – skala funkcjonowania *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); MMR – system naprawy błędów w kwasach nukleinowych (ang. *mismatch repair*); MSI – niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang. *not evaluable*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Rysunek 1. Wyniki OS dla subpopulacji z badania SUNLIGHT

Najkrótszy czas przeżycia w ramieniu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone T/T+BEW uzyskali pacjenci mający wielokrotne metastazy (mediana OS 8,5 miesiąca), nie poddawani chirurgicznej resekcji zmian nowotworowych oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (mediana OS 9,0 miesięcy).



T/T + BEW, N	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
T/T, N	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Wykres 1. Krzywa K-M dla OS z badania SUNLIGHT

PFS

Tabela 15. Wyniki PFS dla ogólnej populacji badania SUNLIGHT

Badanie	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	HR (95%CI)	p-value
	Mediana PFS, mies. (95%CI)			
SUNLIGHT	5,6 (4,5; 5,9)	2,4 (2,1; 3,2)	0,44 (0,36; 0,54)	< 0,001

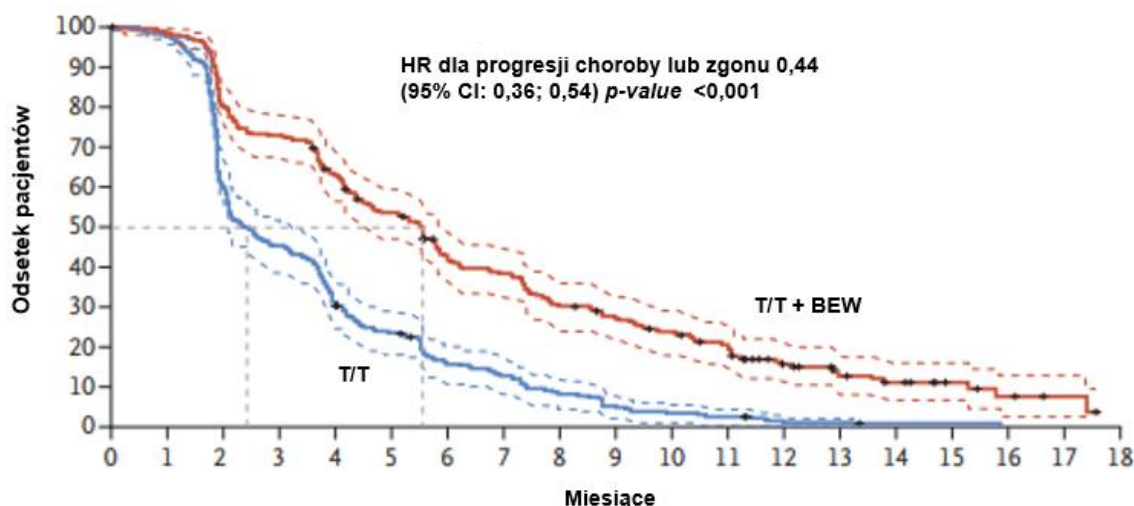
W całej populacji osób badanych mediana PFS wyniosła 5,6 mies. w grupie T/T + BEW versus 2,4 mies. w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka progresji choroby wyniosła 56% przy poziomie istotności P<0,001.

Podgrupa	T/T + BEW n/N	T/T n/N	T/T + BEW Mediana PFS (95% CI)	T/T Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
Region geograficzny					
Unia Europejska	134/158	153/157	4.8 (4.1–5.8)	2.1 (2.0–2.8)	0.42 (0.33–0.53)
Ameryka Północna	3/8	5/8	NE (2.2–NE)	3.0 (1.5–4.4)	0.36 (0.08–1.51)
Pozostałe lokalizacje	69/80	78/81	5.9 (5.6–7.4)	3.4 (2.1–4.0)	0.50 (0.36–0.70)
Czas od pierwszej metastazy					
< 18 mies	86/104	100/105	5.6 (4.4–6.0)	2.0 (1.9–2.1)	0.36 (0.26–0.49)
≥ 18 mies	120/142	136/141	5.5 (4.3–6.2)	3.7 (2.5–3.8)	0.51 (0.39–0.65)
Status RAS					
Mutant	147/171	162/170	5.1 (4.2–5.8)	2.5 (2.1–3.6)	0.51 (0.41–0.64)
Typ dziki	59/75	74/76	6.0 (4.8–7.9)	2.3 (2.0–3.1)	0.29 (0.20–0.42)
Pierwotna lokalizacja nowotworu					
Strona lewa	155/184	160/169	5.6 (4.6–6.1)	2.6 (2.1–3.6)	0.44 (0.35–0.56)
Strona prawa	51/62	76/77	5.2 (3.8–6.2)	2.1 (2.0–3.7)	0.44 (0.31–0.64)
Status ECOG					
0	96/119	103/106	5.8 (4.7–7.4)	2.6 (2.1–3.8)	0.37 (0.27–0.49)
≥ 1	110/127	133/140	5.3 (4.1–5.9)	2.1 (2.0–3.1)	0.50 (0.39–0.65)
Płeć					
Kobieta	102/124	108/112	5.6 (4.1–6.2)	2.1 (1.9–3.7)	0.46 (0.35–0.61)
Mężczyzna	104/122	128/134	5.5 (4.4–6.0)	2.6 (2.1–3.6)	0.42 (0.32–0.56)
Wiek					
< 65 lat	124/146	122/129	5.3 (4.2–5.9)	2.1 (1.9–2.7)	0.41 (0.31–0.53)
≥ 65 lat	82/100	114/117	5.8 (4.5–7.5)	3.1 (2.1–3.8)	0.46 (0.34–0.62)
Liczba przerzutów					
1 lub 2	121/152	137/141	5.9 (5.5–7.4)	2.7 (2.1–3.7)	0.39 (0.31–0.51)
≥ 3	85/94	99/105	4.1 (3.5–4.8)	2.1 (1.9–3.2)	0.54 (0.40–0.72)
Proporcja neutrofile : limfocyty					
< 3	101/128	110/115	5.8 (5.3–7.2)	3.7 (2.5–3.9)	0.46 (0.35–0.61)
≥ 3	104/117	126/131	4.2 (3.7–5.8)	2.0 (1.9–2.2)	0.40 (0.30–0.53)
Liczba linii leczenia					
1	8/11	13/15	4.9 (3.6–11.1)	1.9 (1.7–2.1)	0.37 (0.15–0.93)
≥ 2	198/235	223/231	5.6 (4.6–5.9)	2.6 (2.1–3.5)	0.44 (0.36–0.54)
Status BRAF					
Mutant	5/8	10/11	7.8 (1.9–NE)	2.8 (1.9–7.3)	0.39 (0.12–1.27)
Typ dziki	134/159	150/156	5.6 (4.3–6.0)	2.3 (2.1–3.3)	0.40 (0.31–0.51)
Status MMR/MSI					
Wysoki MSI, deficytowy MMR	11/13	8/8	7.4 (2.2–10.1)	2.0 (1.1–4.2)	0.20 (0.06–0.62)
Stabilny lub niski MSI, odpowiedni MMR	116/139	142/145	5.3 (4.1–5.8)	2.1 (2.0–2.8)	0.41 (0.32–0.53)
Wcześniej używane leki przeciwnowotworowe					
Nie	52/68	65/69	7.7 (6.2–9.4)	2.6 (2.0–3.9)	0.29 (0.19–0.43)
Tak	154/178	171/177	4.5 (4.1–5.5)	2.2 (2.1–3.4)	0.51 (0.41–0.63)
Przebyte resekcje chirurgiczne					
Nie	132/153	145/152	4.7 (4.1–5.6)	2.1 (1.9–2.3)	0.43 (0.33–0.55)
Tak	74/93	91/94	7.4 (5.6–8.0)	3.7 (2.6–4.2)	0.43 (0.31–0.59)
Ogólnie	206/246	236/246	5.6 (4.5–5.9)	2.4 (2.1–3.2)	0.44 (0.36–0.53)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG PS – skala funkcjonowania *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); MMR – system naprawy błędów w kwasach nukleinowych (ang. *mismatch repair*); MSI – niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang. *not evaluable*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/tipiracilum.

Rysunek 2. Wyniki PFS dla subpopulacji z badania SUNLIGHT

Dłuższą medianę PFS (7,7 mies., różnica IS), względem wyników dla populacji ogólnej leczonej T/T+BEW (5,6 mies., różnica IS), osiągnęli pacjenci bewacyzumab-naive. Dłuższa mediana PFS wystąpiła też wśród pacjentów mających zmutowany gen BRAF (7,8 mies.), lecz wynik nie był IS. Najkrótszy czas przeżycia w ramieniu T/T+BEW osiągnęli pacjenci mający wielokrotne metastazy (mediana PFS 4,1 mies., różnica IS) oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (mediana PFS 4,2 mies., różnica IS).



T/T + BEW, N	246	242	198	179	153	128	99	89	70	61	52	43	25	18	13	7	4	2	0
T/T, N	246	236	147	109	74	56	36	29	19	12	8	6	2	2	1	1	0	0	0

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Wykres 2. Krzywa K-M dla PFS z badania SUNLIGHT

ORR

Tabela 16. Wyniki ORR dla ogólnej populacji badania SUNLIGHT

Badanie	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	Różnica między grupami, %N (95%CI)
	ORR, %N (95%CI)		
SUNLIGHT	6,1 (3,5; 9,9) w tym 15 pacjentów z PR	1,2 (0,3; 3,5) w tym 2 pacjentów z PR i jeden z CR	4,9 (1,6; 8,2)

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); N – liczba pacjentów; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy u pacjentów, którym podawano leczenie skojarzone T/T+BEW, różnica między grupami wyniosła 4,9%

Badanie EudraCT 2016-005241-23 „Badanie duńskie”

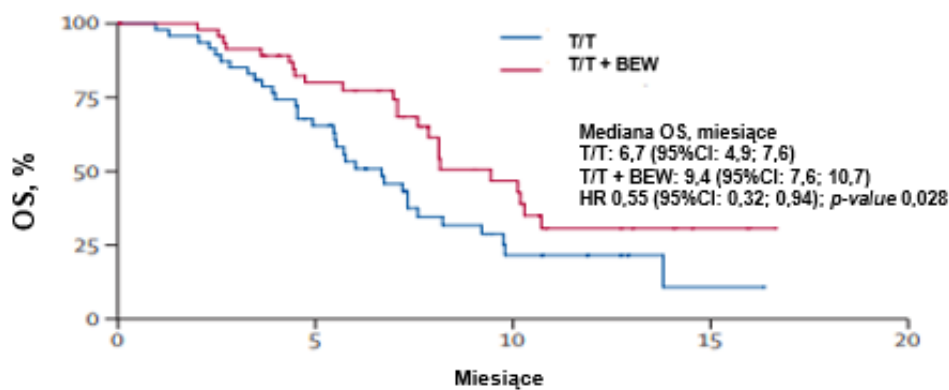
OS

Tabela 17. Wyniki OS z badania Duńskiego

Publikacja	T/T + BEW (N=46)	T/T (N=47)	HR (95%CI)	p-value
	Mediana OS, mies. (95%CI)			
<i>Pfeiffer 2020</i>	9,4 (7,6; 10,7)	6,7 (4,9; 7,6)	0,55 (0,32; 0,94)	0,028
<i>Pfeiffer 2023</i>	9,9	6,0	0,54 (0,35; 0,84)	0,006

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/tipiracyl.

W badaniu Duńskim raportowana mediana OS u pacjentów stosujących T/T+BEW wynosiła: 9,4 mies. (*Pfeiffer 2020*) i 9,9 mies. (*Pfeiffer 2023*) i w obu publikacjach różnica była IS względem wyników dla populacji leczonej T/T, odpowiednio: HR = 0,55 (95%CI: 0,32; 0,94) p=0,028 i HR = 0,54 (95%CI: 0,35; 0,84) p = 0,006.



T/T, N	47	29	6	1	0
T/T + BEW, N	46	34	12	2	0

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/tipiracyl

Wykres 3. Krzywa K-M dla OS z badania Duńskiego

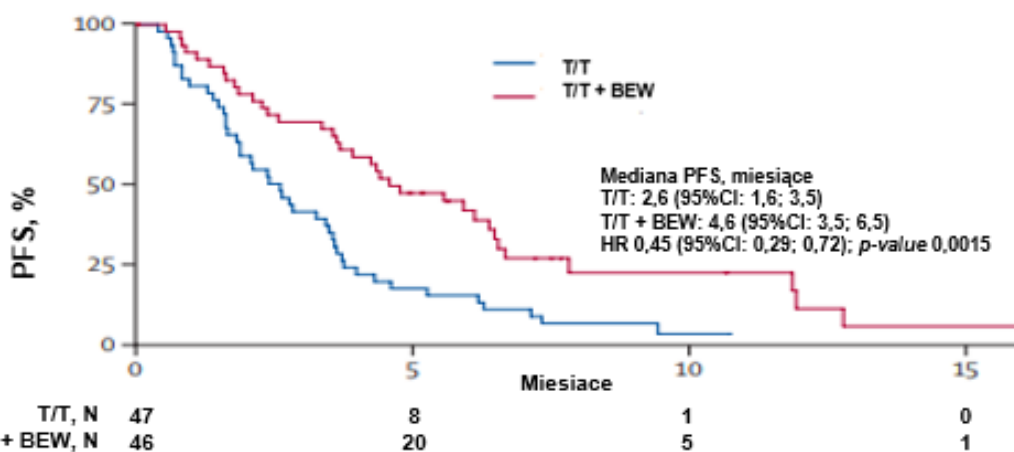
PFS

Tabela 18. Wyniki PFS z badania Duńskiego

Publikacja	T/T + BEW (N=46)	T/T (N=47)	HR (95%CI)	p-value
	Mediana PFS, mies. (95%CI)			
Pfeiffer 2020	4,6 (3,5; 6,5)	2,6 (1,6; 3,5)	0,45 (0,29; 0,72)	0,0015
Pfeiffer 2023	4,6	2,4	0,52 (0,34; 0,80)	0,003

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/tipiracyl.

W badaniu Duńskim raportowana mediana PFS u pacjentów stosujących T/T+BEW wynosiła: 4,6 mies. (Pfeiffer 2020, Pfeiffer 2023) i w obu publikacjach różnica była IS względem wyników dla populacji leczonej T/T, odpowiednio: HR = 0,45 (95%CI: 0,29; 0,72) p=0,015 i HR = 0,52 (95%CI: 0,34; 0,80) p = 0,003.



T/T, N	47	8	1	0
T/T + BEW, N	46	20	5	1

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/tipiracyl

Wykres 4. Krzywa K-M dla PFS z badania Duńskiego

Badania RWD**OS****Tabela 19. Zestawienie wyników OS w badaniach RWD.**

Publikacja	T/T + BEW		T/T		HR	p-value
	N	mediana OS	N	mediana OS		
Kagawa 2023	1 787	17,0	1 787	11,6	0,70	< 0,001
Chida 2021	139	11,5 (9,9; 13,9)	153	8,1 (6,8; 9,2)	0,67 (0,51; 0,88)	0,004
Nose 2020	32	11,7	24	6,3	0,25 (0,13; 0,48)	<0,001
Fujii 2019	21	14,4 (7,9; NE)	36	4,5 (3,2; 6,5)	0,24 (0,12; 0,52),	<0,001
		12 mies. OS: 33,3		12 mies. OS: 11,1	-	0,078
Kotani 2019	60	8,6 (6,9; 10,3)	66	8,0 (6,6; 9,4)	0,74 (0,48; 1,14)	0,164
Nie 2022	54	12,0 (9,6; 14,4)	6	6,5 (0,1; 12,9)	-	<0,05

BEW – bewacyzumab; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang. *not evaluable*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), T/T – triflurydyna/tipiracyl.

W każdym z włączonych badań RWD, mediana OS była dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii T/T+BEW względem T/T, w 6/7 przypadków były to różnice IS.

PFS**Tabela 20. Zestawienie wyników PFS w badaniach RWD**

Publikacja	T/T + BEW		T/T		HR	p-value
	N	mediana PFS	N	mediana PFS		
Chida 2021	139	4,4 (3,7; 5,4);	153	2,5 (1,6; 2,3)	0,57 (0,45; 0,73);	<0,001
Nose 2019	32	4,7	24	1,8	0,28 (0,15; 0,51)	<0,001
Shibutani 2020	36	(cała populacja)	26	(cała populacja)	korzystny	0,0001
	18	(populacja stosująca BEW w 1. linii)	12	(populacja stosująca BEW w 1. linii)	korzystny	0,0001
	17	(populacja stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok)	8	(populacja stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok)	korzystny	0,0006
Kotani 2019	60	3,7 (2,3; 5,1)	66	2,2 (1,8; 2,6)	0,69 (0,48; 0,99)	0,037
		16 tyg. PFS: 46,6		16 tyg. PFS: 33,9	16 tyg. HR: 0,62 (0,42; 0,90)	0,01
Nie 2022	54	6,3 (5,2; 7,4)	6	3,0 (1,5; 4,5)	-	<0,05

BEW – bewacyzumab; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang. *not evaluable*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), T/T – triflurydyna/tipiracyl.

W każdym z odnalezionych badań RWD, mediana PFS była dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii T/T+BEW względem T/T, wszystkie różnice były IS.

ORR i DCR**Tabela 21. Zestawienie wyników ORR i DCR w badaniach RWD**

Publikacja	T/T + BEW vs TT			p-value
	ORR, %	p-value	DCR, %	
<i>Chida 2021</i>	8,0 vs 1,3	0,052	64,0 vs 50,0	0,012
<i>Shibutani 2020</i>	-	-	cała populacja: 58,3 vs 23,1	0,016
			populacja stosująca BEW w 1. linii: 61,1 vs 16,7	0,026
			populacja stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok: 58,8 vs 25,0	0,202
<i>Fujii 2019</i>	-	-	76,1 vs 25,0	0,001
<i>Kotani 2019</i>	5,0 vs 1,5	0,35	53,3 vs 45,5	0,48
			≥6 mies. DCR: 26,7 vs 12,1	0,04
<i>Nie 2022</i>	1,9 vs 0	>0,05	75,9 vs 50,0	<0,05

W 3 badaniach raportujących wyniki dla ORR, różnice nie były IS. Dla DCR w większości badań raportujących ten punkt końcowy, wykazano IS przewagę dla pacjentów stosujących T/T+BEW względem T/T. Brak IS różnic dla DCR wystąpił w populacji ogólnej badania *Kotani 2019* oraz w subpopulacji pacjentów stosująca BEW w 1. Linii przez >1 rok z badania *Shibutani 2020*.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**SUNLIGHT**

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych zbierano regularnie przez cały okres leczenia i przez 30 dni po nim.

U 98% uczestników zanotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym u 72,4% pacjentów z grupy interwencji i u 69,5% pacjentów z ramienia komparatora były one poważne (w stopniu co najmniej trzecim wg CTCAE).

Poważne zdarzenia niepożądane**Tabela 22. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane u uczestników badania SUNLIGHT**

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246	T/T, N=246
	%N	
SAEs	24,8	31,3

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) raportowano w obu ramionach badania odpowiednio u: 24,8% (interwencja) i 31,3% (komparator) pacjentów.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dowolnym stopniu u co najmniej 10% pacjentów w grupie, która otrzymywała T/T + BEW w okresie leczenia.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w dowolnym stopniu u co najmniej 10% uczestników grupy interwencji z badania SUNLIGHT

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246		T/T, N=246	
	Dowolny stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)	Dowolny stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)
Neutropenia	153 (62,2)	106 (43,1)	126 (51,2)	79 (32,1)
Mdłości	91 (37,0)	4 (1,6)	67 (27,2)	4 (1,6)
Anemia	71 (28,9)	15 (6,1)	78 (31,7)	27 (11,0)
Wyczerpanie	60 (24,4)	10 (4,1)	55 (22,4)	10 (4,1)
Zmęczenie	53 (21,5)	3 (1,2)	40 (16,3)	9 (3,7)
Biegunka	51 (20,7)	2 (0,8)	46 (18,7)	6 (2,4)
Zmniejszony apetyt	50 (20,3)	2 (0,8)	38 (15,4)	3 (1,2)
Wymioty	46 (18,7)	2 (0,8)	36 (14,6)	4 (1,6)
Trombocytopenia	42 (17,1)	7 (2,8)	28 (11,4)	3 (1,2)
Zmniejszona liczba neutrofilii	34 (13,8)	22 (8,9)	17 (6,9)	13 (5,3)
Ból brzucha	29 (11,8)	5 (2,0)	27 (11,0)	4 (1,6)
Zaparcia	27 (11,0)	0	28 (11,4)	2 (0,8)
Zapalenie jamy ustnej	27 (11,0)	1 (0,4)	9 (3,7)	0
Nadciśnienie	25 (10,2)	14 (5,7)	5 (2,0)	3 (1,2)
AEs ogólnie	-	(72,4)	-	(69,5)
AEs będące skutkiem stosowania T/T ^a	(89,8)	-	(81,3)	-
AEs będące skutkiem stosowania BEW ^a	(48,4)	-	NA	-

^a w opinii badaczy

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); BEW – bewacyzumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*); T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Najczęściej raportowanym AE ≥ 3 stopnia, niezależnie od ramiona badania, była neutropenia – wystąpiła u 43,1% pacjentów z grupy T/T+BEW i 32,1% z grupy T/T. W następnej kolejności były anemia częściej występująca w ramieniu T/T niż T/T+BEW: 11,0% vs 6,1%) oraz zmniejszona liczba neutrofilii (częściej wstępująca w ramieniu T/T+BEW niż T/T: 8,9% vs 5,3%).

Wycofanie się pacjentów z badania**Tabela 24. Zdarzenia dotyczące przerwania i modyfikacji terapii pacjentów w badaniu SUNLIGHT**

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246	T/T, N=246
	%N	%N
Dyskontynuacja z powodu AEs o dowolnym źródle	12,6	12,6
Dyskontynuacja z powodu AEs będących skutkiem stosowanego leczenia	2,4	2,0
Wystąpienie konieczności redukcji dawki leku	16,3	12,2
Wystąpienie konieczności odsunięcia dawki leku w czasie	69,5	53,3
Zgony będące następstwem leczenia	0	0

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Taki sam odsetek pacjentów z obydwu ramion badania wycofał się z uczestnictwa z powodu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w trakcie leczenia: 12,6%.

Utrata pacjentów z badania**Tabela 25. Przyczyny i odsetki pacjentów utraconych w badaniu SUNLIGHT**

Powód utraty	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
	n (%N)	n (%N)
Działania niepożądane	16 (6,5)	16 (6,5)
Progresja potwierdzona radiologicznie	145 (58,9)	146 (59,3)
Progresja kliniczna	20 (8,1)	20 (8,1)
Progresja potwierdzona radiologicznie i klinicznie	26 (10,6)	52 (21,1)
Wycofanie przez pacjenta	5 (2,0)	8 (3,3)
Wycofanie z badania przez lekarza	2 (0,8)	0
Ogółem	214 (87,0)	242 (98,4)

BEW – bewacyzumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Odsetki pacjentów utraconych w przebiegu badania SUNLIGHT były porównywalne między ramionami terapeutycznymi: 87,0% utraconych w grupie T/T+BEW oraz 98,4% utraconych w grupie T/T. Główną przyczyną utraty z badania była progresja choroby. Niewielki odsetek (po 6,5% w każdym z ramion) był spowodowany działaniami niepożądanymi.

Badanie EudraCT 2016-005241-23 „Badanie duńskie”**Tabela 26. Poważne zdarzenia niepożądane z badania Duńskiego**

Zdarzenie	T/T + BEW, N=46	T/T, N=47
	%N	
SAEs	41	45

BEW – bewacyzumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); T/T – triflurydyna/tipiracyl.

Poważne zdarzenia niepożądane raportowano w obu ramionach badania u ~40% pacjentów.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w dowolnym stopniu u co najmniej 10% uczestników grupy interwencji z badania Duńskiego

Zdarzenie	T/T + BEW, N=46		T/T, N=47	
	1 lub 2 stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)	1 lub 2 stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)
Neutropenia	8 (17)	31 (67)	13 (28)	18 (38)
Anemia	29 (63)	2 (4)	26 (55)	8 (17)
Trombocytopenia	17 (37)	1 (2)	8 (17)	0
Mdłości	26 (57)	1 (2)	30 (64)	3 (6)
Biegunka	13 (28)	3 (7)	15 (32)	0
Wymioty	14 (30)	2 (4)	12 (26)	1 (2)
Zmęczenie	36 (78)	3 (7)	35 (74)	5 (11)
Neutropenia z gorączką	-	2 (4)	-	1 (2)

BEW – bewacyzumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym u uczestników badania duńskiego w stopniu ≥ 3 była neutropenia: 38% pacjentów z grupy T/T i 67% pacjentów z grupy T/T+BEW.

Tabela 28. Długość terapii i powody dyskontynuacji wśród uczestników badania Duńskiego

Parametr		T/T + BEW (N=46)	T/T (N=47)
Mediana długości terapii, mies. (IQR)		4,9 (3,7; 6,8)	2,4 (1,3; 3,4)
Powody dyskontynuacji leczenia, n (%N)	Progresja choroby	32 (70)	42 (89)
	Toksyczność terapii	1 (2)	2 (4)
	Życzenie pacjenta	2 (4)	1 (2)
Zgony będące następstwem leczenia		0	0

BEW – bewacyzumab; IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Mediana czasu trwania terapii w badaniu Duńskim wynosiła w grupach: T/T+BEW i T/T, odpowiednio: 4,9 i 2,4 miesiąca. Najczęstszą przyczyną dyskontynuacji była progresja choroby.

Badania RWD

Tabela 29. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów zidentyfikowanych badań RWD

T/T + BEW vs T/T							
Publikacja	Zmęczenie	Anemia	Mdłości	Nadciśnienie	Leukopenia	Neutropenia	Trombocytopenia
AEs stopnia nieznanego ^a							
Kagawa, 2023	0,5 vs 0,6	-	15,7 vs 8,6	14,0 vs 7,5	15,5 vs 12,0	-	-
AEs ≥ 3 stopnia							

T/T + BEW vs T/T							
Publikacja	Zmęczenie	Anemia	Mdłości	Nadciśnienie	Leukopenia	Neutropenia	Trombocytopenia
Chida, 2021	0 vs 0	15,1 vs 22,2	0,7 vs 0,0	2,9 vs 0,0	38,1 vs 32,9	48,2 vs 37,9	4,3 vs 4,6
Nose, 2020	6,3 vs 8,3	0,0 vs 4,2	0 vs 0	-	-	53,1 vs 20,8	3,1 vs 0,0
Shibutani, 2020	2,8 vs 11,5	11,1 vs 26,9	0 vs 7,7	-	-	38,9 vs 26,9	8,3 vs 0,0
Kotani, 2019	0 vs 0		0 vs 0	6,7 vs 0,0	38,3 vs 28,8	50,0 vs 40,9	3,4 vs 3,0
Nie, 2022	0 vs 0		5,6 vs 16,7	1,9 vs 0,0	48,1 vs 33,3	46,3 vs 33,3	-
AEs różnych stopni							
Fujii, 2019	-		≥ 2 stopnia: 28,6 vs 22,2	≥ 2 stopnia: 23,8 vs 0,0	-	≥ 3 stopnia: 52,4 vs 33,3	≥ 2 stopnia: 19,0 vs 5,5

^aautor przypuszcza, że w bazie danych notowano tylko AEs wymagające leczenia, a więc wyższych stopni

Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, jakie dotyczyły pacjentów leczonych T/T oraz T/T+BEW w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej były neutropenia oraz leukopenia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W trakcie prac nad niniejszą AWA nie odnaleziono dodatkowych badań, które nie zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

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

Triflurydyna/tipiracyl

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących rozpatrywanego połączenia substancji czynnych.

Bewacyzumab

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych wystosował w 2010 roku informację o przypadkach martwicy kości szczęki lub żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany.

Ten sam Urząd wydał w 2013 roku powiadomienie (z adnotacją, że jest uzgodniona z EMA): „U chorych przyjmujących Avastin w ramach badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, niektóre zakończone zgonem. Zaleca się przerwanie leczenia produktem Avastin i wdrożenie odpowiedniego leczenia niezwłocznie po rozpoznaniu martwiczego zapalenia powięzi”.

Ostrzeżenie dotyczące tej komplikacji znaleziono też na stronie FDA. Na tejże stronie pojawia się też ostrzeżenie dotyczące krwotoków u pacjentów dotkniętych krwiopluciem w przebiegu niedrobnokomórkowego nowotworu płuc – nie dotyczy ono bezpośrednio populacji chorych na przerzutowego RJG.

ChPL Lonfurf (Triflurydyna/tipiracyl)

Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL

Hamowanie czynności szpiku kostnego: ryzyko mielosupresji, w tym wystąpienia niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości; należy monitorować objawy toksyczności; nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli

bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $<1,5 \times 10^9 /l$, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9 /l$ lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii; ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, należy monitorować pacjenta, a w razie konieczności zastosować leki przeciwdrobnoustrojowe oraz czynnik stymulujący rozrost kolonii granulocytów.

Toksyczne działanie na układ pokarmowy: ryzyko nudności, wymiotów i biegunek; należy monitorować pacjentów pod kątem ww. objawów oraz jeżeli to konieczne zastosować leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i inne postępowanie jak uzupełnienie płynów i elektrolitów czy modyfikacja dawki T/T.

Zaburzenie czynności nerek: nie zaleca się podawania T/T u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek; podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, również pod kątem toksyczności hematologicznej.

Zaburzenie czynności wątroby: nie zaleca się podawania T/T u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, z uwagi na większe ryzyko hiperbilirubinemii stopnia trzeciego lub czwartego.

Białkomocz: zaleca się monitorowanie białkomoczu za pomocą testów paskowych przed rozpoczęciem i podczas terapii.

Nietolerancja laktozy: nie powinni przyjmować T/T pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy galaktozy.

ChPL Avastin (Bewacyzumab)

Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL

Perforacje żołądkowo-jelitowe: ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego, u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy należy zachować ostrożność podczas podawania leku; należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przetoki: ryzyko powstawania przetok, należy całkowicie zaprzestać podawania bewacyzumabu, jeśli rozwinie się przetoka tchawiczo-przelykowa lub jakkolwiek przetoka czwartego stopnia.

Komplikacje w gojeniu ran: ryzyko niekorzystnego wpływu na proces gojenia ran; terapii nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu; podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran i w związku z operacjami planowanymi.

Nadciśnienie: ryzyko zwiększonej częstości występowania nadciśnienia, należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze; kontrola ciśnienia tętniczego podczas terapii.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii: przedmiotowe rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie bewacyzumabu.

Białkomocz: ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, kontrola białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii; lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy).

Zakrzepica zatorowa tętnic: ryzyko zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, w tym incydenty naczyniowo-mózgowe, przemijające napady niedokrwienne mózgu i zawał mięśnia sercowego; należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tętniczną zakrzepicą zatorową w wywiadzie lub w wieku powyżej 65 lat; w przypadku wystąpienia zakrzepicy zatorowej tętnic należy całkowicie przerwać podawanie bewacyzumabu.

Zakrzepica zatorowa żył: ryzyko zakrzepicy zatorowej żył, w tym zatorowości płucnej; w przypadku wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (stopień 4) przerwać leczenie bewacyzumabem; pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować

Krwotoki: ryzyko wystąpienia krwotoków, w tym krwotoków zależnych od guza; odstawić bewacyzumab u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii, pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN, terapia bewacyzumabem powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego; należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii.

Krwotok płucny/krwioplucie: ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwioplucia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopluciem ($> 2,5$ ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować bewacyzumabu.

Zastoinowa niewydolność serca: należy zachować ostrożność podczas leczenia bewacyzumabem pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.

Neutropenia i infekcje: ryzyko występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię u pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z bewacyzumabem

Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu: ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu, zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie; systematyczna premedykacja nie jest zalecana.

Martwica kości szczęki lub żuchwy: ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy, zwłaszcza wśród pacjentów leczonych równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej; należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania bewacyzumabu i bisfosfonianów w postaci dożylniej; przed rozpoczęciem stosowania bewacyzumabu należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej: bewacyzumabu nie należy podawać do ciała szklistego gałki ocznej; po niezgodnym z rejestracją podaniu bewacyzumabu do ciała szklistego gałki ocznej istnieje ryzyko zakaźnego zapalenia struktur wewnętrznych oka, zapalenia wewnątrzgałkowego, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. ryzyko utraty wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą; ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.

Niewydolność jajników/płodność: ryzyko upośledzenia płodności kobiet, przed zastosowaniem bewacyzumabu u kobiet w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy przeprowadzono porównanie terapii skojarzonej T/T+BEW względem monoterapii T/T. W jej ramach uwzględniono rejestracyjne badanie RCT 3 fazy SUNLIGHT, badanie RCT 2 fazy EudraCT 2016-005241-23, badania RWD. We wszystkich powyższych publikacjach wykazano dla większości ocenianych punktów końcowych zachodzenie IS różnic na korzyść wnioskowanej technologii T/T+BEW względem monoterapii T/T. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną osiągają dłuższe przeżycie całkowite oraz czas bez progresji choroby. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T+BEW jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa monoterapii T/T. U pacjentów leczonych T/T+BEW częściej występuje neutropenia w stopniu ≥ 3 : i 67% vs. 38% u pacjentów z grupy T/T (badanie rejestracyjne SUNLIGHT)

Wyniki AKL wnioskodawcy są zgodne z wynikami opublikowanych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz: Gao 2023, Chen 2021, Yoshino 2023, Liu 2021, Ge 2022 oraz Shitara 2024, da Silva 2024, Aquino de Moraes 2024).

Jako ograniczenie AKL należy uznać brak opublikowanych badań RWD dotyczących populacji polskiej lub szerzej europejskiej. Wszystkie odnalezione badania praktyczne dotyczyły populacji azjatyckich (Japonia i Chiny), co ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności terapii skojarzonej T/T+BEW, na ich podstawie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „przygotowanie analizy opłacalności 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)”.

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania kombinacji triflurydyna/tipiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T + BEW) do leczenia triflurydyna/tipiracylu w monoterapii (T/T). Ocena doboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

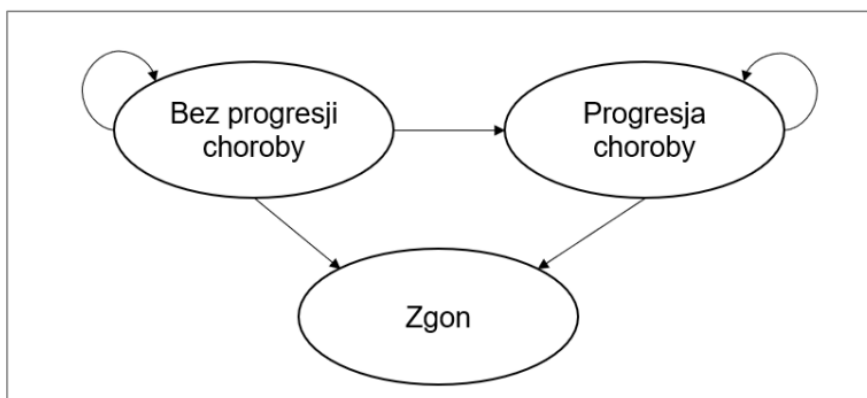
Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną. Jako uzasadnienie takiego podejścia, wnioskodawca wskazał brak kosztów programu lekowego i chemioterapii ponoszonych bezpośrednio przez pacjenta.

Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA)

Model analizy

W AE wnioskodawcy wykorzystano modelowanie oparte na analizie przeżycia PartSA (ang. *partitioned survival analysis*), w której wyróżnia się 3 stany zdrowotne: bez progresji choroby, progresję choroby oraz zgon. W podejściu PartSA przynależność do danego stanu zdrowotnego jest określana na podstawie zestawu krzywych przeżycia, które nie wykluczają się wzajemnie. Przejścia między stanami definiowane są za pomocą krzywych przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Schemat stosowanego modelu przedstawiony został na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu z 3 stanami zdrowia wykorzystanego w AE wnioskodawcy

W analizie przyjęto, że długość cyklu wynosi 7 dni. Struktura modelu wnioskodawcy opiera się na wynikach dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego z badania SUNLIGHT: OS i PFS. W Modelu uwzględniono zmiany jakości życia związane ze stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL), występujące pomiędzy stanem wolnym od progresji choroby, a stanem progresja choroby.

Modelowanie przeprowadzono osobno dla populacji bez wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab oraz dla pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem, a wyniki ważone były zgodnie z proporcją pacjentów bez BEW i po BEW. Należy zwrócić uwagę, że badaniu SUNLIGHT ponad 70% pacjentów stosowało wcześniej BEW, natomiast oszacowany dla polskiej populacji odsetek tych pacjentów wynosi 35,8%.

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego (15 lat). W modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy wynoszący 10 i 20 lat.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

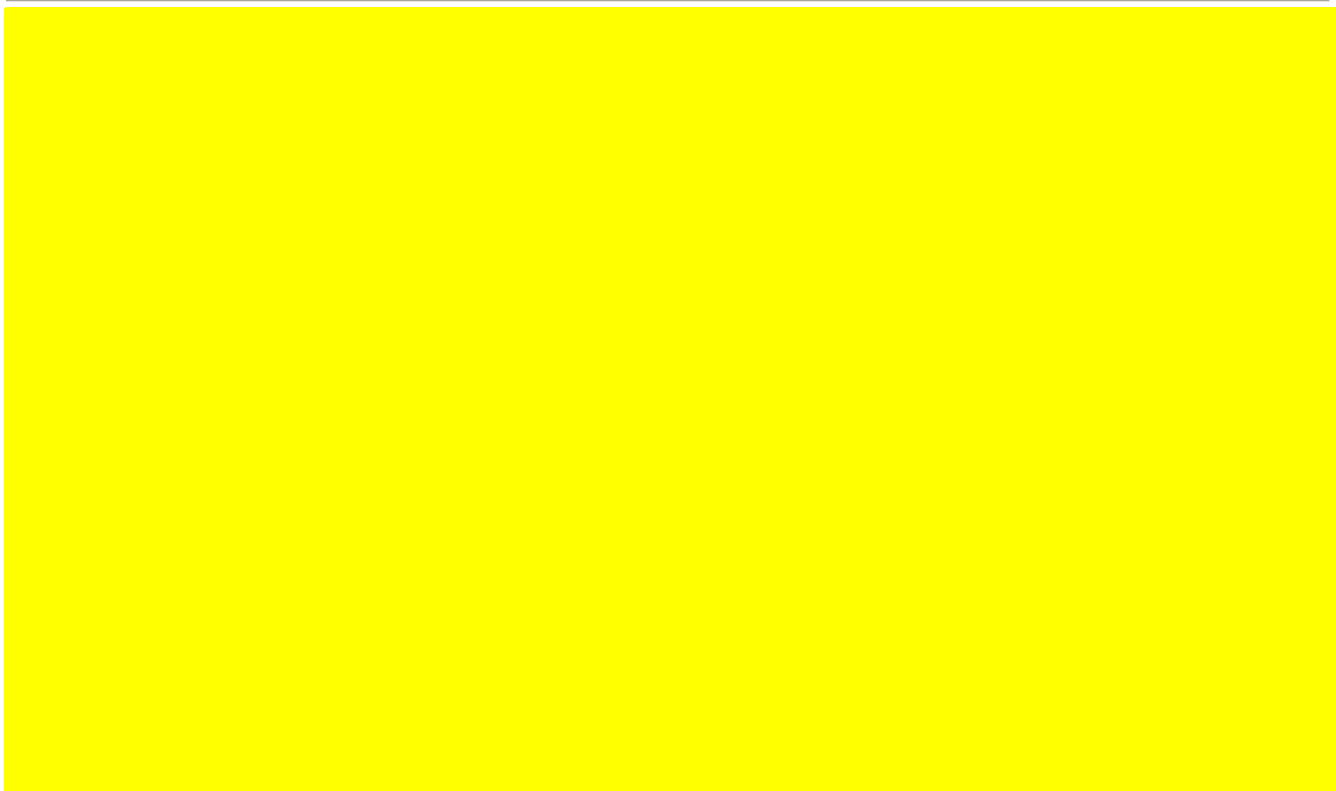
Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne, dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji, pochodziły w większości z badania SUNLIGHT. W modelu wykorzystywano parametry kliniczne dla punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS).

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania SUNLIGHT. W AE wnioskodawcy przyjęto założenie, że pacjenci po zakończeniu leczenia nie będą kontynuować aktywnej terapii. Dla tych pacjentów naliczono koszt opieki terminalnej.

Do krzywych OS, PFS i czasu trwania leczenia (ang. *time of treatment*, ToT) dla każdego ramienia dopasowano indywidualne krzywe parametryczne, w oparciu o dostępne dane z poziomu pacjenta z badania SUNLIGHT. Wyboru najlepiej dopasowanych krzywych dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) oraz bayesowskie kryterium Schwarza (ang. *Bayesian Information Criterion*, BIC). Na podstawie wyników AIC i BIC najlepiej dopasowały się: rozkłady Weibullla i log-normalny (populacja nieleczona wcześniej BEW) oraz rozkłady log-logistyczny oraz log-normalny (populacji leczona wcześniej BEW) odpowiednio do ramienia T/T+BEW oraz ramienia T/T. Wyboru krzywych parametrycznych dokonano również poprzez wizualną ocenę ich dopasowania. Wybór właściwych krzywych parametrycznych został przedstawiony w rozdziałach 5.2.2, 5.2.3 i 5.2.4 AE wnioskodawcy. Dla OS, dla wszystkich uwzględnionych w AE populacji, za najlepszą uznano krzywą modelowaną na podstawie rozkładu log logistyczny.

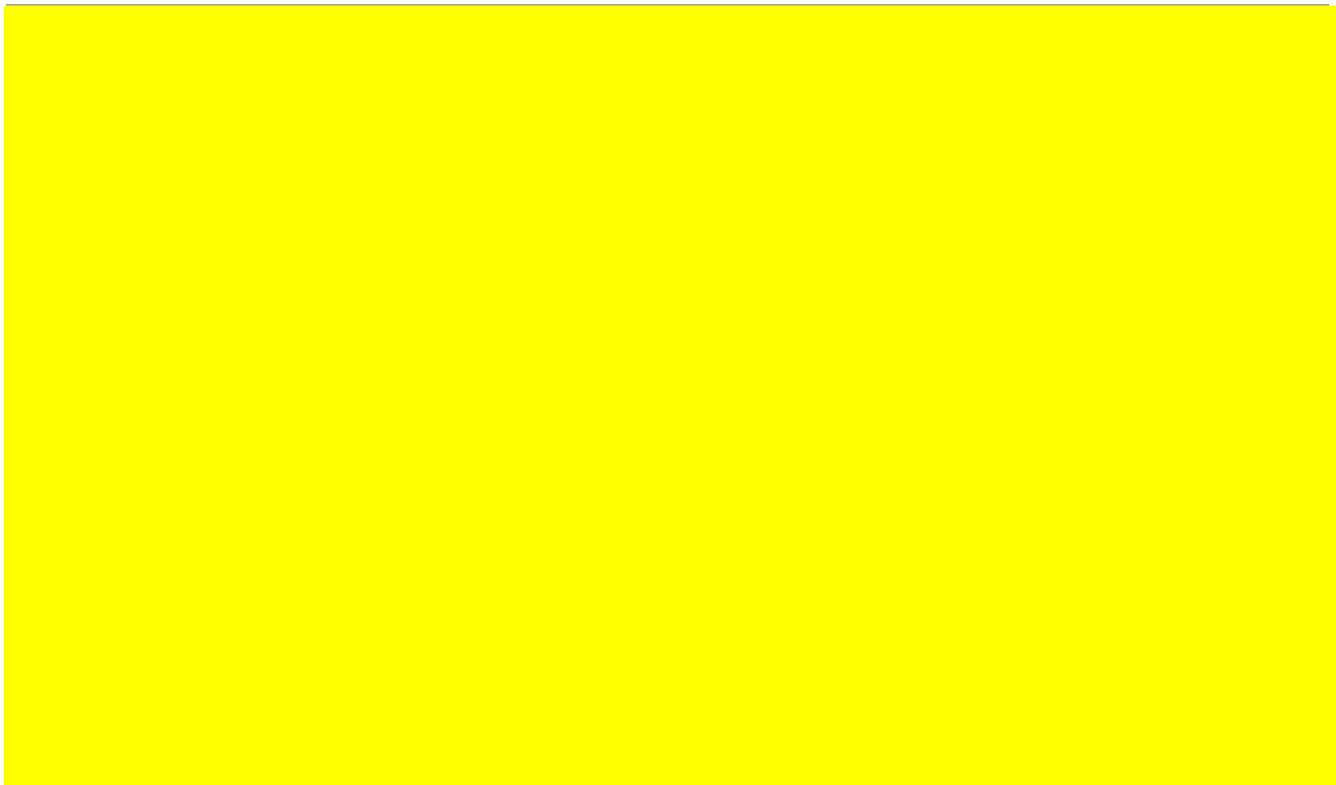
Rysunek 4. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T+BEW; populacja nieleczona wcześniej BEW.



Rysunek 5. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T; populacja nieleczonej wcześniej BEW.



Rysunek 6. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T+BEW; populacja stosująca wcześniej BEW.



Rysunek 7. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt zastosowania wnioskowanych leków;
- koszt realizacji programu lekowego;
- koszt podania bewacyzumabu;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej po progresji choroby;
- koszty opieki terminalnej.

Cena leku Lonsurf wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Jako źródła danych kosztowych uwzględniono m.in.: informację od wnioskodawcy (dot. ceny leku Lonsurf), obwieszczenie MZ, opracowania AOTMiT nr: OT.422.0.9.2023 i OT.422.0.10.2023, zarządzenia NFZ, komunikaty DGL, wskaźniki cen – wskaźniki kwartalne GUS, AE Vectibix 2017, AE Opdivo + Yervoy 2021, AE Keytruda 2022, AE Lonsurf 2017.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy, w analizie podstawowej, dane o użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników z badania SUNLIGHT, w ramach którego wypełniano kwestionariusz EQ-5D-5L i EORTC-QLQ-C30. W modelu globalnym wartości użyteczności przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L. W oryginalnym modelu w celu oszacowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w zależności od zdefiniowanych stanów zdrowia, do danych z poziomu pacjenta z badania SUNLIGHT dopasowano model efektów mieszanych (ang. *mixed effects regression model*). Wyniki dla użyteczności stanu zdrowia w poszczególnych punktach czasowych w modelu zostały uwzględnione jako zmienne zależne, a rodzaj leczenia oraz status progresji choroby jako zmienne niezależne. W ramach analizy podstawowej założono, że użyteczności nie zależą od zastosowanego leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowane były wyniki modelu, w którym wartość użyteczności zależy zarówno od wystąpienia progresji choroby, jak i zastosowanego leczenia.

Dyskontowanie

W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Tabela 30. Parametry i założenia podstawowej AE wnioskodawcy.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie i źródło
Charakterystyka wejściowa		
Wiek (lata)	65,43	Przyjęto wartość w oparciu o dane charakterystyczne dla Polski w populacji pacjentów leczonych T/T w programie B.4. Źródło: Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023 AOTMiT
Płeć – kobiety	39,99%	
Waga (kg)	74	Dane zaczerpnięto z badania klinicznego (brak danych dla polskich pacjentów stosujących T/T), Źródło: badanie SUNLIGHT
Powierzchnia ciała (m ²) 1,83	1,83	
Odsetek pacjentów, u których wcześniej zastosowano BEW	35,8%	Przyjęto wartość w oparciu o dane charakterystyczne dla Polski w populacji pacjentów w programie B.4 oraz bewacyzumabem w ramach chemioterapii. Źródło: Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023 AOTMiT
Parametry kliniczne		
Przeżycie całkowite	Log-logistyczny	Wybrano najbardziej odpowiednie dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera w oparciu o szereg kryteriów (np. dopasowanie wizualne, statystyczna ocena jakości dopasowania) – Szczegóły rozdz. 5.2.2; 5.2.3 AE wnioskodawcy
Przeżycie wolne od progresji choroby	Log-logistyczny – po BEW Log-normalny – bez BEW	
Czas leczenia	Uogólniony gamma - po BEW Gompertz (T/T w skojarzeniu z BEW oraz BEW) - bez BEW Log-normalny (T/T mono) – bez BEW	Wybrano najlepiej dopasowane krzywe wg statystycznej oceny jakości dopasowania – szczegóły rozdz. 5.2.4 AE wnioskodawcy
Przed progresją (PF) Po progresji choroby (PD)	PF: ██████ PD: ██████	Użyteczności zaczerpnięto z badania klinicznego SUNLIGHT. Założono konserwatywnie, że jakość życia nie zależy od zastosowanej interwencji. Źródło: SUNLIGHT
Obniżenie użyteczności związane z AEs	Tabela 17 AE wnioskodawcy (str. 43)	Przyjęto obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych
Koszty (zł)		
T/T – pojedyncza dawka	██████████	Koszt pojedynczej dawki oszacowano przy założeniu dawkowania w polskiej praktyce klinicznej. Dane udostępnione wnioskodawcy przez NFZ
Koszt bewacyzumabu (za dawkę)	████████████████████	Koszt pojedynczej dawki oszacowano przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL (5 mg/kg) oraz RDI dla BEW, koszty - Komunikat DGL, SUNLIGHT
Koszt podania i realizacji programu	Podanie T/T: ██████ Monitorowanie: ██████	Koszt rzeczywiste zaczerpnięte z opracowania nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023 AOTMiT
Koszt podania BEW na cykl modelu (7 dni)	██████	Koszt rzeczywiste zaczerpnięte z opracowania nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023 AOTMiT
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 38 AE wnioskodawcy (str. 54)	Przyjęto wartości średnie z wcześniej publikowanych analiz dla raka jelita grubego zaktualizowane o wskaźnik inflacji
Koszt opieki paliatywnej po progresji choroby	110,51 zł Tabela 39 AE wnioskodawcy (str. 55)	
Koszt opieki terminalnej	5 786,36 zł Tabela 40 AE wnioskodawcy (str. 56)	
Pozostałe parametry		
Dyskontowanie kosztów	5%	Zgodnie z Wytycznymi HTA
Dyskontowanie efektów	3,5%	
Horyzont czasowy	15 lat	Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 15 letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki dla perspektywy wspólnej są tożsame. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono przy uwzględnieniu zaktualizowanego kosztu bewacyzumabu (lipiec 2024 – wyniki przedstawione w załączniku „Uzupełnienie do raportu HTA dla Lonsurf zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.46.2024.3.KP”).

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej z RSS

Parametr	T/T + BEW	T/T
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	1,11	0,66
Efekt inkrementalny [QALY]		0,44
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej bez RSS

Parametr	T/T + BEW	T/T
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		48 035
Efekt [QALY]	1,11	0,66
Efekt inkrementalny [QALY]		0,44
ICUR [zł/QALY]		108 519

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie T/T + BEW w miejsce T/T jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania T/T + BEW vs T/T wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz 108 519 zł/QALY w wariancie bez RSS. Obie wartości – uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS - znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [redacted] dla opakowania 15+6,14 mg × 20 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 15+6,14 mg × 60 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 20+8,19 mg × 20 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 20+8,19 mg × 60 tabl.

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badanie RCT - SUNLIGHT, w którym wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem).

¹190 380 zł/

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – deterministyczną analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono je w wariantach z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS. Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy deterministycznej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 9.2.1 oraz 9.2.2 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 42 scenariusze. Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (dla wariantu z i bez RSS), dla których otrzymano wartości współczynnika ICUR najbardziej różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego.

Tabela 33. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

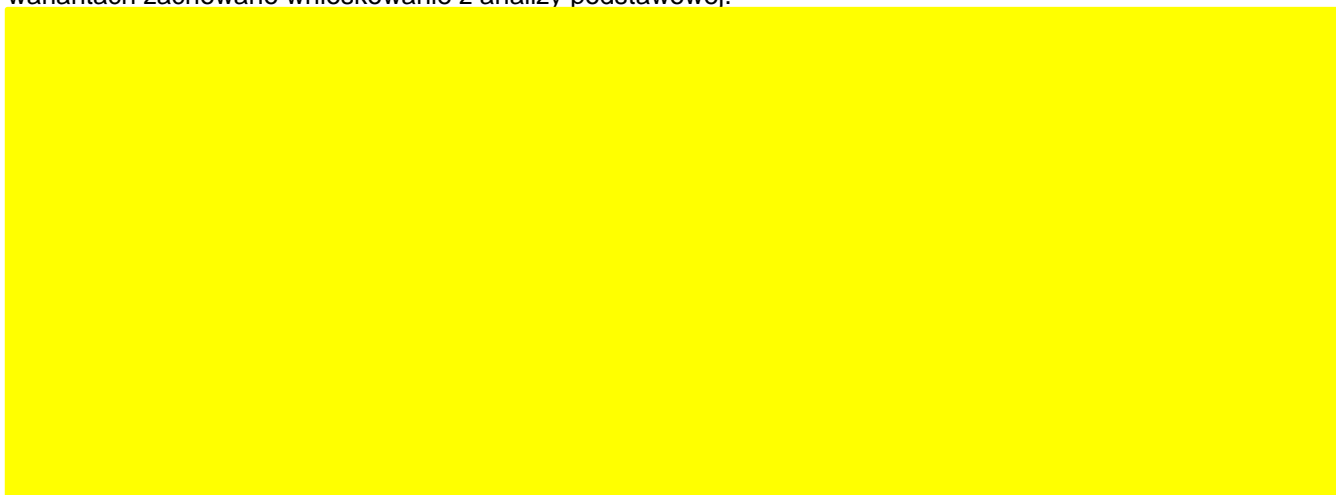
Scenariusz	ICUR [zł/QALY]		Zmiana (%)	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Analiza podstawowa		108 519		0
OS - Weibull		149 288		38
Użyteczność - NICE TA866		117 439		8
PFS - Weibull		115 013		6
Użyteczność - AE Lonsurf 2017		112 470		4
Użyteczność zależna od interwencji - SUNLIGHT		97 181		-10
Zużycie T/T z SUNLIGHT		96 310		-11
OS - Log- normalny		96 132		-11
T/T – marnowanie się leku		94 400		-13

*Różnice o jedną cyfrę wynikają z zaokrąglenia

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało: przyjęcie drugich w kolejności najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia – Weibull lub log-normalny dla OS i Weibull dla PFS, założenie, że dochodzi do marnowania leku, przyjęcie użyteczności z NICE TA866 lub z AE Lonsurf 2017, założenie, że użyteczność jest uzależniona od wystąpienia progresji choroby oraz od zastosowanego leczenia, zużycie T/T w oparciu o dawkowanie z ChPL, powierzchnię ciała, względną intensywność dawki z badania SUNLIGHT oraz założenie, że nie dochodzi do marnowania leku.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. We wszystkich wariantach zachowano wnioskowanie z analizy podstawowej.



Rysunek 8. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA (wariant z RSS).

Wnioskowana technologia medyczna jest droższa i skuteczniejsza, a oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (15 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „(...) Nie wykorzystano wyników bezpośrednio dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*) z badania SUNLIGHT (...)”
- „(...) Założono, że leczenie z zastosowaniem triflurydyny/tipiracylu jest ostatnią linią aktywnego leczenia chorych z rakiem jelita grubego. (...)”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie wskazano istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej dla porównywanych interwencji. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii T/T + BEW uwzględniono T/T w monoterapii. Zdaniem analityków Agencji uwzględniono prawidłowy komparator. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił model ekonomiczny o aktualne dane kosztowe dla bewacyzumabu.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu wykorzystano m.in. z: informacji od wnioskodawcy (dot. ceny leku Lonsurf), obwieszczenia MZ, opracowania AOTMiT nr: OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023, zarządzeń NFZ, komunikatów DGL, wskaźników cen – wskaźniki kwartalne GUS, AE Vectibix 2017, AE Opdivo + Yervoy 2021, AE Keytruda 2022, AE Lonsurf 2017.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen. Zrównywano również wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii medycznej i komparatorów w zakresie skuteczności.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu wnioskodawca porównał wyniki zdrowotne (w postaci mediany OS) z wynikami pochodzącymi z badań odnalezionych w ramach AKL – wybrano 2 najbardziej aktualne badania o największej liczbie próby: *Kagawa 2023* i *Chida 2021*.

W badaniu *Chida 2021* otrzymano wyniki zbieżne z wynikami z analizy podstawowej AE wnioskodawcy – mediana OS w grupie T/T + BEW wyniosła 11,5 msc., a w grupie T/T 8,1 msc. W badaniu *Kagawa 2023* uzyskano medianę OS dla T/T + BEW 17,0 msc. Należy zwrócić uwagę, że odnalezione badania przeprowadzone zostały w populacji azjatyckiej (japońskiej), która charakteryzuje się dłuższym przeżyciem ogólnym niż populacja polska. Wpływa to negatywnie na możliwość wiarygodnego porównania wyników uzyskanych w tych populacjach.

Należy również zwrócić uwagę, że w badaniu *Kagawa 2023* przedstawiono wyniki porównania dla T/T + BEW względem grupy kontrolnej, w której pacjenci mogli być leczeni T/T lub regorafenibem (substancja nie refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu). W związku z tym wyniki uzyskane w grupie kontrolnej z badania nie mogą być bezpośrednio porównywane z wynikami dla terapii finansowanych dla polskiej populacji docelowej, przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

W ramach analizy konwergencji, odnaleziono 3 analizy ekonomiczne zgodne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy: *Giuliani 2023*, *Sugiura 2021* i *Cho 2022*. W analizie ekonomicznej wskazano, iż uzyskane w ramach modelowania wyniki zdrowotne są wyższe niż w opublikowanych analizach ekonomicznych. Jako uzasadnienie wskazano wykorzystanie w ramach modelowania na potrzeby niniejszej analizy, najnowszych dostępnych danych klinicznych, które nie były dostępne dla autorów powyższych publikacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Struktura modelu wnioskodawcy opiera się na wynikach dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego z badania SUNLIGHT: OS i PFS. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie T/T + BEW w miejsce T/T jest droższe i skuteczniejsze, z perspektywy NFZ (tożsamą ze wspólną) oraz niezależnie od uwzględnienia RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania T/T + BEW vs T/T wyniósł ██████████ w wariancie z RSS oraz 108 519 zł/QALY w wariancie bez RSS. Oba wyniki znajdują się poniżej progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [redacted] dla opakowania 15+6,14 mg × 20 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 15+6,14 mg × 60 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 20+8,19 mg × 20 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 20+8,19 mg × 60 tabl.

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wykonana scenariuszowa analiza wrażliwości w wariacie z RSS wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało: przyjęcie drugich w kolejności najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia – Weibull lub log-normalny dla OS i Weibull dla PFS, założenie, że dochodzi do marnowania leku, przyjęcie użyteczności z NICE TA866 lub z AE Lonsurf 2017, założenie, że użyteczność jest uzależniona od wystąpienia progresji choroby oraz od zastosowanego leczenia, zużycie T/T w oparciu o dawkowanie z ChPL, powierzchnię ciała, względną intensywność dawki z badania SUNLIGHT oraz założenie, że nie dochodzi do marnowania leku.

²190 380 zł/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy 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).”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1196.0, Trifluridyna, tipiracil”.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie bez zmian – finansowana będzie monoterapia T/T.

W scenariuszu nowym założono dodanie do refundacji triflurydyny/tipiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca założył, że 85% populacji leczonej monoterapią T/T będzie kwalifikowało się do leczenia T/T + BEW (w skrajnych scenariuszach odpowiednio 78% i 92%).

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono również scenariuszową analizę wrażliwości dla parametrów: wcześniejsze zastosowanie BEW, roczna dawka BEW (dawka BEW bez uwzględnienia RDI), koszt podania T/T $\pm 20\%$, koszt podania BEW.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki z i bez uwzględnienia RSS.





6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji z RJG (rak jelita grubego) na podstawie danych z serwisu Statystyki NFZ. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych T/T w ramach PL B.4. w latach 2019-2022 również pochodziły z serwisu Statystyki NFZ (dane te uwzględniają wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku). Ponadto wnioskodawca otrzymał dane od NFZ za okres styczeń-październik 2023 r. dotyczące liczby pacjentów leczonych T/T.

W celu oszacowania odsetka nowych pacjentów leczonych preparatem Lonsurf kwalifikujących się do leczenia w skojarzeniu z bewacyzumabem wnioskodawca wyszukał informacje dotyczące odsetków pacjentów z działaniami niepożądanymi, którzy nie mogli kontynuować terapii bewacyzumabem. Odsetek pacjentów z RJG dyskwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem oszacowano na podstawie badań na poziomie 8-22% w profilu bezpieczeństwa leku Avastin (bewacyzumab). W wariantie podstawowym AWB wnioskodawcy przyjęto uśrednioną wartość - 85% pacjentów leczonych T/T będzie kwalifikowało się do zastosowania bewacyzumabu. Wnioskodawca założył, że w kolejnych latach analizy utrzyma się stała roczna liczba pacjentów.

Tabela 35. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

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

W ramach AWB wnioskodawcy w scenariuszu minimalnym przyjęto minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem (78%), a w scenariuszu maksymalnym – odsetek maksymalny (92%).

Udziały

W AWB wnioskodawcy przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia T/T + BEW w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji terapii skojarzonej będą leczeni wnioskowanym schematem.

Tabela 36. Zmiana udziałów terapii uwzględnionych w analizie

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%

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszt T/T bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Koszt bewacyzumabu,
- Koszt podania leków,
- Koszt diagnostyki w programie lekowym.





Zestawienie kosztów rocznych przedstawiono w podziale na dwa sposoby leczenia: T/T + BEW oraz T/T, w związku z wydłużeniem czasu leczenia pacjentów stosujących T/T + BEW.

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono przy uwzględnieniu zaktualizowanego kosztu bewacyzumabu (lipiec 2024 – wyniki przedstawione w załączniku „Uzupełnienie do raportu HTA dla Lonsurf zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.46.2024.3.KP”).

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wydatki na jednego pacjenta

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – koszt na 1 pacjenta

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków ogólnie	██████	██████	██████	██████
W tym koszt T/T	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Scenariusz nowy				
Koszty leków ogólnie	██████	██████	██████	██████
W tym koszt T/T	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne				
Koszty leków ogólnie	██████	██████	██████	██████
W tym koszt T/T	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	48 557	48 557	██████	██████

*Różnice o jedną cyfrę wynikają z zaokrąglenia

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego na jednego pacjenta wyniosą ████████ w I i II roku horyzontu czasowego analizy z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez RSS wydatki całkowite płatnika publicznego na jednego pacjenta wyniosą ████████ w I i II roku analizy.

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS na jednego pacjenta wyniosą ████████ w I i II roku refundacji, w tym ████████ rocznie stanowią koszty T/T. ████████

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS na jednego pacjenta wyniosą ████████ w I i II roku refundacji, w tym ████████ rocznie stanowią koszty T/T. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Lonsurf we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS na jednego pacjenta: po 48 557 zł odpowiednio w I i II roku analizy.

Wydatki - populacja wnioskowana

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet dla całej populacji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków ogólnie				
W tym koszt T/T				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków ogólnie				
W tym koszt T/T				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków ogólnie				
W tym koszt T/T				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	66,63	66,63		

*Różnice o jedną cyfrę wynikają z zaokrąglenia

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą [] I i II roku horyzontu czasowego analizy z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez RSS wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą [] w I i II roku analizy.

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [] w I i II roku refundacji, w tym [] rocznie stanowią koszty T/T. []

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą [] w I i II roku refundacji, w tym [] rocznie stanowią koszty T/T. Dodatkowo wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Lonsurf we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: po 66,63 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 8 scenariuszy

W AWB wnioskodawcy nie przedstawiono ograniczeń analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach wykonanej przez wnioskodawcę scenariuszowej analizy wrażliwości testowano 8 scenariuszy, w ramach których sprawdzano wcześniejsze zastosowanie BEW: Koper 2023, wcześniejsze zastosowanie BEW: +20%, dawkę BEW bez uwzględnienia RDI, koszty podania T/T $\pm 20\%$, maksymalny koszt podania BEW.

Największą zmianę zaobserwowano zakładając większe o 20% wcześniejsze zastosowanie BEW - spadek kosztów inkrementalnych o 4% oraz przyjęcie odsetka pacjentów, którzy stosowali bewacyzumab w poprzednich liniach leczenia 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%.

Warianty minimalny i maksymalny polegały na przyjęciu alternatywnych odsetków pacjentów kwalifikujących się do leczenia BEW – 78% w scenariuszu minimalnym i 92% w scenariuszu maksymalnym. Szczegółowe wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego (z RSS)

Rok analizy	Wariant minimalny (mln zł)		Wariant podstawowy (mln zł)		Wariant maksymalny (mln zł)	
	I	II	I	II	I	II
Koszty leków ogólnie	■	■	■	■	■	■
W tym koszt T/T	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Sumaryczne koszty inkrementalne	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z przyjętymi założeniami, przy uwzględnieniu RSS, dla wariantów minimalnego i maksymalnego,

Tabela 42. Wyniki wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego (bez RSS)

Rok analizy	Wariant minimalny (mln zł)		Wariant podstawowy (mln zł)		Wariant maksymalny (mln zł)	
	I	II	I	II	I	II
Koszty leków ogólnie	■	■	■	■	■	■
W tym koszt T/T	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Sumaryczne koszty inkrementalne	61,14	61,14	66,63	66,63	72,12	72,12

Zgodnie z przyjętymi założeniami, bez uwzględnienia RSS, dla wariantów minimalnego i maksymalnego, dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego mogą się wahać między 61,14 a 72,12 mln zł w I i II roku analizy

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJK, uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązać się

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do treści wnioskowanego programu lekowego.

Należy zwrócić uwagę, iż przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy objęcia refundacją terapii skojarzonej Lonsurf (trifluridyna, tipiracil) + bewacyzumab i został on złożony przez podmiot odpowiedzialny dla leku Lonsurf. Lek ten jest aktualnie refundowany w populacji docelowej.

Aktualna treść załącznika C.82.c (Obwieszczenia MZ ws. Leków Refundowanych, Katalog Chemioterapii), który określa warunki refundacji bewacyzumabu (lek z grupy anty-VEGF) w ramach katalogu chemioterapii, brzmi:

„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.”

Powyższa treść uniemożliwia refundowanie bewacyzumabu dla wnioskowanej populacji docelowej określonej zgodnie z treścią zaakceptowanego przez MZ, projektu programu lekowego:

*„W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii, **po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii** opartej na: fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, **lekach anty-VEGF lub anty-EGFR** lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. (...)”*

Zgodnie z aktualnymi zapisami załącznika C.82.c, bewacyzumabu może być stosowany u pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego jedynie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i tylko w jednej, wybranej linii leczenia.

Aby umożliwić refundację wnioskowanej technologii skojarzonej (T/T+BEW), konieczna jest modyfikacja zapisów załącznika C.82.c.

W trakcie prac nad niniejszą AWA wnioskodawca przedstawił Agencji następującą propozycję zmiany zapisów załącznika C.82.c:

„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.**”**

Wnioskodawca przedstawił informacje na powyższy temat w załączonych do przedmiotowego wniosku analizach farmakoekonomicznych: rozdz. 1 APD, rozdz. 2 AKL, rozdz. 2 AE, rozdz. 2 BIA.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lonsurf (Triflurydyna/Typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anty-VEGF i (lub) leki anty-EGFR przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.10.2024 przy zastosowaniu słów kluczowych Lonsurf, Trifluridine/Tipiracil, Lonsurf with bevacizumab, colorectal cancer. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2024) i 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2024, CADTH 2024, HAS 2024). Odnaleziono również informację AWMSG 2024, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Dodatkowo odnaleziono rekomendację G-BA 2024, w której wskazano na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania T/T + BEW we wnioskowanym wskazaniu. W rekomendacjach zwrócono uwagę na: częściowo niezaspokojoną potrzebę medyczną, ciężkość stanu chorobowego i jego skutki, oraz dowody z badania klinicznego SUNLIGHT, które wykazały, że stosowanie T/T + BEW w porównaniu z T/T skutkowało istotną statystycznie i klinicznie poprawą przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). W rekomendacji CADTH 2024 jako warunek wskazano wymóg obniżenia ceny, zarówno dla produktu leczniczego Lonsurf, jak i dla BEW. W rekomendacji NICE 2024 wskazano na konieczność dostarczenia T/T przez firmę, zgodnie z ceną ustaloną w ramach negocjacji. W rekomendacji HAS 2024 wskazano na brak danych dotyczących pacjentów w stanie sprawności wg ECOG >1, w związku z czym lek ten może być podawany wyłącznie pacjentom ze stanem sprawności wg ECOG 0-1. W dokumentach zwracano również uwagę na brak bezpośredniego porównania z regorafenibem (lek nie jest refundowany w Polsce). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla Lonsurf (Triflurydyna/typiracyl)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anty-VEGF lub leki anty-EGFR	Rekomendacja pozytywna – warunkowa: W rekomendacji wskazano, że biorąc pod uwagę nasilenie choroby oraz jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS (National Health Service). Stosowanie wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu zalecane jest tylko wtedy, gdy firma dostarcza T/T zgodnie z ceną ustaloną w ramach negocjacji.
AWMSG 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anty-VEGF lub leki anty-EGFR	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anti-VEGF i/lub leki anti-EGFR	<p>Rekomendacja pozytywna: W rekomendacji zwrócono uwagę na wydłużenie życia u pacjentów leczonych T/T + BEW, oraz że produkt leczniczy Lonsurf jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem - lekiem sierocym, w związku z czym SMC może zaakceptować większą niepewność pod względem ekonomicznym.</p>
CADTH 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego (lub nie kwalifikują się do leczenia tymi schematami), w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anti-VEGF oraz leki anti-EGFR w przypadku pacjentów z genem RAS typu dzikiego	<p>Rekomendacja pozytywna – warunkowa: Ocena ekonomiczna CADTH wykazała, że T/T + BEW nie jest korzystny dla systemu opieki zdrowotnej w aktualnej cenie. W związku z tym CADTH wskazał, że wymagana jest obniżka ceny zarówno dla produktu leczniczego Lonsurf, jak i dla BEW. CADTH zwraca również uwagę na dowody z badania klinicznego SUNLIGHT, które wykazały, że T/T + BEW w porównaniu z T/T skutkowało istotną statystycznie i klinicznie poprawą przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS).</p>
G-BA 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anti-VEGF i/lub leki anti-EGFR	Wykazana dodatkowa korzyść stosowania produktu leczniczego Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem względem komparatora – Lonsurf w monoterapii.
HAS 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (stan sprawności 0-1 według skali ECOG), którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anti-VEGF oraz leki anti-EGFR w przypadku pacjentów z genem RAS typu dzikiego	<p>Rekomendacja pozytywna – warunkowa: HAS wskazuje, że ze względu na brak danych dotyczących pacjentów w stanie sprawności wg ECOG >1, lek ten powinien być podawany wyłącznie pacjentom ze stanem sprawności wg ECOG 0-1. Agencja zwraca również uwagę na brak bezpośredniego porównania z lekiem STIVGARA (regorafenib) oraz na umiarkowany stosunek skuteczności do efektów ubocznych wynikający z niepewności wyników badania SUNLIGHT, w którym ponad jedna czwarta pacjentów w ramieniu porównawczym nie otrzymała bewacyzumabu w poprzednich liniach leczenia. HAS wskazał na powagę choroby i jej skutki, częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną, wykazany dodatkowy wpływ skojarzenia T/T + BEW na zachorowalność i śmiertelność w porównaniu z monoterapią produktem Lonsurf.</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) opakowanie: 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku [Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl] ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] /mGC [przerzutowy rak żołądka]	NIE
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd
Chorwacja	nd	nd	nd
Cypr	TAK	mCRC/mGC	NIE
Czechy	Nd	nd	nd
Dania	TAK	mCRC	NIE
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Francja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Grecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Hiszpania	TAK	mCRC	NIE
Holandia	nd	nd	nd
Irlandia	TAK	mCRC refundowane /ocena dla wskazania mGC w toku	NIE
Islandia	Brak refundacji	nd	NIE
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	TAK	mCRC/mGC	NIE
Luksemburg	TAK	mCRC/mGC	NIE
Łotwa	TAK	mCRC/mGC	TAK
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	TAK	mCRC/mGC	NIE
Norwegia	TAK	mCRC	NIE
Portugalia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Rumunia	nd	nd	nd
Słowacja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	TAK	mCRC/mGC	NIE
Szwecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Węgry	nd	nd	nd
Włochy	TAK	mCRC/mGC	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) w opakowaniu: 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 13 krajach finansowanie powyższego opakowania Lonsurf jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, natomiast w 4 jest finansowany tylko we wskazaniu mCRC. W 1 kraju (Łotwa) stosowane są instrumenty oddziaływania ryzyka.. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) opakowanie: 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl**Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku [Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl] ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] /mGC [przerzutowy rak żołądka]	NIE
Belgia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Bułgaria	TAK	mCRC/mGC	TAK
Chorwacja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Cypr	TAK	mCRC/mGC	NIE
Czechy	TAK	mCRC refundowane /możliwość wnioskowania o indywidualną refundację w mGC	NIE
Dania	TAK	mCRC	NIE
Estonia	TAK	mCRC refundowane /ocena dla wskazania mGC w toku	NIE
Finlandia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Francja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Grecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Hiszpania	TAK	mCRC	NIE
Holandia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Irlandia	TAK	mCRC refundowane /ocena dla wskazania mGC w toku	NIE
Islandia	Brak refundacji	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	Nd
Litwa	nd	nd	Nd
Luksemburg	TAK	mCRC/mGC	NIE
Łotwa	TAK	mCRC/mGC	TAK
Malta	Brak refundacji	nd	Nd
Niemcy	TAK	mCRC/mGC	NIE
Norwegia	TAK	mCRC	NIE
Portugalia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Rumunia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Słowacja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Słowenia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Szwajcaria	TAK	mCRC/mGC	NIE
Szwecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Węgry	TAK	mCRC/mGC	NIE
Włochy	TAK	mCRC/mGC	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) w opakowaniu: 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 19 krajach finansowanie powyższego opakowania Lonsurf jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, natomiast w 6 jest finansowany tylko we wskazaniu mCRC (w Czechach można wnioskować o indywidualną refundację we wskazaniu mGC, w 2 krajach trwają postępowania refundacyjne dla wskazania mGC). W 2 krajach (Bułgaria i Łotwa) stosowane są instrumenty oddziały ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) opakowanie: 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl**Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku [Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl] ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] /mGC [przerzutowy rak żołądka]	NIE
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd
Chorwacja	nd	nd	nd
Cypr	TAK	mCRC/mGC	NIE
Czechy	nd	nd	nd
Dania	TAK	mCRC	NIE
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Francja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Grecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Hiszpania	TAK	mCRC	NIE
Holandia	nd	nd	nd
Irlandia	TAK	mCRC refundowane/. ocena	NIE
Islandia	Brak refundacji	nd	NIE
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	TAK	mCRC/mGC	NIE
Luksemburg	TAK	mCRC/mGC	NIE
Łotwa	TAK	mCRC/mGC	TAK
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	TAK	mCRC/mGC	NIE
Norwegia	TAK	mCRC	NIE
Portugalia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Rumunia	nd	nd	nd
Słowacja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	TAK	mCRC/mGC	NIE
Szwecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Węgry	nd	nd	nd
Włochy	TAK	mCRC/mGC	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) w opakowaniu: 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 14 krajach finansowanie powyższego opakowania Lonsurf jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, natomiast w 4 jest finansowany tylko we wskazaniu mCRC. W 1 kraju (Łotwa) stosowane są instrumenty oddziaływanie ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) opakowanie: 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl**Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku [Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl] ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	mCRC [przerzutowy rak jelita grubego] /mGC [przerzutowy rak żołądka]	NIE
Belgia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Bułgaria	TAK	mCRC/mGC	TAK
Chorwacja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Cypr	TAK	mCRC/mGC	NIE
Czechy	TAK	mCRC refundowane /możliwość wnioskowania o indywidualną refundację w mGC	NIE
Dania	TAK	mCRC	NIE
Estonia	TAK	mCRC refundowane /ocena dla wskazania mGC w toku	NIE
Finlandia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Francja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Grecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Hiszpania	TAK	mCRC	NIE
Holandia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Irlandia	TAK	mCRC refundowane /ocena dla wskazania mGC w toku	NIE
Islandia	Brak refundacji	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Luksemburg	TAK	mCRC/mGC	NIE
Łotwa	TAK	mCRC/mGC	TAK
Malta	Brak refundacji	nd	nd
Niemcy	TAK	mCRC/mGC	NIE
Norwegia	TAK	mCRC	NIE
Portugalia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Rumunia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Słowacja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Słowenia	TAK	mCRC/mGC	NIE
Szwajcaria	TAK	mCRC/mGC	NIE
Szwecja	TAK	mCRC/mGC	NIE
Węgry	TAK	mCRC/mGC	TAK
Włochy	TAK	mCRC/mGC	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) w opakowaniu: 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 22 krajach finansowanie powyższego opakowania Lonsurf jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, natomiast w 4 jest finansowany tylko we wskazaniu mCRC (w Czechach można wnioskować o indywidualną refundację we wskazaniu mGC). W 3 krajach (Bułgaria, Łotwa, Węgry) stosowane są instrumenty oddziały ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.07.2024 r., znaki PLR.4500.1382.2024.20.DWI, PLR.4500.1383.2024.16.DWI, PLR.4500.1384.2024.18.DWI, PLR.4500.1385.2024.21.DWI (data wpływu do AOTMiT 23.07.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.08.2024 r., znak OT.423.1.46.2024.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2024 r. pismem znak OT.423.1.46.2024.9.KP z dnia 02.10.2024 r.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje rozpoznania: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, oraz C21 Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (wg ICD-11: 2B90 – Nowotwory złośliwe jelita grubego).

W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak in situ, carcinoma in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%)

Według danych American Cancer Society, wskaźniki przeżyć 5-letnich przy wykryciu nowotworu jelita grubego w stadium in situ wynoszą 91%. Rozsianie się raka na sąsiadujące narządy zmniejsza ten wskaźnik do 73%, natomiast przerzuty raka jelita grubego do odległych narządów obniżają odsetki przeżyć 5-letnich do 13%. Ponieważ aż 80% wszystkich nowotworów jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%. Natomiast w Polsce wskaźnik ten jest niższy i wynosi ok. 40%.

Do ważnych czynników rokowniczych zaliczamy też wiek pacjenta, jego ogólny stan zdrowia, obecność ewentualnych owrzodzeń, nacieków okołonерwowych i zatorów w naczyniach. Po dokonanej resekcji guza ważny jest stopień wycięcia nowotworu (doszczętność) oraz stan marginesów chirurgicznych.

Prawidłowo prowadzona terapia sekwencyjna, oparta na nowoczesnych cytostatykach połączonych z lekami ukierunkowanymi molekularnie pozwala znacznie wydłużyć przeżycie pacjenta – mediana przeżycia jest obecnie czterokrotnie dłuższa niż jeszcze dwie dekady temu i sięga obecnie około 30 miesięcy, choć zwykle wymaga to stosowania leczenia w trzech lub czterech liniach.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne ESMO oraz NCCN – obydwie aktualizowane w 2023 roku – po niepowodzeniu leczenia w poprzednich liniach zalecają zastosowanie kombinacji triflurydyna/tipiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem (ranga wskazania odpowiednio 1A oraz 2A).

Polskie, amerykańskie i europejskie rekomendacje wskazują, że w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego zastosowanie ma zarówno klasyczna chemioterapia, jak i leki celowane molekularnie. Wszystkie wytyczne dostrzegają korzyści w zamianie leku cytostatycznego tj. przejście z oksaliplatyny na irynotekan lub odwrotnie, w zależności od tego, który był zastosowany jako pierwszy.

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono refundowaną monoterapię za pomocą kombinacji triflurydyna/tipiracyl.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją: SUNLIGHT, w którym porównano stosowanie terapii skojarzonej Lonsurf z bewacyzumabem względem monoterapii Lonsurf. W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy: EudraCT 2016-005241-23 (Badanie Duńskie) oraz siedem badań RWD: *Kagawa 2023, Chida 2021, Nose 2020, Fujii 2019, Kotani 2019, Nie 2022 i Shibusaki 2020*.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 5 przeglądów systematycznych: *Gao 2023, Chen 2021, Yoshino 2023, Liu 2021, Ge 2022 oraz Shitara 2024, da Silva 2024, Aquino de Moraes 2024*.

SUNLIGHT

Mediana czasu obserwacji pacjenta z ramienia interwencji i ramienia komparatora wynosiła odpowiednio 14,2 miesiący (rozstęp ćwiartkowy: 12,6-16,4 miesiący) i 13,6 miesiący (rozstęp ćwiartkowy: 12,7-15,9 miesiący).

W całej populacji osób badanych mediana OS wyniosła 10,8 mies. w grupie T/T + BEW versus 7,5 mies. w grupie kontrolnej (HR dla zgonu 0,61; 95% CI: 0,49 do 0,77; $P < 0,001$). Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy zachowaniu istotności statystycznej.

Najkrótszy czas przeżycia w ramieniu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone T/T+BEW uzyskali pacjenci mający wielokrotne metastazy (mediana OS 8,5 miesiąca), nie poddawani chirurgicznej resekcji zmian nowotworowych oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (mediana OS 9,0 miesiący).

W całej populacji osób badanych mediana PFS wyniosła 5,6 mies. w grupie T/T + BEW versus 2,4 mies. w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka progresji choroby wyniosła 56% przy poziomie istotności $P < 0,001$.

Dłuższą medianę PFS (7,7 mies., różnica IS), względem wyników dla populacji ogólnej leczonej T/T+BEW (5,6 mies., różnica IS), osiągnęli pacjenci bewacyzumab-naïve. Dłuższa mediana PFS wystąpiła też wśród pacjentów mających zmutowany gen BRAF (7,8 mies.), lecz wynik nie był IS. Najkrótszy czas przeżycia w ramieniu T/T+BEW osiągnęli pacjenci mający wielokrotne metastazy (mediana PFS 4,1 mies., różnica IS) oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (mediana PFS 4,2 mies., różnica IS).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy u pacjentów, którym podawano leczenie skojarzone T/T+BEW, różnica między grupami wyniosła 4,9%

EudraCT 2016-005241-23 (Badanie Duńskie)

W badaniu Duńskim raportowana mediana OS u pacjentów stosujących T/T+BEW wynosiła: 9,4 mies. (*Pfeiffer 2020*) i 9,9 mies. (*Pfeiffer 2023*) i w obu publikacjach różnica była IS względem wyników dla populacji leczonej T/T, odpowiednio: HR = 0,55 (95%CI: 0,32; 0,94) $p = 0,028$ i HR = 0,54 (95%CI: 0,35; 0,84) $p = 0,006$.

W badaniu Duńskim raportowana mediana PFS u pacjentów stosujących T/T+BEW wynosiła: 4,6 mies. (*Pfeiffer 2020, Pfeiffer 2023*) i w obu publikacjach różnica była IS względem wyników dla populacji leczonej T/T, odpowiednio: HR = 0,45 (95%CI: 0,29; 0,72) $p = 0,015$ i HR = 0,52 (95%CI: 0,34; 0,80) $p = 0,003$.

Badania RWD

W każdym z włączonych badań RWD, mediana OS była dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii T/T+BEW względem T/T, w 6/7 przypadków były to różnice IS.

W każdym z odnalezionych badań RWD, mediana PFS była dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii T/T+BEW względem T/T, wszystkie różnice były IS.

W 3 badaniach raportujących wyniki dla ORR, różnice nie były IS. Dla DCR w większości badań raportujących ten punkt końcowy, wykazano IS przewagę dla pacjentów stosujących T/T+BEW względem T/T. Brak IS różnic dla DCR wystąpił w populacji ogólnej badania *Kotani 2019* oraz w subpopulacji pacjentów stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok z badania *Shibusaki 2020*.

Analiza bezpieczeństwa

SUNLIGHT

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych zbierano regularnie przez cały okres leczenia i przez 30 dni po nim.

U 98% uczestników zanotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym u 72,4% pacjentów z grupy interwencji i u 69,5% pacjentów z ramienia komparatora były one poważne (w stopniu co najmniej trzecim wg CTCAE).

Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) raportowano w obu ramionach badania odpowiednio u: 24,8% (interwencja) i 31,3% (komparator) pacjentów.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dowolnym stopniu u co najmniej 10% pacjentów w grupie, która otrzymywała T/T + BEW w okresie leczenia.

Najczęściej raportowanym AE ≥ 3 stopnia, niezależnie od ramiona badania, była neutropenia – wystąpiła u 43,1% pacjentów z grupy T/T+BEW i 32,1% z grupy T/T. W następnej kolejności były anemia częściej występująca w ramieniu T/T niż T/T+BEW: 11,0% vs 6,1%) oraz zmniejszona liczba neutrofilii (częściej wstępująca w ramieniu T/T+BEW niż T/T: 8,9% vs 5,3%).

Wycofanie się pacjentów z badania

Taki sam odsetek pacjentów z obydwu ramion badania wycofał się z uczestnictwa z powodu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w trakcie leczenia: 12,6%.

Utrata pacjentów z badania

Odsetki pacjentów utraconych w przebiegu badania SUNLIGHT były porównywalne między ramionami terapeutycznymi: 87,0% utraconych w grupie T/T+BEW oraz 98,4% utraconych w grupie T/T. Główną przyczyną utraty z badania była progresja choroby. Niewielki odsetek (po 6,5% w każdym z ramion) był spowodowany działaniami niepożądanymi.

Badanie EudraCT 2016-005241-23 „Badanie duńskie”

Poważne zdarzenia niepożądane raportowano w obu ramionach badania u ~40% pacjentów.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym u uczestników badania duńskiego w stopniu ≥ 3 była neutropenia: 38% pacjentów z grupy T/T i 67% pacjentów z grupy T/T+BEW

Mediana czasu trwania terapii w badaniu Duńskim wynosiła w grupach: T/T+BEW i T/T, odpowiednio: 4,9 i 2,4 miesiąca. Najczęstszą przyczyną dyskontynuacji była progresja choroby

Badania RWD

Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, jakie dotyczyły pacjentów leczonych T/T oraz T/T+BEW w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej były neutropenia oraz leukopenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania kombinacji triflurydyna/tipiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T + BEW) do leczenia triflurydyna/tipiracyl w monoterapii (T/T). Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ. Struktura modelu wnioskodawcy opiera się na wynikach dla pierwszorzędnego i drugorzędowego punktu końcowego z badania SUNLIGHT: OS i PFS. Stosowanie T/T + BEW w miejsce T/T jest droższe i skuteczniejsze, z perspektywy NFZ (tożsamą ze wspólną) oraz niezależnie od uwzględnienia RSS. Oszacowany ICUR dla porównania T/T + BEW vs T/T wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz 108 519 zł/QALY w wariancie bez RSS. Oba wyniki znajdują się poniżej proggu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości proggu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [redacted] dla opakowania 15+6,14 mg × 20 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 15+6,14 mg × 60 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 20+8,19 mg × 20 tabl.;
- [redacted] dla opakowania 20+8,19 mg × 60 tabl.

³190 380 zł/QALY

Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości, w wariancie z RSS, największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało: przyjęcie drugich w kolejności najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia – Weibull (), lub log-normalny dla OS () i Weibull dla PFS (), założenie, że dochodzi do marnowania leku (), przyjęcie użyteczności z NICE TA866 () lub z AE Lonsurf 2017 (), założenie, że użyteczność jest uzależniona od wystąpienia progresji choroby oraz od zastosowanego leczenia (), zużycie T/T w oparciu o dawkowanie z ChPL, powierzchnię ciała, względną intensywność dawki z badania SUNLIGHT oraz założenie, że nie dochodzi do marnowania leku ().

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że wnioskowana technologia medyczna jest droższa i skuteczniejsza, a oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1196.0, Trifluridyna, tipiracil”.

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych z serwisu Statystyki NFZ, danych od NFZ za okres styczeń-październik 2023 r oraz profilu bezpieczeństwa leku Avastin (bewacyzumab).

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą () I i II roku horyzontu czasowego analizy z uwzględnieniem RSS. W wariancie bez RSS wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą () w I i II roku analizy.

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą () w I i II roku refundacji, w tym () rocznie stanowią koszty T/T. ()

Koszty całkowite dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą () w I i II roku refundacji, w tym () rocznie stanowią koszty T/T. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Lonsurf we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: po 66,63 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

Warianty minimalny i maksymalny polegały na przyjęciu alternatywnych odsetków pacjentów kwalifikujących się do leczenia BEW – 78% w scenariuszu minimalnym i 92% w scenariuszu maksymalnym. Zgodnie z przyjętymi założeniami, przy uwzględnieniu RSS, dla wariantów minimalnego i maksymalnego, ().

Bez uwzględnienia RSS dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego mogą się wahać między 61,14 a 72,12 mln zł w I i II roku analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2024) i 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2024, CADTH 2024, HAS 2024). Odnaleziono również informację AWMSG 2024, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Dodatkowo odnaleziono rekomendację G-BA 2024, w której wskazano na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania T/T + BEW we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, że obowiązująca załącznika C.82.c (Obwieszczenia MZ ws. Leków Refundowanych, Katalog Chemioterapii), uniemożliwia refundację BEW jako składnika terapii skojarzonej T/T+BEW. Aby ją umożliwić, konieczna jest stosowna modyfikacja jego zapisów.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz.: 3.1.2.2 oraz 9.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aquino de Moraes 2024* Aquino de Moraes FC, Dantas Leite Pessoa 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
- Chen 2021* Chen X, Qiu H, Chen Y, et al. A Comparison of Bevacizumab Plus TAS-102 and TAS-102 Monotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:690515. Published 2021 Nov 18. doi:10.3389/fonc.2021.690515
- Chida 2021* Chida K, Kotani D, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab and trifluridine/tipiracil or regorafenib monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211009143. Published 2021 Apr 20. doi:10.1177/17588359211009143
- CL3-95005-007* Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trial protocol. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1657-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963
- da Silva 2024* 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
- EudraCT 2020-001976-14* ClinicalTrialsRegister.eu. An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer (SUNLIGHT study) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001976-14/results>
- Fujii 2019* Fujii H, Matsuhashi N, Kitahora M, et al. Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Oncologist*. 2020;25(3):e469-e476. doi:10.1634/theoncologist.2019-0541
- Gao 2023* Gao L, Tang L, Hu Z, Peng J, Li X, Liu B. Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1269203. Published 2023 Sep 21. doi:10.3389/fonc.2023.1269203
- Ge 2022* Ge, Dongying et al. "The efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab compared with trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis." *Digital Medicine* (2022): n. pag
- Kagawa 2023* Kagawa Y, Shinozaki E, Okude R, Tone T, Kunitomi Y, Nakashima M. Real-world evidence of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer using an administrative claims database in Japan. *ESMO Open*. 2023;8(4):101614. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101614
- Kotani 2019* Kotani D, Kuboki Y, Horasawa S, et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1253. Published 2019 Dec 27. doi:10.1186/s12885-019-6475-6
- Liu 2021* Liu CJ, Hu T, Shao P, Chu WY, Cao Y, Zhang F. TAS-102 Monotherapy and Combination Therapy with Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2021;2021:4014601. Published 2021 Dec 20. doi:10.1155/2021/4014601
- NCT04737187* ClinicalTrials.gov. Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil With and Without Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients (SUNLIGHT) <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04737187?term=2020-001976-14&draw=2&rank=1>
- Nie 2022* Nie C, Xu W, Chen B, et al. An Exploration of Trifluridine/Tipiracil Monotherapy and in Combination With Bevacizumab or Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2023;22(1):76-84. doi:10.1016/j.clcc.2022.11.005
- Nose 2020* Nose Y, Kagawa Y, Hata T, et al. Neutropenia is an indicator of outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with FTD/TPI plus bevacizumab: a retrospective study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;86(3):427-433. doi:10.1007/s00280-020-04129-6
- Pfeiffer 2019* Pfeiffer P, Yilmaz M, Moller S. et al. Bevacizumab improves efficacy of trifluridine/tipiracil (TAS-102) in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: a Danish randomized trial. *Annals of Oncology Volume 30, Supplement 4, October 2019*
- Pfeiffer 2020* Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):412-420. doi:10.1016/S1470-2045(19)30827-7
- Pfeiffer 2020a* Pfeiffer P, Winther S. Yilmaz M, Updated survival analysis of the Danish randomized study comparing trifluridine/tipiracil with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer *Annals of Oncology Volume 31, Supplement 3, 2020*
- Pfeiffer 2023* Pfeiffer P, Winther S. Möller S, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab: Final analysis from a Danish randomised study. *Annals of Oncology Volume 34, Supplement S1, 2023*

Prager 2023 Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trial protocol. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1657-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963

Prager 2023a Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer: An analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial. *Annals of Oncology* Volume 34, Supplement 1, S184, June 2023

Shibutani 2020 Shibutani M, Nagahara H, Fukuoka T, et al. Combining Bevacizumab With Trifluridine/Thymidine Phosphorylase Inhibitor Improves the Survival Outcomes Regardless of the Usage History of Bevacizumab in Front-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(7):4157-4163. doi:10.21873/anticancer.14415

Shitara 2024 Shitara K, Falcone A, Fakih MG, et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. *Oncologist*. Published online February 16, 2024. doi:10.1093/oncolo/oyae007

Tabernero 2023a Tabernero J, Prager GW, Fakih M, et al. Effect of KRASG12 mutations on overall survival in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. *Annals of Oncology* Volume 34, Supplement 2, 2023

Tabernero 2023b Tabernero J. Phase 3 Randomized SUNLIGHT Study: Trifluridine/Tipiracil + Bevacizumab for 3L Treatment of Refractory mCRC. ASCO GI 2023 Conference Coverage. <https://www.vumedi.com/video/phase-3-randomized-sunlight-study-trifluridinetipiracil-bevacizumab-for-3l-treatment-of-refractory-m/>

Tabernero 2024 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

Taieb 2024a Taieb J, Prager GW, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E. et al., Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in older and younger patients with refractory metastatic colorectal cancer: A subgroup analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial.. *JCO* 42, 111-111(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.111

Yoshida 2023 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>

Yoshino 2023 Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):993-1001. doi:10.1016/S1470-2045(12)70345-5

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2024 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/trifluridine-tipiracil-lonsurf/>

CADTH 2024 CADTH <https://www.cadth.ca/trifluridine-and-tipiracil>

CSCO 2024 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

ESMO 2023 Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003

ESMO 2024 Cervantes A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Ann Oncol*. 2024;35(2):241-243. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.129

G-BA 2024 The Federal Joint Committee (G-BA). Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej triflurydyna/tipiracyl (nowy obszar zastosowań: rak jelita grubego, po 2 wcześniejszych terapiach, skojarzenie z bevacyzumabem) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/985/#beschluesse> Data dostępu: 12.03.2024

HAS 2024 HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2723464/fr/lonsurf-trifluridine-/tipiracil-analogue-de-la-pyrimidine

NCCN 2023 National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 1.2024 — January 29, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

NICE 2024 NICE [Project information | Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments \[ID6298\] | Guidance | NICE](#)

PTOK 2020 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego 2015. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_201512_02.pdf

SIGN 2016 SIGN Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline December 2011, revised August 2016. <https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf>

SMC 2024 SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trifluridine-tipiracil-lonsurf-full-smc2654>

Pozostałe publikacje

Chida 2021 Chida K, Kotani D, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab and trifluridine/tipiracil or regorafenib monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211009143

ChPL Lonsurf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf (09.2023)
Cho 2022	Cho SK, Hay JW, Barzi A. Cost-effectiveness Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. Clin Colorectal Cancer. 2018 Dec;17(4):e751-e761
Frąckowiak 2019	Frąckowiak M, Lewandowski T i inni Podtypy molekularne raka jelita grubego jako potencjalny czynnik prognostyczny i predykcyjny przy wyborze optymalnej strategii leczenia, Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 412–417.
Giuliani 2023	Giuliani J, Mantoan B, Mangiola D, Muraro M, Napoli G, Tommasi M, Fiorica F, Mandarà M. Cost-Effectiveness of the New Combination Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab for the Third-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in Italy. Clin Colorectal Cancer. 2023 Oct 14:S1533-0028(23)00093-2.
Kagawa 2023	Kagawa Y, Shinozaki E, Okude R, Tone T, Kunitomi Y, Nakashima M. Real-world evidence of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer using an administrative claims database in Japan. ESMO Open. 2023;8(4):101614
KRN 2024	https://onkologia.org.pl/pl
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr: 61/2017 z dnia 19 października 2017 r	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/REK/RP_61_2017_Lonsurf_MKP.pdf
Sugiura 2021	Sugiura K, Hiratsuka H, Oshima G, Aiko S. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2023 Jul 31;53(8):691-697. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/SRP/U_40_430_stanowisko_102_Lonsurf_15mg_2_0_tabl_art_35.pdf
Stanowiska RP nr: 102/2017, 103/2017, 104/2017, 105/2017 z dnia 16 października 2017 r.<	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/SRP/U_40_431_stanowisko_103_Lonsurf_15mg_6_0_tabl_art_35.pdf https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/SRP/U_40_432_stanowisko_104_Lonsurf_20mg_2_0_tabl_art_35.pdf https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/SRP/U_40_433_stanowisko_105_Lonsurf_20mg_6_0_tabl_art_35.pdf
Szumilak 2023	Szumilak M, Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem refundowanych w Polsce metod leczenia, Farmacja Polska, 2022, 78(3): 159–171, https://www.ptfarm.pl/PF/przegląd-numerów/-/29535
Zwrotnik Raka 2023	https://www.zwrotnikraka.pl/

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 "Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", [redacted], Wola Zachariaszowska, 2024 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 "Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", [redacted], Wola Zachariaszowska, 2024 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 "Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", [redacted], Wola Zachariaszowska, 2024 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lonsurf stosowanego w ramach PL B4 "Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", [redacted], Wola Zachariaszowska, 2024 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Lonsurf zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.46.2024.3.KP.