



Rekomendacja nr 117/2024

z dnia 31 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, w programie lekowym „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka do poziomu, który zabezpieczy całkowite wydatki płatnika publicznego (CAP), w przedmiotowym programie dla ocenianego leku.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualnie w programie lekowym B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego finansowane jest leczenie afliberceptem (w II linii) i triflurydyną z typiracylem (w II i kolejnej linii) w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego oraz pembrolizumabem (w I linii) i niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (w II i kolejnej linii) w zakresie immunoterapii. Wniosek dotyczy rozszerzenia zastosowania triflurydyny z typiracylem również w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Wytyczne ESMO oraz NCCN we wnioskowanym wskazaniu po niepowodzeniu leczenia w poprzednich liniach zalecają zastosowanie kombinacji triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem.

W ocenie pod uwagę wzięto wyniki randomizowanych badań SUNLIGHT (III faza) oraz EudraCT 2016-005241-23(II faza), tzw. „badanie duńskie” bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej triflurydyny z typiracylem z bewacyzumabem (T/T+BEW) względem monoterapii triflurydyny z typiracylem (T/T). Ponadto uwzględniono wyniki badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

We wszystkich włączonych badaniach dla większości ocenianych punktów końcowych wykazano IS różnice na korzyść 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.

Niemniej włączone badania RWD dotyczyły populacji azjatyckiej, tym samym wnioskowanie o skuteczności T/T+BEW w populacji europejskiej jest ograniczone, z uwagi na znaczące różnice pomiędzy ww. rasami.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (SMC 2024) oraz warunkowo pozytywne (NICE 2024, CADTH 2024, HAS 2024). Warunki podawane w części rekomendacji dotyczą obniżenia ceny.

W ocenie ekonomicznej wskazano, że stosowanie leku Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem względem monoterapii lekiem Lonsurf jest droższe i skuteczniejsze.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika, tj. ok. [redacted] zarówno w I, jak i II roku refundacji w wariantach z RSS. Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649, proponowana cena zbytu netto leku: [redacted];
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632, proponowana cena zbytu netto leku: [redacted];
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625, proponowana cena zbytu netto leku: [redacted];
- Lonsurf, Trifluridinum + Tipiracilum, Tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618, proponowana cena zbytu netto leku: [redacted]

w programie lekowym B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowa: 1196.0, Trifluridyna, tipiracil. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. 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%.

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.

Według danych NFZ w 2023 r. 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) wynosiła 134 119 pacjentów, a objęta leczeniem trifluridyną i tipiracylem w PL B.4 wynosiła 1 951.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. we wnioskowanym wskazaniu obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.4: aflibercept, triflurydyna z typiracylem, pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, cetuksymab (anty-EGFR), panitumumab (anty-EGFR);
- w chemioterapii: bewacyzumab, kwas folinowy, kapecytabina, fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał triflurydynę z typiracylem w monoterapii. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lonsurf jest wskazany m.in.:

- 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;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.

Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentów w stanie ECOG 0-1¹, i u których możliwa jest ocena odpowiedzi w skali RECIST. Dodatkowo wykluczono również pacjentów z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

¹ Skala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) to narzędzie służące do oceny wydolności pacjentów onkologicznych. Umożliwia klasyfikację pacjentów na podstawie ich zdolności do wykonywania codziennych czynności i ogólnego stanu zdrowia. Skala ma pięć poziomów, gdzie 0 to pacjent w pełni aktywny, a 4 to pacjent całkowicie nieaktywny, wymagający stałej opieki.

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do analizy klinicznej włączono:

- SUNLIGHT - wielośrodkowe badanie RCT porównujące stosowanie terapii triflurydyny z typiracylem (T/T) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) względem monoterapii triflurydyny z typiracylem (T/T) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym mCRC (ang. *metastatic colorectal cancer*). Okres obserwacji to 34 miesiące (mediana okresu obserwacji T/T+BEW: 14,2 mies., a T/T: 13,6 mies.). Do badania włączono po 246 pacjentów do każdej z grup;
- EudraCT 2016-005241-23 (zwane badaniem duńskim) – randomizowane badanie II fazy, porównujące terapię T/T+BEW z T/T u dorosłych pacjentów, z potwierdzonym gruczolakorakiem jelita grubego lub nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami, stanem sprawności WHO 0 lub 1 i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 miesiące. Do badania włączono 46 pacjentów do grupy T/T+BEW oraz 47 pacjentów do grupy T/T.

Uwzględniono także 7 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *Real-World Data*), tj. Kagawa 2023, Chida 2021, Nose 2020, Fujii 2019, Kotani 2019, Nie 2022 i Shibusaki 2020.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników badania SUNLIGHT w populacji ogólnej wykazała istotne statystycznie różnice (IS) na korzyść T/T+BEW w porównaniu z T/T w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS): HR=0,61 (95%CI: 0,49; 0,77). Mediana OS w grupie T/T+BEW wyniosła 10,8 miesiąca, a w grupie T/T 7,5 miesiąca. Wynik potwierdza hipotezę *superiority*;
- przeżycia bez progresji choroby (PFS): HR=0,44 (95%CI: 0,36; 0,54). Mediana PFS w grupie T/T+BEW wyniosła 5,6 miesiąca, a w grupie T/T 2,4 miesiąca;
- obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – różnica między grupami wynosiła 4,9% (95%CI: 1,6; 8,2):
 - T/T+BEW: ORR=6,1% (95%CI: 3,5; 9,9), w tym 15 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR, ang. *partial response*);
 - T/T: ORR=1,2% (95%CI: 0,3; 3,5), w tym 2 pacjentów z PR oraz jeden z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR, ang. *complete response*).

Badanie duńskie wykazało IS przewagę terapii T/T+BEW nad terapią T/T w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS):
 - HR=0,55 (95%CI: 0,32; 0,94). Mediana OS: T/T+BEW=9,4 mies. vs T/T=6,7 mies.(Pfeiffer 2020);
 - HR=0,54 (95%CI: 0,35; 0,84). Mediana OS: T/T+BEW=9,9 mies. Vs T/T=6,0 mies.(Pfeiffer 2023);
- przeżycia bez progresji choroby (PFS):
 - HR=0,45 (95%CI: 0,29; 0,72). Mediana OS: T/T+BEW=4,6 mies. vs T/T=2,6 mies.(Pfeiffer 2020);
 - HR=0,52 (95%CI: 0,34; 0,80). Mediana OS: T/T+BEW=4,6 mies. Vs T/T=2,4 mies.(Pfeiffer 2023).

Skuteczność praktyczna

Analiza wyników badań RWD wykazała, że w każdym z włączonych badań mediana OS² i PFS³ była dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii T/T+BEW względem T/T.

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że:

badanie SUNLIGHT:

- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) raportowano u 24,8% pacjentów z grupy T/T+BEW i 31,3% pacjentów z grupy T/T;
- najczęściej raportowanymi AE ≥ 3 stopnia były:
 - neutropenia: T/T+BEW: 43,1% vs. T/T: 32,1%;
 - anemia: T/T+BEW: 6,1% vs. T/T: 11,0%;
 - zmniejszona liczba neutrofilii: T/T+BEW: 8,9% vs. T/T: 5,3%;

badanie duńskie:

- poważne zdarzenia niepożądane raportowano w obu ramionach badania u ~40% pacjentów;
- najczęściej raportowanym AE ≥ 3 stopnia była neutropenia: T/T+BEW: 67% vs. T/T: 38%;

badania RWD:

- najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych T/T oraz T/T+BEW były neutropenia oraz leukopenia.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Najcięższe działania niepożądane to:

- zgodnie z ChPL Lonsurf: hamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczne działanie na układ pokarmowy, zaburzenie czynności nerek i wątroby, białkomocz;
- zgodnie z ChPL Avastin (bewacyzumab): perforacje żołądkowo-jelitowe, przetoki, komplikacje w gojeniu ran, nadciśnienie, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, białkomocz, zakrzepica zatorowa tętnic i żył, krwotoki, neutropenia.

Ograniczenia

Zidentyfikowane badania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmowały wyłącznie populacje azjatyckie (Japonia, Chiny). Różnice między populacjami azjatyckimi a europejskimi mogą wpływać na wyniki badań RWD, tym samym możliwość przeniesienia wyników badań na populację europejską jest ograniczone.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

² w 6/7 przypadków różnice IS;

³ wszystkie różnice IS.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460 zł).

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

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (15-letnim) dla porównania kombinacji triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T + BEW) do leczenia triflurydyna/typiracyl w monoterapii (T/T).

W analizie uwzględniono koszt leków i podania bewacyzumabu, koszt realizacji programu lekowego, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej po progresji choroby i koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami CUA stosowanie T/T+BEW w miejsce T/T jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł:

– 108 519 zł/QALY bez RSS;

– [REDAKCYJNE]

Powyższe wartości znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu z uwzględnieniem RSS wynosi:

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

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdziła wnioski uzyskane w analizie podstawowej.

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

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

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku w skojarzeniu z bewacyzumabem przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty leków i ich podania oraz koszty diagnostyki w programie lekowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 1 372 pacjentów zarówno w I., jak i II. roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów zarówno w I i II roku refundacji o:

- 66,63 mln zł bez uwzględnienia RSS;
- [redacted] z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji terapii T/T wynosi [redacted] oraz 53 mln [redacted] [redacted] oraz bez RSS, bez względu na rok analizy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji. Odsetek pacjentów z RJG dyskwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem oszacowano na poziomie 8-22%. W wariancie podstawowym analizy przyjęto uśrednioną wartość - 85% pacjentów leczonych T/T kwalifikujących się do zastosowania bewacyzumabu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet, ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz, a także uwzględniając dane w zakresie aktualnie obowiązującego RSS proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do wnioskowanego wskazania (NCCN 2024, ESMO 2023, ESMO 2023 update, CSCO 2023, PTOK 2020).

Wytyczne ESMO oraz NCCN po niepowodzeniu leczenia w poprzednich liniach zalecają zastosowanie kombinacji triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, 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.

Zgodnie z zaleceniami PTOK, ESMO i NCCN pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną powinni być kwalifikowani do immunoterapii.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną (SMC 2024) oraz trzy warunkowo pozytywne (NICE 2024, CADTH 2024, HAS 2024) rekomendacje refundacyjne.

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 dokumencie 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).

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2024 r., w której wskazano na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania T/T + BEW we wnioskowanym wskazaniu.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Lonsurf (Trifluridinum + Tipiracilum) w opakowaniu:

- 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 13 krajach jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, a w 4 do wskazania mGC. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane jedynie na Łotwie;
- 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 19 krajach jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, a w 6 do wskazania mGC. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane jedynie w Bułgarii i na Łotwie;
- 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 14 krajach jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, w 4 do wskazania mGC. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane jedynie na Łotwie;
- 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 22 krajach jest ograniczone do wskazań mCRC i mGC, w 4 do wskazania mGC. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane w Bułgarii, na Węgrzech i Łotwie.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1382.2024.20.DWI, PLR.4500.1383.2024.16.DWI, PLR.4500.1384.2024.18.DWI, PLR.4500.1385.2024.21.DWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2024 z dnia 28 września 2024 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2024 z dnia 16 września 2024 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”;
2. Raport nr: OT.423.1.46.2024. Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 października 2024 r.