

## Rekomendacja nr 67/2016

z dnia 24 października 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Akynzeo,  
netupitant+palonosetron, kaps. twarde, 300+0,5 mg, 1 szt, we  
wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających  
profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią  
przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym  
zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup> .**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Akynzeo, netupitant+ palonosetron, kaps. twarde, 300+0,5 mg, 1 szt. we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>, dostępnego w aptece na receptę.

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Akynzeo, netupitant+ palonosetron, kaps. twarde, 300+0,5 mg, 1 szt. we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>, stosowanego w ramach chemioterapii.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Akynzeo we wnioskowanym wskazaniu w ramach jednej z wnioskowanych kategorii dostępności, tj. w ramach katalogu chemioterapii.

W opinii Prezesa Agencji brak jest uzasadnienia, które wskazywałoby na konieczność wprowadzenia leku Akynzeo do refundacji aptecznej, w szczególności z uwagi na fakt, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek musi być podany pacjentowi na około godzinę przed podaniem chemioterapii i z jednoczesną redukcją dawki deksametazonu, gdyż stosowanie tych substancji łącznie istotnie zwiększa ekspozycję na deksametazon w sposób zależny od czasu i dawki. Aby właściwie spełnić wyżej wymienione warunki oraz zachować skuteczność i bezpieczeństwo terapii, przyjęcie poszczególnych leków powinno być ze sobą powiązane.

Analiza kliniczna wskazuje na różnice istotne statystycznie przemawiające na korzyść wnioskowanej technologii względem komparatora, m.in. w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów. Należy jednak podkreślić, że wyniki te pochodzą z porównania pośredniego, którego wyniki są obarczone niepewnością, co wynika z charakteru tej metody. W zakresie analizy bezpieczeństwa wnioskowana technologia jest porównywalna do aktualnie dostępnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano efektywność kosztową produktu leczniczego Akynzeo przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy na budżet wskazują na możliwe zwiększenie się wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w wariancie z RSS (). Należy przy tym mieć na uwadze, że oszacowania przedstawione w ramach analizy mogą nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji płatnika publicznego m.in. ze względu na sposób oszacowania populacji przyjmującej lek (na podstawie liczby zgonów na choroby nowotworowe) oraz brak jednolitego postępowania w praktyce klinicznej w przypadku nudności i wymiotów związanych z chemioterapią.

Należy także podkreślić, że wnioskowana technologia medyczna jest wymieniana w zagranicznych rekomendacjach klinicznych i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów w takcie leczenia chemioterapeutycznego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Akynzeo, netupitant+ palonosetron, kaps. twarde, 300+0,5 mg, 1 szt, kod EAN: 5909991246563, cena zbytu netto: [redacted], we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej i poziom odpłatności:

- ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę
- bezpłatny, lek stosowany w ramach chemioterapii

W ramach wniosku zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania podczas gdy wymioty są definiowane jako gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Nudności i wymioty to częste oraz istotne objawy niepożądane leczenia przeciwnowotworowego, a zwłaszcza chemioterapii i radioterapii.

Wymieniane są następujące przyczyny wystąpienia nudności i wymiotów: leki i toksyny (w tym cystostatyki i niektóre leki immunosupresyjne), choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby przewodu pokarmowego i otrzewnej, choroby gruczołów wewnątrzwydzielniczych i przemiany materii, choroby układu moczowego, ciąża i inne.

Intensywne wymioty mogą prowadzić do licznych powikłań w tym do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej, kwasowicy metabolicznej, zachłyśnięcia i zachłystowego zapalenia płuc, pęknięcia ściany przetyku, linijnego pęknięcia błony śluzowej w rejonie połączenia żołądkowo-przetykowego oraz niedożywienia.

Nudności i wymioty związane ze stosowaniem chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% pacjentów. Leki o wysokim potencjale emetogennym jak cisplatyna  $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ , cyklofosfamid  $>1500\text{mg}/\text{m}^2$ , dakarbazyna i karmustyna  $>250\text{mg}/\text{m}^2$ , chlormetyna (mechloretoamina) i streptozocyna wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, najczęściej rekomenduje się podanie w pierwszym dniu stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym terapię trójlekową złożoną z: antagonisty receptora serotoninowego (5-HT<sub>3</sub> RA), antagonisty receptora neurokininowego substancji P (NK-1 RA) oraz kortykosteroidu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 68), w Polsce we wskazaniu: „wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce  $>70\text{ mg}/\text{m}^2$  – profilaktyka” lub „nowotwory złośliwe” lub „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” są:

- aprepitantum
- ondansetronum
- dexamethasonum

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Akynzeo jest produktem złożonym zawierającym netupitant i palonosetron (NEPA). Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P, zaś palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub> o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż pierwsze z wymienionych wskazań rejestracyjnych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności NEPA w skojarzeniu z deksametazonem (DEX) przeprowadzono w porównaniu z:

- aprepitantem i ondansetronem (APR+OND) w ramach porównania bezpośredniego (NEPA+DEX vs. APR+OND+DEX);

- ondansetronem w ramach porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną APR+OND+DEX (NEPA+DEX vs. OND+DEX).

Do analizy włączono:

- w ramach porównania bezpośredniego 1 badanie RCT (badanie kliniczne z randomizacją, ang. randomized clinical trial) bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Akynzeo w skojarzeniu z deksametazonem względem APR+OND+DEX (Hesketh 2014). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 694 osób, zaś okres obserwacji wynosił 5 dni (120h). Badanie zostało ocenione na 4/5 punktów w skali Jadada.
- w ramach porównania pośredniego 6 badań RCT (Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009 i Schmoll 2006). Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 166-569 osób, zaś okres obserwacji wynosił 5-29 dni. Badania zostały ocenione na 4-5/5 punktów w skali Jadada.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie NEPA+DEX vs. APR+OND+DEX

W badaniu Hesketh 2014 nie raportowano różnic istotnych statystycznie dla porównania NEPA+DEX vs. APR+OND+DEX w zakresie punktów końcowych obejmujących:

- Całkowitą odpowiedź na leczenie,
- Całkowitą kontrolą nudności i wymiotów (dla okresów obserwacji 25-120h i 0-120h),
- Brak wymiotów,
- Kontrolę nudności,
- Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

Jedynie dla punktu końcowego całkowita kontrola nudności i wymiotów w okresie obserwacji 0-24h otrzymano istotną statystycznie ponad 3-krotną przewagę NEPA+DEX nad APR+OND+DEX (OR-iloraz szans ang. odds ratio)=3,82 [95%CI:1,22;11,93]; NNT (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego ang. number needed to treat) =14 [8;64]). Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię NEPA+DEX uzyskał całkowitą kontrolę nudności i wymiotów niż w grupie, która stosowała terapię APR+OND+DEX (97% vs 90%).

#### Porównanie pośrednie NEPA+DEX vs. OND+DEX

W ramach porównania pośredniego zanotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej obejmujące:

- większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie
  - ponad 7-krotnie w fazie ostrej (0-24h) (OR=7,65 [95%CI: 1,53;38,10]) oraz
  - ponad 2-krotnie w fazie późnej (25-120h) (OR=2,62 [95%CI: 1,17;5,87]);
- większą szansę uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów
  - ponad 7-krotnie w fazie ostrej (0-24h) (OR=7,64 [95%CI: 2,37;24,65]) oraz
  - ponad 2-krotnie w fazie późnej (25-120h) (OR=2,46 [95%CI: 1,24;4,87]);
- większą szansę uzyskania braku wymiotów
  - ponad 8-krotnie w fazie ostrej (0-24h) (OR=8,34 [95%CI: 1,67;41,70])
  - ponad 3-krotnie większą szansę uzyskania braku wymiotów w fazie późnej (25-120h) (OR=3,57 [95%CI: 1,52;8,40]);

- ponad 6-krotnie większą szansę uzyskania kontroli nudności w fazie ostrej (0-24h) (OR=6,12 [95%CI:1,22;30,58]).

W zakresie kontroli nudności w fazie późnej i konieczności zastosowania leczenia ratunkowego nie zanotowano różnic istotnych statystycznie.

#### *Skuteczność praktyczna*

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań opisujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie NEPA+DEX vs. APR+OND+DEX

W zakresie porównania bezpośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla analizowanych punktów końcowych, takich jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- utrata z badania
- zgony..

W przypadku terapii NEPA+DEX zaobserwowano rzadsze występowanie następujących parametrów: zdarzenia niepożądane ogółem (50% vs 53%) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (15% vs 19%), w porównaniu do terapii APR+OND+DEX.

##### Porównanie pośrednie NEPA+DEX vs. OND+DEX

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla punktów końcowych, takich jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,
- utrata z badania.

Ponadto zaobserwowano rzadsze występowanie powyższych punktów końcowych dla pacjentów z grupy przyjmującej NEPA+DEX niż u pacjentów z grupy OND+DEX - odpowiednio dla zdarzeń niepożądanych ogółem 50% vs 71%, a zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 15% vs 18%. W grupie pacjentów przyjmujących terapię NEPA+DEX nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (0% vs 13%) oraz utraty z badania (0% vs 15%) w porównaniu do grupy kontrolnej OND+DEX.

##### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego Akynzeo podaje, że do działań niepożądanych występujących często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należały: ból głowy, zaparcia oraz zmęczenie.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi dostępnymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które ze względu na swoją specyfikę obarczone jest niepewnością wnioskowania. Ponadto włączone do analizy w ramach porównania bezpośredniego badanie Hesketh 2014 zostało zaprojektowane w celu porównania NEPA + DEX vs PALO (palonosetron) + DEX. Ramię APR + OND + DEX było ujęte w badaniu jako dodatkowe, niemniej pacjenci włączeni do tego ramienia przeszli pełny proces kwalifikacji do badania oraz zostali poddani randomizacji.
- Do badań Hesketh 2003 oraz Poli-Bigelli 2003 włączono pacjentów, którzy wcześniej byli poddani chemioterapii. Odsetki te stanowiły dla ramion APR+OND+DEX i OND+DEX w badaniu Hesketh 2003 odpowiednio 15% i 14%, a dla badania Poli-Bigelli 2003 7% i 10%.
- Ondansetron w większości badań stosowany był w pojedynczej, dożylniej dawce podawanej przed chemioterapią. W badaniu *Schmoll 2006* kontynuowano podawanie ondansetronu przez kolejne 3 dni w dawce doustnej, co może wpływać na wyniki analizy klinicznej. Ponadto należy zaznaczyć, że dawka jednorazowa ondansetronu ujęta we wszystkich ramionach badań włączonych do analizy obejmowała 32 mg i.v. Obecnie ta dawka jest wycofana, a zalecenia obejmują stosowanie dawek 8 mg–16 mg i.v. Zatem przedstawione wyniki (zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa) mogą nie odpowiadać efektom uzyskiwanym w rzeczywistej praktyce klinicznej przy stosowaniu terapii ondansetronem i tym samym wpływać na wyniki oceny relatywnej efektywności schematu NEPA + DEX
- Dawka deksametazonu u pacjentów przyjmujących aprepitant w badaniach *Chawla 2003* i *De Wit 2003* nie została zmniejszona (stosowana dawka deksametazonu pierwszego dnia 20mg, kolejne dni 8mg). W innych analizowanych badaniach dawka deksametazonu była zmniejszana w ramionach z NEPA lub APR o około 50% ze względu na interakcje lekowe (przyjmowanie NETU lub APR zwiększa stężenie kortykosteroidów w osoczu krwi), co może mieć wpływ na wynik terapii.
- Wykazano drobne różnice w zakresie definicji punktów końcowych stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Definicja „całkowitej kontroli nudności i wymiotów”, różni się w poszczególnych badaniach określeniem nasilenia „nudności”. W badaniu *Hesketh 2014* dopuszczalne są „łagodne nudności”, w badaniach *Chawla 2003*, *Hesketh 2003* i *Poli-Bigelli 2003* „nasilenie nudności <5mm w skali VAS”, w badaniu *Roila 2009* „nasilenie nudności <25mm w skali VAS”, w badaniach *De Wit 2003* i *Schmoll 2006* brak danych odnośnie powyższej definicji. Zidentyfikowane zróżnicowanie definicji utrudnia porównanie wyników i wnioskowanie w tym zakresie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

- 

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej NEPA przeprowadzono względem APR+OND oraz OND. Porównanie przeprowadzono przy użyciu analizy kosztów-użyteczności (CUA) w 5 dniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA w ramach chemioterapii, w miejsce APR+OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł:

- W wariantcie bez RSS: 170 tys. PLN/QALY z perspektywy NFZ i 167 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej.
- W wariantcie z RSS: [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

Podobnie dla porównania NEPA vs. OND terapia Akynzeo jest droższa i skuteczniejsza. Oszacowany ICUR wyniósł:

- W wariantcie bez RSS 105 tys. PLN/QALY z perspektywy NFZ i 104 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej.
- W wariantcie z RSS; wyniósł [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

W zakresie refundacji aptecznej oszacowania wnioskodawcy wskazują, że stosowanie NEPA w miejsce APR+OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł:

- W wariantcie bez RSS: 177 tys. PLN/QALY z perspektywy NFZ i 174 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej.
- W wariantcie z RSS [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

Podobnie dla porównania NEPA vs. OND w ramach refundacji aptecznej terapia Akynzeo jest droższa i skuteczniejsza. Oszacowany ICUR wyniósł:

- W wariantcie bez RSS: 116 tys. PLN/QALY z perspektywy NFZ i 117 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej.
- W wariantcie z RSS: [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy

wspólnej.

Wnioskodawca oszacował wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości, w zależności od komparatora i przyjętej perspektywy, wynoszą od 247,75 do 290,33 zł bez RSS i od [REDACTED]

Przeprowadzona deterministyczna oraz probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników analizy.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Założenia dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zostały oparte na wynikach analizy klinicznej, która charakteryzowała się ograniczeniami wynikającymi m.in. z przeprowadzonego porównania pośredniego oraz uwzględnienia w badaniach wycofanej obecnie dawki OND.
- Odsetek pacjentów przyjmujących ondansetron w formie doustnej i dożylniej oraz wielkość dawki w dniu podania chemioterapii oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonej ankiety.
- Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oszacowano w oparciu o badanie przeprowadzone w populacji kobiet z rakiem jajowodu lub otrzewnej. Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów obojga płci z dowolnym typem nowotworu.

#### **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 2016 r., poz. 1536 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.*

Analiza kliniczna zawierała randomizowane badania kliniczne, w których wykazano wyższość wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

#### **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.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie preparat Akynzeo po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 22 850 i 23 034 osób w I i II refundacji.

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost kosztów po stronie płatnika w przypadku objęcia refundacją produktu Akynzeo wynoszący w kolejnych latach 1,36 mln zł i 2,74 mln zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] z RSS (perspektywa NFZ).

Z perspektywy wspólnej wzrost wydatków płatnika publicznego związany z refundacją produktu Akynzeo w kolejnych latach refundacji wyniesie: 1,33 mln PLN i 2,67 mln PLN w wariantach bez RSS oraz [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] z RSS.



#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Liczebność populacji docelowej oszacowano przyjmując założenie, iż liczba pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim i wysokim potencjale emetogennym jest równa liczbie zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową w Polsce. W rzeczywistości, nie każdy pacjent umierający z powodu nowotworu przyjmuje chemioterapię. Z drugiej strony pacjenci przyjmujący chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym nie muszą być w ostatnim stadium nowotworu. Oszacowanie liczebności populacji docelowej ma więc charakter przybliżony i może być obciążone błędem.
- Prognozowaną sprzedaż leków w lecznictwie otwartym oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od lipca 2012 w przypadku lecznictwa zamkniętego i od kwietnia 2007 roku dla lecznictwa otwartego do stycznia 2016 roku w obu przypadkach. Założono, przy tym podobne zachowanie się rynku leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu na przestrzeni kolejnych lat. Należy zaznaczyć, że dane te mogą odbiegać od przyszłej sytuacji rynkowej.
- Schematy postępowania w Polsce w celu profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową oraz leczenia ratunkowego nie są jednoznacznie określone. Przyjęta w niniejszej analizie ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o zalecenia Polskiej Unii Onkologii oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów. W ramach analizy wrażliwości testowano różne warianty postępowania z pacjentem.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Analiza racjonalizacyjna zakłada jest obniżenie urzędowej ceny zbytu leków w grupie limitowej 1035.0 - Rytuksymab spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej leku oryginalnego.

Analiza racjonalizacyjna wykazała, iż łączna kwota oszczędności wyniesie ok. 63,4 mln zł rocznie.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania u dorosłych pacjentów w przypadku profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z przyjmowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym (MASCC/ESMO Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology 2016, NCCN-National Comprehensive Cancer Network 2016, ASCO-American Society of Clinical Oncology 2015, OSCCD -The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs 2015, NHS- National Health Service 2015, PTOK-Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, CCO-Cancer Care Ontario 2013, KCE-The Belgian Health Care Knowledge Centre 2012).

Opisane wytyczne kliniczne rekomendują podanie w pierwszym dniu stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym terapię trójlekową złożoną z: antagonisty receptora serotoninowego (5-HT<sub>3</sub> RA), antagonisty receptora neurokininowego substancji P (NK-1 RA) oraz kortykosteroidu. Wytyczne MASCC/ESMO 2016, NCCN 2016 i ASCO 2015 wskazują konkretnie możliwość zastosowania NEPA (netupitantu w połączeniu z palonosetronem).

Ponadto wytyczne NHS 2014 zakładają możliwość stosowania każdej z powyższych grup leków oddzielnie, a w przypadku profilaktyki wymiotów i nudności typu późnego podanie antagonisty receptora dopaminowego. Wytyczne NCCN 2016 zakładają jako dodatkową alternatywę możliwość podania olanzepiny z palonosetronem i deksametazonem.

W kolejnych dniach po otrzymaniu chemioterapii odnaleziono wytyczne rekomendują stosowanie kortykosteroidu (deksametazonu) i aprepitantu (jeśli w pierwszym dniu podany został aprepitant). Wytyczne MASCC/ESMO 2016 wskazują ponadto na możliwość stosowania samego deksametazonu lub skojarzenia go z metoklopramidem. Z kolei wytyczne NHS 2014 zalecają również podawanie antagonisty receptora dopaminowego.

Spośród antagonistów receptora serotoninowego wytyczne wymieniają: dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron oraz ramosetron; antagonistów receptora neurokininowego: aprepitant, fosaprepitant, netupitant oraz rolapitant; wymieniane kortykosteroidy to deksametazon i metyloprednizolon.

Odnaleziono także 3 rekomendacje refundacyjne (SMC - Scottish Medicines Consortium 2015, All Wales Medicines Strategy Group, , Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015). Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W rekomendacjach wraca się głównie uwagę na skuteczność stosowania netupitantu/palonosetronu z deksametazonem w profilaktyce silnie emetogennej chemioterapii z cisplatyną.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Akynzeo jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski. W każdym przypadku poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.08.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1248.2016.2.BR; PLR.4600.1248.2016.3.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Akynzeo, netupitant+palonosetron, kaps. twarde, 300+0,5 mg, 1 szt, kod EAN: 5909991246563 we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup> sosowanego w ramach chemioterapii; Akynzeo, netupitant+palonosetron, kaps. twarde, 300+0,5 mg, 1 szt, kod EAN: 5909991246563 we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>, dostępnego w aptece na receptę; 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2016 z dnia 24 października 2016 roku w sprawie oceny leku Akynzeo (netupitant + palonosetron) kod EAN: 5909991246563, we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>; 115/2016 z dnia 24 października 2016 roku w sprawie oceny leku Akynzeo (netupitant + palonosetron) kod EAN: 5909991246563, we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2016 z dnia 24 października 2016 roku w sprawie oceny leku Akynzeo (netupitant + palonosetron) kod EAN: 5909991246563, we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2016 z dnia 24 października 2016 roku w sprawie oceny leku Akynzeo (netupitant + palonosetron) kod EAN: 5909991246563, we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>
3. Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.18.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Akynzeo (netupitant + palonosetron) we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>”. Data ukończenia: 13 października 2016 r.