



Rekomendacja nr 17/2017

z dnia 17 marca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dexamethasone
Phosphate SF (dexamethasoni phosphas), we wskazaniu:
„Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia
ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów
z nowotworem złośliwym”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF (dexamethasoni phosphas), we wskazaniu: „Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, dotyczących porównania skuteczności deksametazonu (DEX) podawanego dożylnie względem DEX podawanego doustnie, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy omawianymi technologiami zarówno w zakresie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jak i jakości życia. Obie interwencje cechują się też zbliżonym profilem bezpieczeństwa – jedynie dla występowania trądziku odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść interwencji ocenianej.

Wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych sugerują, że stosowanie postaci dożylnej w miejsce doustnej jest droższe zarówno w ramach refundacji aptecznej jak i w sytuacji gdy wnioskowany lek byłby stosowany w ramach chemioterapii.

Dodatkowo, wyniki analizy wpływu na budżet sugerują, że wnioskowany lek spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika oraz wspólnej. Zmniejszenie wydatków z perspektywy pacjenta wynika natomiast ze zmiany odpłatności (deksametazon w postaci doustnej jest



dostępny za odpłatnością ryczałtową natomiast wnioskowany miałby być dostępny bezpłatnie).

Należy mieć jednak na uwadze, że deksametazon w formie dożylniej może być aktualnie finansowany ze środków publicznych i stosowany w praktyce klinicznej. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych obecnie u ok. 70-80% pacjentów podawany jest deksametazon w postaci dożylniej w ramach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. Dlatego też negatywne rozpatrzenie omawianego wniosku nie zamknie dostępu pacjentom do deksametazonu w postaci dożylniej.

Wnioskowanymi kategoriami dostępności są: lek stosowany w ramach chemioterapii, lek dostępny w aptece na receptę. O ile forma dostępności w ramach katalogu chemioterapii wydaje się logiczna, tak dostępność wnioskowanego leku w ramach wykazu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” już nie. Taka forma może prowadzić do podwójnego rozliczania kosztu deksametazonu (zarówno na receptę jak i w ramach w ramach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii). Oprócz tego dostępność deksametazonu, wnioskowanego w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym, w aptece na receptę może skutkować szerszym od wnioskowanego stosowaniem leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampułek po 1 ml, kod EAN: 59074644207006.

Zaproponowano dwie kategorie dostępności refundacyjnej:

- lek stosowany w ramach chemioterapii;
- lek dostępny w aptece na receptę;

z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Reakcje nadwrażliwości polekowej (HSR, ang. *hypersensitivity reaction*) definiuje się jako niepożądaną reakcję polekową, która jest trudna do przewidzenia i występuje tylko u podatnych na nią chorych. Może mieć charakter alergii lub nadwrażliwości niealergiczej — określanej także mianem pseudoalergii lub idiosynkrazji. Zwykle manifestuje się zmianami skórnymi, takimi jak osutki plamisto-grudkowe, rumienie, pokrzywki, ale może powodować szerokie spektrum objawów układowych i narządowych, do zgonu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego włącznie.

W przypadku paklitakselu reakcje nadwrażliwości często pojawiają się już podczas pierwszej lub drugiej ekspozycji na lek w ciągu kilkudziesięciu sekund lub kilku minut od początku wlewu. Wskazuje to na brak konieczności wcześniejszej swoistej odpowiedzi układu immunologicznego. Jako możliwe przyczyny reakcji nadwrażliwości wymienia się bezpośrednią degranulację mastocytów przez składniki leku oraz aktywację układu dopełniacza, jednak dotychczas nie poznano dokładnych mechanizmów. Obserwowane objawy nadwrażliwości na paklitaksel obejmują rumień, uczucie gorąca, świąd, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej i duszności z zaburzeniami saturacji, zaburzenia hemodynamiczne (hypo- i hipertensję), stany przedomdleniowe, bóle kostno-mięśniowe, niecharakterystyczne objawy żołądkowo-jelitowe.

Brak jest danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem paklitakselu. Dlatego też w celu oszacowania populacji docelowej przedstawiono zapadalność na nowotwory złośliwe, w przypadku, których możliwe jest stosowanie paklitakselu. W 2014 roku Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) otrzymał informacje dotyczące 79 229 nowych zachorowań w przypadku mężczyzn i 79 979 u kobiet. standaryzowany współczynnik zachorowalności ogółem w 2014 roku wyniósł 232 / 10 000. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministerstwa Zdrowia paklitaksel jest finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii nowotworów w 220 jednostkach chorobowych (lek mający szerokie zastosowanie).

Alternatywna technologia medyczna

Rekomendacje kliniczne sugerują rutynową premedykację kortykosteroidami, w tym deksametazon (DEX) w formie doustnej (p.o. – łac. *per oss*) oraz dożylną (i.v. – ang. *intravenous*) przed podaniem paklitakselu, co jest zgodne z zapisami ChPL dla leków zawierających paklitaksel (PAK).

Aktualnie w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu stosowany jest zarówno DEX i.v., jak i DEX p.o.. Jednakże zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia refundowana jest jedynie postać doustna. Postać dożylna jest stosowana, ale rozliczana w ramach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. Jednakże w związku z tym, że jest to ta sama technologia, nie stanowi on komparatora w ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej. Natomiast w związku z tym, że deksametazon i.v. stanowi aktualną praktykę w Polsce zostanie uwzględniony w analizie wpływu na budżet oraz w analizie wrażliwości (analiza ekonomiczna). W pozostałych analizach za technologie alternatywną należy uznać deksametazon w postaci doustnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dexamethasone SF posiada dwa zarejestrowane wskazania:

- leczenie ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny);
- w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.

Natomiast wnioskowane wskazanie to: premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.

Ważnym aspektem wnioskowanej technologii jest droga podania, która w tym przypadku jest dożylna. Gdyż forma doustna DEX jest obecnie finansowana w tym wskazaniu.

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.

Analizę kliniczną wnioskodawca oparł o 2 randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized controlled trial*) przeprowadzone w populacji kobiet z nowotworami ginekologicznymi:

- Yanaranop 2016 – okres obserwacji w badaniu wynosił 28 dni (+/- 3), włączono do niego 281 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 z 5 możliwych punktów w skali Jadada;
- Rosenberg 2002 – okres obserwacji w badaniu wynosił 27 miesięcy, włączono do niego 208 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 z 5 możliwych punktów w skali Jadada (utrata punktów nastąpiła ze względu na brak zaślepienia).

W ramach oceny skuteczności praktycznej wnioskodawca zidentyfikował 4 badania obserwacyjne analizujące skuteczność praktyczną deksametazonu podawanego w dawce 20 mg w postaci dożylniej przed wlewem paklitakselu:

- 1 badanie z grupą kontrolną Kwon 2002 - retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o.
- 3 badania bez grupy kontrolnej:
 - Kosmas 2006 – prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej w populacji 100 pacjentów z nowotworami złośliwymi następujących narządów: płuc (58%), głowy i szyi (16%), jajnika (14%) oraz piersi (12%), którzy spełnili kryteria klasyfikacji leczenia chemioterapią opartą na PAK;
 - Markman 1999 – retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, wśród 200 pacjentek z nowotworami ginekologicznymi (dane zbierane w okresie 01.1997-12.1998), które stosowały premedykację składającą się z antagonistów H1 i H2 oraz DEX i.v. podawanych 30 minut przed PAK;
 - Micha 1998 – retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, do którego włączono pacjentów, którzy zostali poddani chemioterapii opartej na PAK. Włączono 183 chorych (głównie z nowotorem jajnika).

Skuteczność na podstawie RCT

Wyniki badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy omawianymi technologiami zarówno w zakresie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jak i jakości życia.

Skuteczność na podstawie pozostałych publikacji

W badaniu Kwon 2002 ciężkie reakcje nadwrażliwości polekowej (HSR – ang. *hypersensitivity reactions*) w grupie DEX i.v. odnotowano u 8 pacjentek, a łagodne HSR wystąpiły u 11 pacjentek. Natomiast w przypadku podania doustnego odnotowano wystąpienie ciężkiego HSR u 1 pacjentki, a łagodnego u 7 pacjentek.

Autorzy publikacji wskazują, że przyczyną częstszego występowania w badaniu reakcji nadwrażliwości na PAK w grupie DEX i.v. może mieć wpływ zbyt krótki czas przebywania kortykosteroidu w ustroju przed podaniem PAK. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości badań RCT w celu wykrycia różnic w skuteczności pomiędzy podaniem doustnym a dożylnym DEX w premedykacji przed PAK.

W badaniu Kosmas 2006 u 3 pacjentów wystąpił ogólny rumień i obrzęk twarzy, 2 pacjentów doświadczyło pokrzywki i duszności, a 2 badanych cierpiało na duszność i obrzęk twarzy. Wszystkie HSR

miały charakter łagodny lub nie wymagający dodatkowego leczenia. Nie wykazano korelacji pomiędzy występowaniem skutków ubocznych a płcią, wiekiem, rodzajem choroby, schematem dawkowania czy częstotliwością cykli terapii.

W badaniu Markman 1999 u 9% pacjentów wystąpiły reakcje nadwrażliwości na PAK. W przypadku pacjentów, którzy doświadczyli jakichkolwiek HSR po infuzji PAK natychmiast po zauważeniu anomalii przerywano podawanie PAK i stosowano powtórzną dawkę difenylodraminy wraz z hydrokortyzonem w podaniu dożylnym. Ze względu na bardzo szybkie reakcje pielęgniarek na obserwowane HSR częstość występowania poważnych zdarzeń (np. rozwój niedociśnienia, utrata przytomności, trudności z oddychaniem) była bardzo niska (mniej niż 1% pacjentów). Wszyscy pacjenci analizowani w tym badaniu, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na paklitaksel kontynuowali chemioterapię.

W badaniu Micha 1998 HSR wystąpiły u 4 pacjentek. 2 z tych pacjentek zostały ponownie włączone do leczenia paklitakselem, 2 pozostałe wykluczono z terapii paklitakselem.

W ramach wyszukiwań własnych Agencja odnalazła jeden przegląd systematyczny – Chen 2016, nie uwzględniony w analizie wnioskodawcy, zawierający metaanalizę badań klinicznych i obserwacyjnych porównujących wpływ doustnej i dożylnej drogi podania DEX na zapobieganie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Do metaanalizy włączono 6 publikacji, w tym 5 badań retrospektywnych oraz 1 randomizowaną próbę kliniczną. Badania uwzględniały łącznie 1347 pacjentów, z czego 94 (14,2%) w grupie i.v. oraz 76 (11,09%) w grupie p.o. doświadczyło reakcji nadwrażliwości. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla reakcji nadwrażliwości ogółem – zarówno w populacji ogólnej jak w podgrupach: tylko badania retrospektywne, badania niepochodzące z Chin;

Natomiast metaanaliza wykazała, że stosowanie DEX p.o. w porównaniu z DEX i.v. wiąże się z niższą szansą wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości:

- w populacji ogólnej o 47% – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 0,53 (95% CI: 0,28; 0,99);
- dla badań retrospektywnych o 55% – OR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,92);
- dla badań niepochozących z Chin o 64% – OR=0,36.

Bezpieczeństwo na podstawie RCT

Bezpieczeństwo premedykacji przed podaniem paklitakselu dla DEX i.v. w porównaniu z DEX p.o. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości oceniono w 1 badaniu RCT: Yanaranop 2016.

W badaniu Yanaranop 2016 jako najczęstsze zdarzenia niepożądane stosowania DEX w obu postaciach raportowano:

- bezsenność (DEX i.v.: n=69/140; 49,3% vs DEX p.o.: n=79/141, 56%) i
- zmiany nastroju (DEX i.v.: n=52/140; 37,1% vs DEX p.o.: n= 58/141, 41,1%).

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść interwencji ocenianej (DEX i.v.) uzyskano jedynie w przypadku trądziku, gdzie stosowanie DEX i.v. wiązało się z niższym o 80% ryzykiem jego wystąpienia (ryzyko względne wynosiło 0,2 (95% CI: 0,06; 0,68)).

Zgodnie z ChPL Dexamethasone phosphate SF do najczęściej występujących działań niepożądanych należy:

- maskowanie zakażeń, wystąpienie lub pogorszenie zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi, pobudzenie strongyloidozy;

- umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia;
- reakcje nadwrażliwości (np. wysypka polekowa), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak zaburzenia rytmu serca (arytmie), skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego;
- zahamowanie czynności nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i nadmiar płynów ustrojowych);
- zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększenie wydalania potasu (należy zwrócić uwagę na ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, zwiększenie apetytu;
- depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, omamy, zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze;
- rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów ukrytej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami;
- zaćma (szczególnie zaćma tylna podtorebkowa), jaskra, pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, pogorszenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powieki, rozszerzenie źrenicy (mydriaza), obrzęk spojówek, jatrogena perforacja twardówki, w rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz;
- nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych;
- wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, dolegliwości w nadbrzuszu;
- rozstępy, zanik, teleangiektazja, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego (wokół ust), zmiany pigmentacji skóry;
- miopatia, zanik i osłabienie mięśni, osteoporoza (zależne od dawki, możliwe także podczas krótkotrwałego stosowania), jałowe martwice kości, zaburzenia w obrębie ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, tłuszczakowatość nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci;
- zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące pojawieniem się nieregularnych krwawień miesięczkowych, w tym brakiem krwawień miesięczkowych, hirsutyzmem, impotencją);
- opóźnienie gojenia się ran. mogą wystąpić miejscowe podrażnienie oraz objawy nietolerancji (uczucie gorąca, długotrwały ból);
- nie można wykluczyć wystąpienia zaniku skóry i tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia, jeśli kortykosteroidy nie są wstrzyknięte dokładnie do jamy stawu.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- profil bezpieczeństwa w badaniu Rosenberg 2002 odnosił się tylko do przedstawienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Analiza bezpieczeństwa została wyłącznie przedstawiona dla paklitakselu, gdzie jego ocena była głównym celem badania;
- ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy tylko w badaniu Yanaranop 2016, które cechował bardzo krótki okres obserwacji (1 cykl paklitakselu – 28 dni);

- badania odnoszą się jedynie do populacji dorosłych kobiet z nowotworami ginekologicznymi (głównie rak jajnika). Tym samym populacja uwzględniona w badaniach jest dużo węższa niż populacja wnioskowana;
- wszystkie pacjentki w badaniu Yanaranop 2016 były w dobrym stanie ogólnym i otrzymywały ograniczone dawki i szybkość wlewu PAK. Autorzy badania wskazują na konieczność przeprowadzenia badań u pacjentek, które przyjmują różne schematy chemioterapii PAK;
- badanie Yanaranop 2016 zostało przeprowadzone z krótkim okresem obserwacji – 1 cykl podania paklitakselu, co może ograniczyć wiarygodność wnioskowania na jego podstawie;
- w badaniu Rosenberg 2002, które było przeprowadzone głównie w celu oceny skuteczności dwóch schematów podawania paklitakselu: PAK w dawce 67 mg/m² podanie co 1 tyg. vs. PAK w dawce 200 mg/m² podanie co 3 tyg., nie zostało określone ilu pacjentów w poszczególnych grupach DEX przyjmowało PAK co 1 lub 3 tyg. i jaki mogło mieć to wpływ na otrzymane wyniki;
- uwzględnione badania miały inne cele badawcze - badanie Rosenberg 2002 było przeprowadzone głównie w celu oceny skuteczności dwóch schematów podawania paklitakselu, natomiast badanie Yanaranop 2016 było nastawione na porównanie DEX i.v. vs DEX p.o.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*).

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 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

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

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 28-dniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty deksametazonu i.v. oraz deksametazonu p.o.;
- koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu;
- koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości;

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Jednakże, spośród powyżej zidentyfikowanych kategorii kosztów, przyjmując założenie o równorzędności klinicznej, jedynie koszt deksametazonu stanowi koszt różniący dla porównywanych technologii.

DEX i.v. dostępny w aptece na receptę

Jedynym kosztem różniącym porównywane interwencje jest koszt deksametazonu. Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest tańsze z perspektywy NFZ o [] PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o [] PLN.

DEX i.v. dostępny w ramach katalogu chemioterapii

Jedynym kosztem różniącym porównywane interwencje jest koszt deksametazonu. Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest tańsze z perspektywy NFZ o [] PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o [] PLN.

Na podstawie analizy wrażliwości, przedstawionej przez wnioskodawcę, można zauważyć, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest przyjęta wartość *compliance* (co ma bezpośredni wpływ na zużycie DEX p.o., a zatem na koszty tej technologii). Przyjmując *compliance* na poziomie 84% dla DEX p.o. (bez zmiany pozostałych parametrów) zmianie ulega wnioskowanie zakładając refundację wnioskowanej technologii w aptece na receptę (DEX i.v. droższy od DEX p.o.). W przypadku założenia o refundacji w ramach katalogu chemioterapii w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy wnioskowanie nie uległo zmianie (DEX i.v. tańszy od DEX p.o.).

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej.

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że w świetle danych opublikowanych w metaanalizie Chen 2016 zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA) może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego. Wyniki wyżej wspomnianej publikacji sugerują przewagę doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną (OR dla ciężkich reakcji nadwrażliwości – 0,53, 95% CI 0,28-0,99, p=0,05). Powyższy wynik jest na granicy istotności statystycznej jednak sugeruje znacznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących doustne formy deksametazonu w stosunku do pacjentów stosujących deksametazon w formie dożylną. Należy jednak zauważyć, że do powyższej metaanalizy prócz jednego badania RCT włączono 5 badań retrospektywnych, które cechuje niższa wiarygodność.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

- Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o █████ PLN i droższe z perspektywy wspólnej o █████ PLN;
- Urzędowa cena zbytu opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:
 - z perspektywy NFZ – 20,60 PLN,
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 23,28 PLN;
- refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o █████ PLN i droższe z perspektywy wspólnej o █████ PLN;
 - Urzędowa cena zbytu opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:
 - z perspektywy NFZ – 26,07 PLN;
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 28,78 PLN.

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.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też 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). o refundacji.

Urzędowa cena zbytu za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

- refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 20,60 PLN,
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 23,28 PLN;

- refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 26,07 PLN;
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 28,78 PLN.

Różnice w cenach w zależności od dostępności w aptece na receptę czy w ramach katalogu chemioterapii wynikają z występowania marży detalicznej w przypadku dostępności leku w aptece na receptę, która to marża nie występuje w przypadku leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii.

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.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na sposób finansowania w zakresie kosztów wnioskowanej technologii była tożsama z perspektywą wspólną (łącznie dla obu kategorii dostępności). W analizie uwzględnio następujące kategorie kosztowe:

- koszty DEX i.v.;
- koszty pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;
- koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości;
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Liczba sprzedanych dawek paklitakselu, określająca liczbę podań DEX (pacjento-podania DEX): 75 497 w 1 roku, 84 102 w 2 roku.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy produkt leczniczy Dexamethasone Phosphate SF spowoduje wzrost kosztów dla budżetu na poziomie:

- z perspektywy NFZ:
 - [] mln PLN w 1 roku;
 - [] mln PLN w 2 roku;
- z perspektywy wspólnej:
 - [] mln PLN w 1 roku;

- [redacted] mln PLN w 2 roku;

Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje zmniejszenie wydatków:

- [redacted] mln PLN w 1 roku;
- [redacted] mln PLN w 2 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- wnioskowanymi kategoriami dostępności są: lek stosowany w ramach chemioterapii, lek dostępny w aptece na receptę. O ile forma dostępności w ramach katalogu chemioterapii wydaje się logiczna, tak dostępność wnioskowanego leku w ramach wykazu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” już nie. Taka forma finansowania, ze względu na sposób podania oraz koszty (marża detaliczna) nie ma uzasadnienia. Dodatkowo może prowadzić do podwójnego rozliczania kosztu deksametazonu (zarówno na receptę jak i ramach Jednorodnych Grup Pacjentów). Oprócz tego dostępność deksametazonu, wnioskowanego w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym, w aptece na receptę może skutkować szerszym od wnioskowanego stosowaniem leku;
- horyzont czasowy w BIA wnioskodawcy ustalono na pełne lata 2017-2018, podczas, gdy prawdopodobna (wskazana przez wnioskodawcę w analizach) data wejścia w życie decyzji refundacyjnej to 1 lipca 2017 r. Biorąc pod uwagę średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce oraz prawdopodobną datę decyzji refundacyjnej, drugi rok refundacji obejmie 2019 r., zasadne wydaje się wydłużenie horyzontu czasowego analizy BIA wnioskodawcy do 2019;
- z danych NFZ otrzymany przez Agencję wynika, że zdecydowana większość pacjentów otrzymujących terapię paklitakselem to kobiety, np. w 2016 r. leczenie otrzymało 15 021 kobiet oraz tylko 1 970 mężczyzn. W analizach wnioskodawcy dawkę paklitakselu wyliczono na podstawie średnich parametrów masa/wzrost dla ogólnej populacji Polski;
- wnioskodawca uwzględnił jedynie leki Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg oraz Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, jako jedyne leki zawierające deksametazon refundowane na czas składania wniosku refundacyjnego dla ocenianej technologii. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ oprócz leków Pabi-Dexamethason refundowane są również leki Dexamethasone KRKA, które obniżyły limit finansowania w swojej grupie.

W związku z powyższymi ograniczeniami, Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne badające wpływ tych ograniczeń uwzględniając następujące warianty:

1. wnioskowany lek refundowany tylko w ramach katalogu chemioterapii;
2. horyzont czasowy analizy od 2017 do 2019 r.;
3. Średnia dawka paklitakselu obliczona na podstawie średniej powierzchni ciała kobiet w Polsce;
4. cena za 1 mg dla leku stanowiącego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” - Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (EAN: 5909991297633).

Tylko w pierwszym wariantcie testowane założenia wskazują na zmniejszenie wydatków inkrementalnych względem wyników analizy podstawowej wnioskodawcy (o ok. 6,5% i 7,3%).

Natomiast pozostałe warianty wskazują na wzrost kosztów inkrementalnych na refundację DEX i.v. w porównaniu z szacunkami wnioskodawcy o ok. 6,2-11,5% w pierwszym roku refundacji oraz 6,9-11,5% w drugim roku. Największy wpływ na wyniki BIA (wzrost wydatków na finansowanie) mają zmiany w zakresie aktualnej ceny komparatora oraz wariant z horyzontem czasowym obejmującym 2019 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*).

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.

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

Autorzy analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawili mechanizm w postaci wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej „81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”. Aktualnie, na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, na wykazie leków refundowanych w grupie 81.2 znajdowały się dwa produkty lecznicze:

- Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.;
- Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano łącznie 12 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do premedykacji przed stosowaniem paklitakselu u pacjentów z nowotworem złośliwym:

- Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO 2016);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016;
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2015;
- London Cancer North and East (LCNE) 2015;
- Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2015;
- North of England Cancer Network (NECN) 2014;
- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) 2014;

- International Consensus on Drug Allergy (ICON) 2013;
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) 2010;
- North Central London and Wets Essex Cancer Commissioning Network (NCLWECCN) 2012;

3 z nich odnosiły się do zapobiegania nudności i wymiotów: MASCC/ESMO 2016, ASCO 2016, NCLWECCN 2012. Jednakże żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazywały na przewagę którejkolwiek drogi podania DEX.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną: HAS, 2006. Była ona pozytywna z ograniczeniem. Zgodnie z jej treścią wnioskowany lek można zastosować jedynie u pacjentów, którzy nie mogą stosować doustnych kortykosteroidów (wymioty, zaburzenia świadomości).

Według wnioskodawcy nie jest możliwe przedstawienie informacji odnośnie refundacji w innych krajach UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.01.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLA.4600.1994.2016.JM; PLA.4600.2068.2016.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampułek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700 we wskazaniu: „Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym”, 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 25/2017 z dnia 13 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Dexamethasone Phosphate SF (dexamethasoni phosphas) kod EAN: 5907464420700, we wskazaniu: „Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2017 z dnia 13 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Dexamethasone Phosphate SF (dexamethasoni phosphas) kod EAN: 5907464420700, we wskazaniu: „Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym”
2. Raport nr OT.4350.2.2017. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) we wskazaniu: premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym. Analiza weryfikacyjna.