



Rekomendacja nr 30/2017

z dnia 26 maja 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego

- Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł.,
- Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł.

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie ozymertynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że brak jest aktualnie wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących wnioskowaną terapię.

Wnioskowanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii oparto o 1 niezależne badanie randomizowane, w którym większą część pacjentów stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego. Należy przy tym zaznaczyć, że na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o zależności skuteczności terapii od rasy uczestnika. Ponadto, brak jest danych z grupy komparatora po przejściu do grupy aktywnie leczonej, co byłoby istotne w kontekście interpretacji wyników.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia



ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu ozymertynibu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność ozymertynibu, co jest założeniem niepewnym biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 45,5 mln zł i 79,4 mln zł w 2-ch kolejnych latach bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej, które obarczone jest niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji.

Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej ze skutecznością ocenianej technologii w dłuższym okresie czasu. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., EAN 5000456012058, cena zbytu netto: ██████████;
- Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., EAN 5000456012065, cena zbytu netto: ██████████.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”, w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2003-2013 notowany jest wzrost zachorowań, zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67/100 000.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się m.in. docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub gefitynib. Należy przy tym zaznaczyć, że leki te są zalecane w różnych grupach chorych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 51), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są:

- w ramach chemioterapii:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina;
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - I lub II linia leczenia:
 - pemetreksed - w ramach grupy limitowej 1034.0;
 - gefitynib – w ramach grupy limitowej 1087.0.;
 - erlotynib – w ramach grupy limitowej 1085.0;
 - II lub III linia leczenia:
 - kryzotynib – w ramach grupy limitowej 1151.0
- w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)” w I linii stosowany jest afatynib.

W związku z tym, iż ozymertynib jest wskazany po progresji po stosowaniu gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu substancje te nie są potencjalnymi komparatorami. Kryzotynib jest rekomendowany w przypadku chorych z rearanżacjami genu ALK.

Jako komparator wskazano chemioterapię dwulekową zawierającą związki platyny (P-CTH), tj. cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z pemetreksedem, winorelbina, gemcytabiną lub paklitakselem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ozymertynib (OZM), substancja czynna produktu leczniczego Tagrisso, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso, wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym

niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Wskazanie refundacyjne jest węższe niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

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 OZM przeprowadzono w porównaniu z P-CTH (pemetreksed+pemetreksed+cisplatyna lub pemetreksed+karboplatyna). Do analizy podstawowej włączono 1 randomizowane badanie AURA3. Liczba pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie wynosiła 419 osób (OZM: 279 osób, P-CTH: 136 osób), zaś mediana okresu obserwacji 8,3 miesiąca. Zgodnie z oceną wiarygodności badań wg Cochrane badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu wykonania, detekcji i raportowania, związanego z brakiem zaślepienia. Pozostałe parametry badania w skali Cochrane cechowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu.

Dodatkowo wnioskodawca załączył 5 badań klinicznych jednoramiennych z zastosowaniem OZM (AURA oraz jego przedłużenie – AURAex, AURA2, AURA17 i AURA18), które zaprojektowano jako próby obejmujące pacjentów leczonych OZM nie tylko w ramach II, ale też wyższych linii leczenia po niepowodzeniu EGFR-TKI lub EGFR-TKI i innych terapii, w tym po niepowodzeniu kilku EGFR-TKI. Ze względu na dostępność porównawczego badania RCT oraz charakteru badań jednoramiennych zaprezentowano wyniki tylko dla badania AURA3.

Skuteczność kliniczna

W badaniu AURA3 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w populacji ogólnej o :
 - 70% w ocenie badacza, HR (iloraz hazardów, ang. *hazard ratio*) (95% CI)= 0,30 (0,23; 0,41);
 - 72% w ocenie centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji, HR(95% CI)= 0,28 (0,20; 0,38);
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby we wszystkich analizowanych podgrupach chorych m.in.:
 - o 68% w podgrupie pacjentów rasy azjatyckiej, HR (95% CI)=0,32 (0,24; 0,44)
 - o 52% w podgrupie pacjentów rasy nieazjatyckiej, HR (95% CI)= 0,48 (0,32; 0,75)
 - o 67% w grupie mężczyzn, HR (95% CI)=0,43 (0,28; 0,65)
 - o 66% w grupie kobiet, HR (95% CI)=0,34 (0,25; 0,47)

- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (w ocenie badacza) w grupie OZM m.in.:
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania niepotwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie), RR (ryzyko względne, ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) (95% CI)= 2,25 (1,74; 2,9), OR (iloraz szans, ang. *Odds Ratio*) (95% CI)=5,39 (3,47; 8,48)
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, RR (95% CI) =2,31 (1,77; 3,01), RD (bezwzględna różnica ryzyka (ang. *Risk Difference*) (95% CI)= 0,39 (0,3; 0,49)
- poprawę parametrów w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ–Lung Cancer 13 items (QLQ-LC13) w aspektach obejmujących:
 - utratę apetytu, MD (różnica średnich, ang. mean difference)(95% CI)=-8,24 [-12,88; -3,60] w skali QLQ-C30
 - zmęczenie, MD (95% CI)= -10,39 [-14,55; -6,23] w skali QLQ-C30
 - kaszel, MD (95% CI)=-5,53 [-8,89; -2,17] w skali QLQ-LC13
 - ból w klatce piersiowej, MD(95% CI)= -5,36 [-8,20; -2,53] w skali QLQ-LC13
 - duszności, MD (95% CI)=-7,09 [-9,86; -4,33] w skali QLQ-LC13

Różnice nieistotne statystycznie zanotowano dla punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie w zakresie zmian mierzalnych w centralnym układzie nerwowym w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji centralnej;
- całkowita odpowiedź na leczenie w ocenie badacza.

W zakresie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w momencie przeprowadzania analizy pośredniej tego parametru – odnotowano łącznie 109 zgonów (26%): 69 (24,7%) w grupie OZM oraz 40 (28,6%) w grupie P-CTH. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, co oznacza, że w omawianym okresie czasu w każdej z analizowanych grup nadal w trakcie leczenia pozostawało więcej niż 50% pacjentów włączonych do badania. Dla obu grup wyznaczono dolną granicę 95% przedziału ufności – 20,5 miesięcy zarówno dla OZM, jak i P-CTH; HR dla dostępnych danych wyniósł 0,72 (95% CI: 0,48; 1,09) przy $p=0,121$ (wynik nieistotny statystycznie).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania AURA3, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *Serious Adverse Events*) zakończone zgonem stwierdzono:

- u 4 osób (1%) w grupie OZM: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwienny serca (n=1) i
- u 1 (<1%) w grupie P-CTH: szok hipowolemiczny.

SAE w grupie OZM stwierdzono u niecałych 20% pacjentów, a w grupie P-CTH u nieco ponad 25%, z czego jako SAE możliwie związane z leczeniem w grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH określono u nieco ponad 4-krotnie mniejszego odsetka osób.

Do SAE występujących u $\geq 1\%$ pacjentów należały:

- w grupie OZM: zatorowość płucna (1%), zapalenie płuc (1%), duszność (1%),
- w grupie P-CTH: zatorowość płucna (1%), zakrzepica żył głębokich (3%), anemia (2%), epilepsja (2%), spadek apetytu (1%),

Zdarzenia niepożądane (AE, ang. Adverse Event) ogółem występowały u podobnego odsetka osób między grupami, natomiast różnice były widoczne w poszczególnych kategoriach zdarzeń ze względu na ich stopień nasilenia. W grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH AE stopnia 1 występowały u większego (3 razy) odsetka, ale stopnia 2 i stopnia 3-5 – u mniejszego odsetka osób (3 i 2 razy, odpowiednio).

Do AE występujących u min. 10% pacjentów należały:

- w grupie OZM: biegunka, wysypka, suchość skóry i zanokcica,
- w grupie P-CTH: nudności, zmniejszony apetyt, zaparcia oraz anemia.

Plan Zarządzania Ryzykiem dla Tagrisso przewiduje dalsze wyjaśnianie efektywności ozymertynibu m.in. w aspekcie ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, wydłużenia odcinka QT, ciężkich reakcji skórnych, ostrej biegunki, zaburzeń w obrębie oka, zaburzeń wątroby czy wpływu na płuć i potencjału przechodzenia leku do mleka matki. Ozymertynib powoduje jednak rzadziej niż P-CTH zmniejszenie liczby elementów morfotycznych krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso, do zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często należą śródmiąższowa choroba płuc, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.

Na stronach agencji rejestracyjnych (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków, Agencji Żywności i Leków) nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających OZM.

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 233 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu (do kwietnia 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (75 pacjentów [32%]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (69 pacjentów [30%]) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (55 pacjentów [24%]).

Ograniczenia analizy

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

- Porównanie skuteczności OZM vs P-CTH zostało oparte o 1 badanie RCT, które charakteryzowało się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego związanego z brakiem zaślepienia. Ponadto w badaniu dopuszczalne było przechodzenie pacjentów z grupy P-CTH do grupy OZM, u których wystąpiło niepowodzenie terapii P-CTH, jak również brak jest kompletnych danych z badania AURA3 odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów.
- Brak jest badań z udziałem pacjentów polskich. We wszystkich badaniach nad lekiem, większość (ok. 60%) osób stanowili Azjaci – analiza ze względu na rasę wskazuje na korzystne, ale jednak nieco gorsze wyniki rasy nieazjatyckiej. Jednak ze względu na zbyt małą liczbę osób nie można określić, czy zjawisko to jest przypadkowe, a jeżeli nie to o ile słabsza jest skuteczność kliniczna w populacji nieazjatyckiej.
- W badaniu włączono dwa razy więcej pacjentów do grupy OZM niż P-CTH, co prowadzi do niepewnej wiarygodności oszacowań krzywej przeżycia dla ramienia komparatora już po 6 miesiącach analizy PFS w populacji ogólnej – liczba pacjentów w ryzyku zdarzenia spada wówczas poniżej 44, a w 9 miesiącu wynosi już tylko 19.

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

- Analiza OS została przeprowadzona po około 4 miesiącach od głównej analizy progresji choroby. Analiza OS nie uwzględniała poprawki na potencjalnie zakłócający wpływ cross-over (94 [67%] pacjentów w grupie P-CTH otrzymało następnie leczenie OZM).
- Nie wszystkie analizy w podgrupach w badaniu AURA3 zostały przeprowadzone w takich grupach pacjentów, co do których znane są wyniki randomizacji, tym samym nie wiadomo czy rozkład czynników zakłócających był podobny w analizowanych podgrupach.
- Brak jest wyników pomiarów jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w badaniu AURA3 zarówno w publikacji Mok 2016, jak i innych dostępnych dokumentach, pomimo zaplanowanej analizy z zastosowaniem w/w narzędzia wg protokołu badania.
- Brak dokładnych wyliczeń w ramach analizy PFS dla podgrupy osób z: mutacją T790M potwierdzoną tylko w badaniu guza lub o nieznanym statusie mutacji, lub pacjentów włączonych omyłkowo (n=247).
- Brak możliwości oceny wyników leczenia w badaniu AURA3 w odniesieniu do pacjentów – z pozytywnymi wynikami odnośnie mutacji T790M w badaniu osocza, a negatywnymi w badaniu guza, ze względu na fakt, że do badania rekrutowano tylko pacjentów z pozytywnymi wynikami mutacji w badaniu guza. Dodatkowo zauważyć należy, że proponowany program lekowy nie precyzuje na podstawie jakiego materiału mają być wykonywane badania w kierunku przedmiotowej mutacji – guza czy osocza – sugeruje jednak pierwszeństwo i wystarczalność badania osocza.

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 130 002 zł (3 x 43 334 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 użyteczności kosztowej OZM przeprowadzono względem P-CTH, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności (w ramach rekomendacji przedstawiono jedynie wyniki dla analizy kosztów-użyteczności) w dożywotnym (15 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent+NFZ, tożsama z perspektywą NFZ). W analizie uwzględniono koszty leków, ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii, opieki terminalnej i zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OZM w miejsce P-CTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla ww. porównania wyniósł 337 229 zł/QALYG bez RSS i [REDACTED]/QALYG z RSS. Oszacowane wartości znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego OZM nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku wynoszą 11 400 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie proponowanej ceny o [REDACTED]. Przy uwzględnieniu propozycji RSS wciąż konieczne jest obniżenie ceny o [REDACTED] aby osiągnąć cenę progową

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania OZM vs. P-CTH wskazała, że ozymertynib nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z wariantów analizy wrażliwości. Wartość współczynnika ICUR rośnie najznaczniej (aż o 97% - do kwoty 664 356 zł w wariancie bez RSS i [REDACTED] zł w wariancie z RSS) w przypadku uwzględnienia przy modelowaniu krzywej OS dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania AURA2/AURAex dla [REDACTED] zamiast 24 miesięcy branych pod uwagę w analizie podstawowej. Przyjęcie w analizie podstawowej danych dla krótszego okresu obserwacji uzasadniono [REDACTED]

[REDACTED]. Znaczny wzrost wartości współczynnika ICUR (o 42%) ma też miejsce w przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 15 do 5 lat. ICUR rośnie znacznie (o 22% lub 16%) również przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Chouaid 2013 lub oceny NICE.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że w wariancie bez RSS stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z 12,7% ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych ([REDACTED] w wariancie z RSS). W przypadku każdej z symulacji koszt stosowania OZM jest wyższy niż koszt stosowania P-CTH. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności OZM względem P-CTH wynosi 6,5% w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS. Należy podkreślić, że RSS nie powinien mieć wpływu na efekty zdrowotne, dlatego można uznać, że różnice w wynikach pomiędzy wariantem bez i z RSS nie wynikają z samego RSS, a są efektem przeprowadzanych osobno losowań dla poszczególnych wariantów (jest to dodatkowo potęgowane małą liczbą przeprowadzonych iteracji).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Modelowanie oparto o wyniki analizy klinicznej, zatem ograniczenia analizy skuteczności mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej;
- Krzywe OS zaczerpnięto dla OZM z połączonych badań nierandomizowanych, niekontrolowanych, jednoramiennych AURAex i AURA2, a dla P-CTH z badania RCT IMPRESS, gdzie w ramieniu komparatora stosowano terapię PMX + CIS/CRB. Wobec braku nadających się do użycia danych odnośnie przeżycia całkowitego z badania AURA3 ze względu na ich znaczną niedojrzałość i zastosowany cross-over, konieczne było przeprowadzenie dość skomplikowanego porównania pośredniego na podstawie wskazanych wyżej badań. Niewielka ilość dostępnych danych na temat przeżycia całkowitego znajduje odzwierciedlenie w ograniczonej możliwości wnioskowania na podstawie przeprowadzonego oszacowania, gdyż

posłużenie się danymi dla dłuższego okresu obserwacji (28 zamiast 24 miesięcy) z badania AURAex i AURA2 zwiększa współczynnik ICUR prawie o 100%;

- Odsetek pacjentów z kohorty OZM żyjących po 5 latach wynosi 25,25%, a po 10 latach 3,43%. Takie wyniki mogą być kwestionowane pod względem ich klinicznej wiarygodności - eksperci kliniczni, wskazują, że dotychczas odsetek przeżyć 5-, 10- i 15-letnich w rozpatrywanym wskazaniu wynosi 0% i ich zdaniem nie zmienia się on na skutek zastosowania ozymertynibu.

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

- W analizie nie wskazano źródła dla przyjętych wartości użyteczności (0,823 w stanie przed progresją choroby oraz 0,727 w stanie po progresji) posłużono się danymi z nieopublikowanego źródła. Przyjęte w modelu wartości użyteczności są wyższe od występujących w odnalezionych w literaturze badaniach dotyczących zaawansowanego raka płuca. Warto podkreślić, że przy alternatywnych wartościach użyteczności ICUR rośnie dość znacznie, co wykazała analiza wrażliwości - są to parametry istotne dla wyniku.
- Czas leczenia OZM i komparatorem określono według krzywej PFS. W badaniach AURA pacjenci mogli zaś kontynuować leczenie po progresji choroby, natomiast w ramieniu komparatora, założono że czas trwania terapii II linii nie jest dłuższy niż maksymalny czas trwania terapii I linii, tj. 6 cykli; Brak pewności co do długości czasów stosowania terapii, przekłada się na niepewność względem uzyskanych wyników zdrowotnych;
- Niepewny jest udział poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu komparatora określony na podstawie publikacji z 2012 r. Przyjęto też upraszczająco, że schemat zawierający pemetreksed i związki platyny jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne schematy P-CTH stosowane w terapii NDRP, więc porównanie OZM z PMX+CIS/CRB uznano za reprezentatywne dla całej grupy P-CTH, aczkolwiek nie przedstawiono dowodów naukowych tego dowodzących;
- Nie podano żadnych informacji w jaki sposób szacowano śmiertelność bazową w modelu. W ramach analizy nie podano informacji, czy uwzględniono potencjalne zwiększenie śmiertelności w związku z zaawansowaną chorobą;
- Przy szacowaniu kosztów diagnostyki obecności mutacji T790M w genie EGFR w ramach analizy wrażliwości konieczne było uwzględnienie częstości występowania przedmiotowej mutacji, typu stosowanych strategii diagnostycznych oraz ich czułości i swoistości. Dane dotyczące tych założeń są niepewne.

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 związku z przedstawieniem badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem 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.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ, tożsama z NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie OZM po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 246 i 234 pacjentów w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono koszty leków, podania, monitorowania leczenia, testu na obecność mutacji T790M, koszty opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą 45,5 mln zł w I roku i 79,4 mln zł w II roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio [redacted] mln zł i [redacted] mln zł w pierwszych 2 latach refundacji.

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka, mają założenia dotyczące liczby pacjentów, którzy będą leczeni ozymertynibem w kolejnych latach analizy. Zakładając wariant maksymalny dotyczący liczby pacjentów, wydatki inkrementalne w horyzoncie 2-letnim będą większe o ok. [redacted] zarówno w przypadku uwzględnienia lub braku uwzględnienia RSS w porównaniu do scenariusza podstawowego, natomiast w przypadku wariantu minimalnego odpowiednio będą niższe o ok. [redacted].

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- -
- Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych literaturowych, niemniej jednak może ona różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia OZM w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku.
- Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M przyjęty został na podstawie badań dotyczących populacji z Azji i Stanów Zjednoczonych. Mimo tego jest on zbliżony z oszacowaniami ekspertów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest użyteczna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu optymalności.



Uwagi do zapisów programu lekowego

- Do badania AURA3 kwalifikowali się pacjenci ze stanem sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO, a więc lepszym niż przewiduje program (0-2 wg WHO).
- Zgodnie z programem progresja choroby ma być oceniana wg kryteriów RECIST. W badaniu AURA3 stosowano wersję RECIST 1.1. – w programie warto doprecyzować, że powinna być stosowana wersja najaktualniejsza.
- Proponowany dla OZM program lekowy nie daje możliwości leczenia pacjentów po wykazaniu progresji – jest ona jednym z jego kryteriów wyłączenia – jakkolwiek zauważyć należy, że w badaniu AURA3, możliwe było stosowanie przypisanego pacjentom leczenia również po wykazaniu progresji choroby, jeśli w opinii lekarza prowadzącego taka kontynuacja przynosiła pacjentowi korzyść. Nie jest jednak znany wpływ leczenia po progresji na wyniki całościowe OS.
- Jednym z kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego jest wykazanie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor EGFR, przy czym program ten nie precyzuje, czy próbka do badań ma być pobierana z osocza (co jest metodą łatwiejszą i dogodniejszą dla pacjenta), czy z wycinka guza (co z kolei jest metodą trudniejszą, bo bardziej inwazyjną) – obie metody traktowane są wobec tego jako wymienne, z sugestią rozpoczęcia od badania z osocza jako mniej inwazyjnego. Biorąc jednak pod uwagę wątpliwości co do pokrywania się wyników badań wykonywanych różną metodą, wydaje się, że zapisy proponowanego programu lekowego powinny być tak skonstruowane, aby wymagać w pierwszej kolejności badania próbki guza, a dopiero gdy jest to całkiem niemożliwe – osocza.

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.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być wprowadzenie odpowiedników dla: adalimumabu, darbepoetyny, cetuksymabu, trastuzumabu, syldenafilu i anagrelidu.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym BIA oszacowano na [redacted] (wariant podstawowy BIA z uwzględnieniem RSS), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych rozwiązań, oszacowano na 166,62 mln zł. W związku z tym oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem ozymertynibu.

Natomiast w przypadku wzięcia pod uwagę wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet w horyzoncie 2-letnim wydatki wyniosą ok. [redacted] (wariant z RSS/bez RSS). Kwota oszacowana w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy nie jest wystarczająca do pokrycia wydatków inkrementalnych w tym przypadku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne:

- Cancer Care Ontario (CCO 2016),
- The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 2016),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017).

U pacjentów, u których wystąpiła progresja po I linii leczenia EGFR-TKI oraz potwierdzono mutację T790M w genie EGFR lekiem rekomendowanym przez wytyczne NCCN, ESMO, IASLC i CCO jest ozymertynib. U chorych z progresją po zastosowaniu inhibitorów EGFR w I linii, u których potwierdzono brak mutacji T790M lub niemożliwe jest wykonanie biopsji w kierunku wykrycia mutacji T790M, zaleca się zastosowanie dwulekowej P-CTH.

Na 5 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania ozymertynibu w leczeniu raka płuca 3 agencje (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, Scottish Medicines Consortium – SMC i Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH) wydały w 2016 i 2017 r. rekomendacje pozytywne z ograniczeniami, przy czym rekomendacja NICE dotyczy stosowania w ramach Cancer Drugs Fund – lek nie spełnia kryteriów refundacji rutynowej. Ograniczenia odnosiły się do wymogu wcześniejszego stosowania EGFR-TKI oraz poprawy efektywności kosztowej.

Irlandzka agencja National Centre for Pharmacoeconomics Ireland wydała w 2016 r. rekomendację negatywną powołując się na brak danych, natomiast w 2017 r. nastąpiła zmiana stanowiska i aktualnie rekomendowane jest przeprowadzenie pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Walijska agencja All Wales Medicines Strategy Group nie wydała rekomendacji dotyczącej refundacji leków Tagrisso (w związku z oceną leków przeprowadzaną przez NICE).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Tagrisso są finansowane w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 2 krajach (Austria i Wielka Brytania) są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywane leki są finansowane w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.03.2017r. . Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2110.3.2016.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 40 mg, 30 tabl. powl., EAN 5000456012058, Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 80 mg, 30 tabl. powl., EAN 5000456012065, 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 48/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie oceny leku TAGRISSO (ozymertynib) kod EAN: 5000456012058, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”; 49/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie oceny leku TAGRISSO (ozymertynib) kod EAN: 5000456012065, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie oceny leku TAGRISSO (ozymertynib) kod EAN: 5000456012058, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie oceny leku TAGRISSO (ozymertynib) kod EAN: 5000456012065, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”
3. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.7.2017, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”. Data ukończenia: 12 maja 2017 r.