



Rekomendacja nr 45/2017

z dnia 19 lipca 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xalkori,
Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych,
Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek
twardych, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka
płuca z zastosowaniem kryzotyningu w pierwszej linii leczenia
zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie
niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardych, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyningu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analiz wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównania kryzotyningu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i cisplatynę. W ocenie Agencji wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak wskazać należy, że schematów dostępnych w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, co uwzględniono jedynie w ramach analizy wpływu na budżet (dla wariantów podstawowych analiz). Kryzotyning może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + cisplatyna. Analiza kliniczna nie dostarcza jednak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie. Podkreślić także należy, że wybór ww. schematu w ramach analiz ma też swoje przełożenie na wyniki



analizy ekonomicznej (wariant podstawowy), co wynika z faktu, że ze wszystkich dostępnych schematów chemioterapii, wybrany schemat jest opcją najdroższą.

Wyniki oceny klinicznej wykazały, że stosowanie kryzotynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że w zakresie przeżycia całkowitego nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, zaś wynik istotnie statystyczny osiągnięto jedynie w przypadku analizy z korektą pod względem przechodzenia chorych z chemioterapii na kryzotynib z wykorzystaniem metody IPE, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie (brak takich różnic przy innych metodach analizy).

Ponadto wnioskowanie dotyczące skuteczności kryzotynibu oparto o 1 niezależne badanie randomizowane, które może nie odzwierciedlać rzeczywistych warunków, w których stosowana będzie wnioskowana technologia medyczna. Wynika to z faktu, że do badania w większości włączani byli pacjenci w lepszym stanie zdrowia (do programu lekowego mogą być włączani pacjenci w stanie 0-2 wg skali ECOG, a do badania byli włączani w stanie 0-1) oraz rasy azjatyckiej, a dla części z nich kryzotynib stanowił leczenie II rzutu (przechodzenie pacjentów do grupy badanej interwencji).

Istotne jest także zwrócenie uwagi na wyniki analizy bezpieczeństwa, które wskazują na wyższe prawdopodobieństwa występowania zgonów w ramieniu wnioskowanej technologii medycznej. W badaniu wskazano, że wynik ten może być związany z nieuwzględnieniem w analizie zgonów różnicy w okresie stosowania danych interwencji w poszczególnych ramionach. Niemniej jednak brak potwierdzenia tej tezy w dostępnych dowodach naukowych pozostawia pewien obszar niepewności w zakresie wnioskowania na temat bezpieczeństwa terapii w porównaniu z chemioterapią.

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 przyjętymi schematami leczenia w ramach kolejnych linii (wybór pemetreksedu nie zaś docetakselu), nieuwzględnieniem kosztów podania leków doustnych oraz odmiennych niż w rekomendacjach NICE wartości użyteczności stanów zdrowia w ramieniu komparatora.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Należy przy tym zaznaczyć, że oszacowania dotyczące liczebności populacji, która stosować może wnioskowaną technologię medyczną budzą zastrzeżenia. Weryfikacja oszacowanych liczebności wskazuje, że realna liczebność populacji stosującej kryzotynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej może być wyższa niż oszacowana w ramach analiz, co przy kosztochłonnej technologii w znaczący sposób przekłada się na wydatki płatnika publicznego. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji bazujące na opiniach eksperckich, które uwzględniają maksymalną liczbę pacjentów, wskazują, że objęcie refundacją produktu Xalkorii może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego rządu 45,6 mln PLN i 96,1 mln PLN w wariantcie bez RSS.

Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika 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 i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu.

Przedmiot wniosku

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

- Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych, kod EAN: 5909991004507, cena zbytu netto: ████████ PLN
- Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardych, kod EAN: 5909991004484, cena zbytu netto: ████████ PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej, w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)". Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell 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 na 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 doszczętnej resekcji miąższu 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 I linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się stosowanie terapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (docetaksel, gemcytabina , paklitaksel lub winorelbina). W przypadku pacjentów z mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. Natomiast w sytuacji potwierdzenia rearanżacji ALK zalecane jest zastosowanie terapii kryzotynibem.

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

- w ramach katalogu chemioterapii:
 - docetaksel, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina, ifosfamid, paklitaksel, winorelbina;
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - I lub II linia leczenia: pemetreksed (PMX) – 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 analiz wnioskodawca wskazał jako terapię alternatywną do kryzotynibu terapię z zastosowaniem chemioterapii dwulekowej w schemacie: pemetreksed + cisplatyna, co jest tylko jednym ze schematów możliwych do zastosowania w populacji docelowej. Dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny obejmują ponadto schematy takie jak:

- gemcytabina + pochodne platyny,
- taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny,
- winorelbina + pochodne platyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK). Substancja ta wykazuje się selektywną aktywnością hamującą wzrost oraz indukuje apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie m.in fuzji ALK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xalkori, wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu:

- pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer).
- dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
- dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem wymienionym w pozycji pierwszej.

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 kryzotynibu przeprowadzono w porównaniu ze schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed+pochodne platyny. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (PROFILE 1014). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 343 osoby, zaś mediana czasu leczenia wynosiła 10,9 miesiąca w ramieniu Kryzotynibu i 4,1 miesiąca w ramieniu chemioterapii. Biorąc pod uwagę skalę Cochrane oraz fakt, że włączone do analizy badanie było otwarte, elementy takie jak: zaślepienie badaczy i pacjentów należałoby uznać za związane z wysokim ryzykiem błędu, natomiast w zakresie zaślepienia oceny efektów - co najmniej z nieznanym ryzykiem błędu.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 badania jednoramienne (PROFILE 1001 – badanie dotyczące I oraz II linii leczenia kryzotynibem, PROFILE 1005 – badanie dotyczące II linii leczenia kryzotynibem) i 1 kontrolowane badanie dotyczące II linii leczenia (PROFILE 1007). Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 149-1066, zaś mediana okresu leczenia wynosiła w badaniu PROFILE 1007: 31 tyg. dla ramienia kryzotynibu i 12 tyg dla chemioterapii, zaś w pozostałych badaniach odpowiednio 43,1 i 23 tygodnie. Badanie PROFILE 1007 oceniono wg skali Cochrane. Brak zaślepienia uznano w nim za związany z wysokim ryzykiem błędu, natomiast w zakresie zaślepienia oceny efektów - co najmniej z nieznanym ryzykiem błędu. PROFILE 1001 oceniono na 7/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji spowodowane jest brakiem przedstawienia wyników dla podgrup pacjentów stratyfikowanych względem wybranej cechy.

Skuteczność kliniczna

W badaniu PROFILE 1014 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu (przeżycie całkowite, OS):
 - o 37% (HR- iloraz hazardów, *ang. hazard ratio*) (95% CI)=0,63 (0,40; 0,99) dla analizy z korektą pod względem przechodzenia chorych z chemioterapii na kryzotynib z wykorzystaniem metody IPE przy wykorzystaniu modelu parametrycznego Weibull,
 - o 43% HR (95% CI)= 0,57 (0,35; 0,94) dla analizy IPE przy wykorzystaniu modelu log-logistycznego;
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby (przeżycie wolne od progresji, PFS):
 - o 45% HR(95% CI)= 0,45 (0,35; 0,60) dla porównania ze schematem pemetreksed+pochodne platyny,
 - o 51% HR(95% CI)= 0,49 (0,36; 0,67) dla porównania ze schematem pemetreksed+cisplatyna;
- ponad 3-krotnie wyższą szansę uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), OR (iloraz szans, *ang. relative odds ratio*)(95% CI)= 3,40 (2,17; 5,35), NNT (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego, *ang. numer needed to treat*) (95% CI) = 4 (3; 6);
- ponad 2-krotnie wyższą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DCR) i stabilizacji choroby, OR (95% CI)= 2,32 (1,20; 4,47), NNT (95% CI) = 11 (6; 44);

- ponad 3-krotnie wyższą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), OR (95% CI)= 3,55 (2,25; 5,60), NNT (95% CI) = 4 (3; 6).

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano dla:

- przeżycia całkowitego w ramach analizy podstawowej, analizy RPSFTM oraz analizy IPE z wykorzystaniem metod parametrycznych log-normalnego i eksponencjalnego;
- całkowitej odpowiedzi na leczenie.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 30*). Wyższy wynik w skali funkcjonowania oznacza wyższy poziom jakości życia, w związku z czym pozytywny wpływ danej terapii jest widoczny w postaci dodatniej zmiany w stosunku do wartości początkowej (tj. wartości wyznaczonej przed wdrożeniem terapii). Wyższy wynik w skalach objawów QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 oznacza większe nasilenie objawów, w związku z czym pozytywny wpływ danej terapii jest widoczny w postaci ujemnej zmiany w stosunku do wartości początkowej (tj. wartości wyznaczonej przed wdrożeniem terapii).

Stosowanie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + pochodne platyny) spowodowało mniejsze nasilenie analizowanych objawów oraz mniejszy negatywny wpływ na ogólne funkcjonowanie chorych. Różnice istotne statystycznie uzyskano w większości porównań, tj:

- jakość życia ogółem
- funkcjonowanie fizyczne/społeczne/ w rolach społecznych i w pracy/ poznawcze/ emocjonalne
- zmęczenie
- nudności i wymioty
- ból
- duszność
- bezsenność
- utrata apetytu
- biegunka
- kaszel
- neuropatia obwodowa
- łysienie
- ból w klatce piersiowej/ ramienia lub barku/ innej części ciała.

Bezpieczeństwo

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią uzyskano w zakresie:

- ponad 5-krotnie wyższego o prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów ogółem - OR(95% CI)= 5,46 (1,83; 16,35), NNH(liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego, ang. number needed to harm) (95% CI)= 11 (7; 26);
- ponad 17-krotnie wyższego o prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów z powodu progresji choroby - OR(95% CI)= 17,34 (2,27; 132,32), NNH (95% CI)= 12 (8; 24).

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (rozpatrując zarówno wyłącznie zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem, jak i te niezależne od przyczyny, która je wywołała).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że w badaniach najczęściej raportowano: zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia) oraz zaburzenia widzenia. Większość ze zdarzeń miała łagodne nasilenie (1. lub 2. stopień). Powyższe wnioski, dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku, można uznać za zgodne z wnioskami płynącymi z podstawowego dla niniejszej analizy badania (PROFILE 1014).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xalkori do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, bradykardia, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, obrzęk, zmęczenie. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: hipofosfatemia, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie przełyku, niestrawność, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, torbiel nerki, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono komunikaty i doniesienia związane z kryzotyribem:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) przedstawia w komunikacie (październik 2015) informacje odnośnie poszerzenia sekcji środków ostrożności o informację nt. niewydolności serca wraz ze zmianą treści ulotki produktu leczniczego Xalkori (kryzotyrib).
- Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała komunikaty (z lutego 2012, października i listopada 2013, maja 2014, września 2015) dotyczące głównie poszerzenia sekcji środków ostrożności o poszczególne zdarzenia niepożądane, w tym: poważne zaburzenia widzenia, hepatotoksyczność, zapalenie płuc, bradykardia, wydłużony odstęp QT. Komunikaty zawierały również zmiany w rozdziałach dotyczących szczególnych populacji (dodano populację z zaburzeniami czynności nerek oraz zaktualizowano marginesy bezpieczeństwa dla kobiet w ciąży i populacji pediatrycznej).
- Europejska Agencja Leków (EMA) w komunikacie (październik 2016) wskazuje, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kryzotyribu (obserwowanymi u więcej niż 1 na 4 pacjentów) są zaburzenia widzenia, nudności (mdłości), biegunka, wymioty, obrzęk, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie apetytu, zaparcia, zawroty głowy, neuropatia (ból wywołany uszkodzeniem nerwu) i zmęczenie. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zalicza się: indukowana przez kryzotyrib hepatotoksyczność, zapalenie płuc, neutropenia, wydłużony odstęp QT. Produktu leczniczego Xalkori nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) w komunikacie (październik 2015) ostrzega na podstawie doniesień o ciężkich, czasem śmiertelnych przypadkach niewydolności serca u pacjentów leczonych kryzotyribem. W zaleceniach dla lekarzy uwzględniono, by pacjenci byli monitorowani pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych niewydolności serca (duszność, obrzęk, szybki przyrost masy ciała), natomiast w przypadku zaobserwowania objawów niewydolności serca należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.
- Europejska Baza Danych Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków (dostęp: czerwiec 2017) dostarcza danych dotyczących 2708 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem kryzotyribu (do kwietnia 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne i złośliwe zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego.

Skuteczność praktyczna

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

Ograniczenia analizy

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

- porównanie skuteczności kryzotynibu vs chemioterapia zostało oparte o 1 niezaślepienie badanie RCT, w którym pacjenci mieli możliwość przechodzenia z ramienia komparatora do ramienia kryzotynibu, co wpływa na obniżenie jego jakości i wiąże się z utrudnieniami w zakresie jednoznacznej interpretacji uzyskanych wyników dla najistotniejszego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwa terapii. Ponadto brak zaślepienia utrudnia obiektywną ocenę w zakresie uzyskanych wyników dot. jakości życia.
- W badaniu PROFILE 1014 pacjenci z grupy kontrolnej stosowali pemetreksed w skojarzeniu z pochodnymi platyny: 91 pacjentów stosowało pemetreksed z cisplatyną, natomiast 78 pacjentów stosowało pemetreksed z karboplatiną. W ramach niniejszej analizy, jako technologię opcjonalną dla kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia przyjęto schemat pemetreksed + cisplatyna. Ponadto w badaniu większość wyników (oprócz pierwszorzędowego punktu końcowego: PFS oraz odpowiedzi obiektywnej) w przypadku grupy kontrolnej było przedstawionych łącznie dla obu powyżej wymienionych schematów leczenia. Badanie nie odpowiada zatem w pełni wybranemu przez wnioskodawcę komparatorowi.
- W ramach praktyki klinicznej w Polsce w ramach I linii leczenia dostępne są inne dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię (m.in. gemcytabina + pochodne platyny, taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny, winorelbina + pochodne platyny). Brak jest jednak dowodów naukowych, które pozwalałyby wnioskować w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa kryzotynibu względem tych opcji alternatywnych. Należy również wskazać, że schematy te uwzględnione zostały w ramach analizy wpływu na budżet co z pominięciem analizy klinicznej i ekonomicznej, co stanowi niekonsekwencję i brak spójności pomiędzy analizami.
- Populacja włączona do badania PROFILE 1014 może nie odzwierciedlać profilu pacjentów, dla których dedykowana będzie terapia w warunkach polskich. Znaczną część pacjentów (157) stanowiły osoby rasy azjatyckiej, co powoduje wątpliwości co do wiarygodnego odniesienia uzyskanych wyników do pacjentów rasy kaukaskiej. Ponadto w badaniu tym większość włączonych pacjentów (324) stanowiły osoby mające stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, wynik 2 zaraportowano tylko u 18 chorych. W związku z tym wyniki przedstawione w badaniu w większym stopniu obrazują skuteczność leczenia wśród pacjentów w lepszym stanie zdrowia niż przewidują kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego.
- We wspólnej analizie ujęto efekty cross over – przynajmniej częściowo wyniki badania nie dotyczą więc stosowania omawianego leku w ramach terapii I rzutu, ale II rzutu (po nieskuteczności chemioterapii).
- W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono okresu przyjmowania danego leczenia (52,0 tygodnie – kryzotynib vs 15,7 tygodnia – chemioterapia), co może spowodować zwiększenie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych na niekorzyść kryzotynibu.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Wartości wyników kwestionariuszy badających jakość życia pacjentów leczonych kryzotynibem, zostały odczytane z wykresów zamieszczonych w publikacji Solomon 2014, ogranicza to precyzję zamieszczonych w analizie wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach 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.

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 efektywności kosztowej kryzotyribu przeprowadzono względem chemioterapii, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnym (16 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono schematy leczenia:

- W ramieniu interwencji ocenianej: kryzotyrib (I linia) + pemetreksed (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia);
- W ramieniu komparatora: pemetreksed + cisplatyna (I linia) + kryzotyrib (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia).

W analizie uwzględniono koszty leków, diagnozowania pacjenta, monitorowania stanu pacjenta, leczenia działań niepożądanych, opieki paliatywnej. Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla przeprowadzonego porównania stosowanie kryzotyribu w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności (ICUR) wyniósł 1,1 mln. zł/QALY bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi [redacted] zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 zł).

Przy wartości ICUR w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 7 770 zł. Oszacowana wartość ceny progowej jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED] zł).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, największy wpływ na wzrost wartości wskaźnika ICUR zarówno bez i z uwzględnieniem RSS, miało przyjęcie użyteczności z badania Chouaid 2013 dla stanów zdrowia brak progresji i progresja w I linii leczenia. W powyższym scenariuszu ICUR wzrósł o ok. 66%. Następnym, istotnie wpływającym na wzrost wartości wskaźnika ICUR scenariuszem było testowanie różnych schematów chemioterapii (zastosowanie docetakselu zamiast pemetreksedu w II linii leczenia w ramieniu interwencji), gdzie wartość ICUR wzrosła o ok. 62% bez RSS oraz 50% z RSS.

Największy wpływ na zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR w wariacie z RSS miał scenariusz, w którym prawdopodobieństwo przejść dla komparatora uzyskano metodą wykorzystującą współczynniki ryzyka (HR). Powyższa zmiana spowodowała obniżenie wartości wskaźnika ICUR o ok. 13%. W przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS największy wpływ na zmniejszenie ICUR miało przyjęcie odmiennych schematów chemioterapii.

- interwencja: kryzotynib (I linia) + pemetreksed (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia); komparator: pemetreksed z cisplatyną (I linia) + docetaksel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia) – spadek ICUR o ok. 33%
- interwencja: kryzotynib (I linia) + docetaksel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia); komparator: pemetreksed z cisplatyną (I linia) + docetaksel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia) – spadek ICUR o ok. 19%

Wyniki analizy probabilistycznej w wariacie bez RSS wskazują na 100% prawdopodobieństwo, iż finansowanie kryzotynibu ze środków publicznych będzie kosztowo-nieefektywne, gdyż wszystkie wyniki znajdują się powyżej progowej opłacalności. Na uwagę zasługuje niewielki odsetek wyników znajdujących się w II ćwiartce wykresu, co oznacza, że w części symulacji kryzotynib jest technologią gorszą (mniej skuteczną od komparatora) i droższą, a więc nie tylko nieopłacalną kosztowo, lecz również zdominowaną.

W wariacie z RSS stosowanie kryzotynibu w większości symulacji wskazuje na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej, aczkolwiek część symulacji znajduje się poniżej lub na granicy progowej opłacalności. Podobnie jak w wariacie nieuwzględniającym RSS, niewielki odsetek wyników wskazuje na zdominowanie kryzotynibu przez komparator.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W ramach analizy nieustannie założono, iż leki podawane doustnie nie będą generować kosztów. Kryzotynib stosowany w ramach programu lekowego będzie generować koszty ok. 104 zł na cykl. Z kolei winorelbina podawana doustnie generować może koszt ok. 156 zł na cykl. Agencja przeprowadziła obliczenia własne z uwzględnieniem wskazanych powyżej kosztów.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- w badaniu PROFILE 1014 była możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii, w związku z czym wnioskowanie na podstawie wyników dotyczących przeżycia całkowitego jest ograniczone. Dodatkowo, biorąc pod uwagę brak danych długookresowych dotyczących przeżycia pacjentów po zastosowaniu kryzotynibu istnieje niepewność dotycząca rzeczywistych, długoterminowych korzyści z leczenia.

- Największe wątpliwości w przedstawionej analizie wzbudził wybór komparatora w postaci pemetreksedu z cisplatyną. Z praktyki klinicznej wynika, iż w ramach pierwszej linii leczenia stosowane są także inne schematy chemioterapii, które są zdecydowanie tańsze od wybranego komparatora.
- Zastrzeżenia budzi także wybór pemetreksedu w II linii leczenia, nie zaś docetakselu (DOC), który ma większe udziały w rynku leków. Wybór ten uzasadniono poprzez powołanie się na wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów, zgodnie z którymi PEM powinien być lekiem preferowanym w stosunku do DOC. Należy jednak podkreślić, zasadne byłoby odniesienie się do aktualnej praktyki klinicznej w Polsce i jako lek z wyboru w II linii leczenia uznać DOC. Warto także zwrócić uwagę, iż wariant ten został przetestowany w ramach AW, a oszacowany w nim ICUR wskazywał na wzrost rzędu 62% w wariancie z RSS, natomiast spadek o ok. 50% w wariancie bez RSS w stosunku do wartości podstawowej.
- W ramach analizy nie uwzględniono wieku pacjentów wchodzących do modelu oraz nie przeprowadzono korekty połowy cyklu, co było by wskazane biorąc pod uwagę istotność stanu klinicznego i wysoką śmiertelność w analizowanym problemie zdrowotnym.
- W odnalezionym raporcie NICE 2016 przedstawiono zastrzeżenia dotyczące uwzględnienia przez wnioskodawcę wartości użyteczności w grupie stosującej PEM+CLP na poziomie 0,72. Wartość ta może być zaniżona, gdyż jakość życia oceniana była w trakcie leczenia chemioterapią, nie zaś po niej. Wskazano, że wartość użyteczności na poziomie 0,75 byłaby bardziej wiarygodna, w związku z czym wnioskodawca zaimplementował tę wartość do modelu przygotowanego dla NICE. Agencja przeprowadziła obliczenia własne w tym zakresie uwzględniające zmianę wartości użyteczności stanu zdrowia.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykorzystano model wnioskodawcy, w którym wprowadzono modyfikacje obejmujące:

- uwzględnienie wartości użyteczności stanu zdrowia w grupie stosującej PEM+CLP na poziomie 0,72 zamiast 0,75, czyli wartości uznanej przez NICE za właściwą
- wprowadzenie do modelu kosztów podania leków doustnych.

Przyjęcie wyższej wartości użyteczności w ramieniu komparatora nie zmienia wniosku z analizy, aczkolwiek koszty ponoszone przez płatnika publicznego są wyższe o ok. 7% w wariancie bez RSS oraz w wariancie z RSS (ICUR wynosi 1 140 378 zł/QALY bez RSS i ██████████ zł/QALY z RSS).

Uwzględnienie kosztów leków doustnych powoduje, że wartość wskaźnika ICUR wzrosła o ok. 0,5%, nie zmieniając tym samym wniosku z analizy.

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 badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami 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. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie kryzotyrib po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 76 i 95 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, podanie leków, monitorowanie stanu pacjenta, leczenie zdarzeń niepożądanych.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori (kryzotyrib) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego:

- W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS o ok. 12,0 mln zł i 25,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.
- W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS o ok. [] mln zł i [] mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. W wariantcie minimalnym założono minimalną liczebność populacji, maksymalną liczbę cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie wynoszącą 6 cykli oraz udział kryzotyribu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK na poziomie 80%. W wariantcie maksymalnym założono maksymalną liczebność populacji, maksymalną liczbę cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie wynoszącą 4 cykle oraz udział kryzotyribu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK na poziomie 100%.

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie – w każdym scenariuszu wydatki płatnika publicznego wzrastają. Koszty inkrementalne w perspektywie NFZ będą niższe w wariantcie minimalnym w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. 3,0 mln zł w I roku refundacji i 7,3 mln zł w II roku, natomiast w wariantcie maksymalnym ulegną wzrostowi o ok. 7,3 mln w I roku i 18,3 mln w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS.

W przypadku uwzględnienia RSS koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym będą niższe o ok. 1,1 mln zł w I roku refundacji i ok. 2,9 mln zł w II roku refundacji, natomiast w scenariuszu maksymalnym wyższe o ok. 3,2 mln zł w I roku refundacji i ok. 8,4 mln zł w II roku refundacji w porównaniu do wariantu podstawowego z RSS.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dot. liczebności populacji oparto jedynie o opinie ekspertów. Agencja otrzymała materiały od wnioskodawcy umożliwiające weryfikację oszacowań. Na podstawie otrzymanych materiałów Agencja oszacowała, iż zakładana przez ekspertów liczba pacjentów z potwierdzoną rearanżacją genu ALK jest wyższa (ok. 148 w 1. oraz ok. 259 w 2. roku refundacji) niż ta przedstawiona w analizie wnioskodawcy (52-129 w 1. roku oraz 65-161 w 2. roku refundacji), co wynika z faktu, iż ostateczne oszacowania liczebności zostały zatwierdzone na Spotkaniu Rady Ekspertów w drodze konsensusu. Opinie ekspertów otrzymane przez Agencję są zbieżne z oszacowaniami dokonanyymi na podstawie danych źródłowych udostępnionych przez wnioskodawcę (eksperti wskazywali na ok. 250-300 osób). W związku z powyższym istnieje duże ryzyko, że realna liczebność populacji stosującej kryzotynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wyższa niż oszacowana w ramach analiz (nawet w wariancie maksymalnym). Przeprowadzono w tym zakresie obliczenia własne Agencji. Należy także zwrócić uwagę, iż wnioskowana technologia jest stosunkowo kosztowna, a więc każdy dodatkowy pacjent może generować duży wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego.
- W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, podobnie jak w analizie ekonomicznej, nie uwzględniono kosztów podania leków stosowanych doustnie, co nie znajduje uzasadnienia.
- Zwraca również uwagę deklaracja wnioskodawcy dotycząca wielkości dostaw opakowań leków: 380 opakowań w 1. roku (340 opakowań po 250 mg oraz 40 opakowań po 200 mg) oraz 924 w 2. roku refundacji (836 opakowań po 250 mg oraz 88 opakowań po 200 mg). Mając na uwadze, iż jeden pacjent w ciągu miesiąca zużywa jedno opakowanie leku, można oszacować, że w scenariuszu uwzględniającym najbardziej prawdopodobną liczebność populacji, zadeklarowana wielkość dostaw może być niewystarczająca, gdyż w 1. roku zużytych zostanie 400 opakowań, zaś w 2. roku 949 opakowań. Uwzględniając scenariusz maksymalny, zapotrzebowanie na lek będzie prawie dwukrotnie wyższe niż zadeklarowane przez wnioskodawcę.

Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami dotyczącymi liczebności populacji docelowej postanowiono przeprowadzić obliczenia własne uwzględniające maksymalną liczbę pacjentów wskazanych przez ekspertów wynoszącą 300 osób. Wartość tę wpisano, zarówno dla pierwszego jak i drugiego roku refundacji, natomiast pozostałe parametry zostały przyjęte tak jak w wariancie najbardziej prawdopodobnym.

Wyniki wskazują, iż uwzględnienie powyższych założeń spowoduje znaczny wzrost wydatków inkrementalnych: w wariancie bez RSS o 33,6 mln zł i 70,3 mln oraz w wariancie z RSS o [] mln zł i [] mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, aczkolwiek należy mieć na względzie iż jest to scenariusz maksymalny.

Wnioskodawca pominął również koszty podania leków stosowanych doustnie (kryzotynib oraz winorelbina p.o.). Przeprowadzono dodatkowe obliczenia uwzględniające powyższe koszty w wariancie najbardziej prawdopodobnym. Tak samo jak w analizie ekonomicznej, uwzględnienie kosztów podania leków doustnie nie wpływa na wnioskowanie z analizy – wzrost kosztów inkrementalnych wyniósł ok. 0,3% względem scenariusza podstawowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności. Ponadto wątpliwe pozostają oszacowania populacji docelowej, wobec czego wskazane byłoby uwzględnienie mechanizmu zabezpieczającego całkowite wydatki płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej 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 w wprowadzenie na rynek odpowiedników dla leków zawierających substancje czynne trastuzumab i rytuksymab.

W analizie wnioskodawcy oszacowano, że w wyniku redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu bioodpowiedników, roczne oszczędności dla NFZ wyniosą: ok. 46 mln zł. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Xalkori mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności. Oszacowany wynik inkrementalny to ok. 30 mln zł w 1. roku i ok. 6 mln zł w 2. roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017,
- National Cancer Institute,- NCI 2017,
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016 ,
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2015
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network -2014
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2013,
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2011.
- Alberta Health Services - AHS CTT 2013

Wytyczne wydane przez międzynarodowe organizacje w leczeniu NDRP wskazują na korzyści związane z zastosowaniem chemioterapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina). W przypadku pacjentów z mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. Natomiast w sytuacji potwierdzenia rearanżacji ALK zalecane (przez AHS CTT, ASCO, NCI, ESMO, NCCN, PTOK) jest zastosowanie terapii kryzotyningiem. W większości zalecenia te

mają wysoką siłę dowodów. Kryzotynib w I linii leczenia wskazany jest w trzech z powyższych rekomendacji klinicznych, w tym najnowszej NCCN 2017.

Produkt leczniczy Xalkori został zarejestrowany w I linii leczenia w 2015 roku, wobec tego rekomendacje wydane wcześniej uwzględniają kryzotynib wyłącznie w zakresie leczenia II rzutu u pacjentów z NDRP oraz potwierdzoną rearanżacją ALK.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (National Institute for Health and Care Excellence 2016, Scottish Medicines Consortium 2016, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na skuteczność kryzotynibu w populacji pacjentów z ALK dodatnim, zaawansowanym NDRP. Jednocześnie podkreśla się, że koszt terapii musi zostać obniżony, by uzyskać finansowanie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Xalkori w dawce 200 mg jest obecnie refundowany w dwudziestu czterech krajach UE i EFTA, natomiast Xalkori w dawce 250 mg jest obecnie refundowany w dwudziestu sześciu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Spośród 7 krajów o PKB zbliżonym do Polski, wnioskowana technologia medyczna jest dostępna i refundowana w Grecji, Portugalii oraz na Słowacji i Węgrzech. W większości z krajów finansujących produkt leczniczy Xalkori ze środków publicznych refundacja wynosi 100%, natomiast w części z nich (tak jak w Polsce) refundacja leku dotyczy wyłącznie II linii leczenia (6 krajów). W pięciu z wyżej wymienionych krajów są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.04.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2084.2.2016.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardej, kod EAN: 5909991004507, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardej, kod EAN: 5909991004484 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 73/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Xalkori (crizotinibum) kod EAN: 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”; 74/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Xalkori (crizotinibum) kod EAN: 5909991004507, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Xalkori (crizotinibum) kod EAN: 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Xalkori (crizotinibum) kod EAN: 5909991004507, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"
3. Raport nr OT.4351.19.2017, Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib)we wskazaniu:Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)", Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29 czerwca 2017r.