



Rekomendacja nr 62/2017

z dnia 20 października 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix
(panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, Vectibix (panitumumabum), koncentrat
do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml,
w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka
jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka skutkującego zapewnieniem efektywności kosztowej wnioskowanej terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonych analiz, podtrzymuje swoje stanowisko w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej, wyrażone w rekomendacji nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. i uznaje zasadność jej finansowania ze środków publicznych.

Analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność stosowania wnioskowanej technologii medycznej (panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX-4) w ramach I linii leczenia raka jelita grubego w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS i genu BRAF w porównaniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4. Istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii uzyskano m.in dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Aczkolwiek warto podkreślić, że analiza wyników dla subpopulacji względem występowania mutacji w genach RAS i BRAF została wykonana post-hoc, a dane pochodziły z jednego badania klinicznego.



Należy jednak zauważyć, że wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej stosowania panitumumabu w terapii skojarzonej z FOLFOX-4 w miejsce chemioterapii. Uzyskany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności wynosi w wariancie bez zaimplementowania instrumentu podziału ryzyka 236 007 PLN/QALY i znacząco przekracza on ustawowy próg opłacalności. Jednocześnie w żadnym z wariantów analizy wrażliwości stosowanie technologii nie stawało się opłacalne. Ponadto należy wskazać, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się niepewnościami związanymi z przyjętymi wartościami użyteczności stanów zdrowia oraz założeniami dotyczącymi dalszych linii leczenia.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy mieć jednak na uwadze, że założenia analizy odbiegają od aktualnej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków (...) obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych jest również cetuksymab, który może stanowić terapię alternatywną dla wnioskowanej, co może wiązać się z odmiennym niż przyjęty w analizach podziałem udziałów w rynku. Ponadto istnieje niepewność co do oszacowanej liczebności populacji docelowej, która zgodnie z opinią eksperta w rzeczywistości może być wyższa.

Biorąc pod uwagę powyższe niepewności, zasadne jest, aby wnioskodawca zaproponował odpowiedni RSS, który pozwoli zabezpieczyć budżet płatnika oraz zapewni użyteczność kosztową wnioskowanej technologii medycznej.

Przedmiot wniosku

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

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej 1096.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Klinicznie bywa dzielony na raka okrężnicy i odbytnicy. Rak kanału i brzegu odbytu jest osobną jednostką kliniczną.

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczołowym odbytnicy.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2011 roku standaryzowane współczynniki

zachorowalności wynosily 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Według danych pochodzących z badania EURO CARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu I linii raka jelita grubego rekomenduje się stosowanie chemioterapii skojarzonej: schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna) lub FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl). W przypadku pacjentów, którzy nie posiadają mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS typ dziki) zaleca się połączenie chemioterapii skojarzonej z preparatami ukierunkowanymi molekularnie.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 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 we wnioskowanym wskazaniu są składniki chemioterapii (m. in. FOLFOX czy FOLFIRI) oraz cetuksymab.

W ramach analiz wnioskodawca jako komparator wskazał schemat chemioterapii FOLFOX-4, co należy uznać za wybór zasadny ale nieodzwoiercedlający aktualnej sytuacji refundacyjnej (i być może praktyki klinicznej). Warto wskazać, że zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ komparatorem dla wnioskowanej technologii medycznej jest także cetuksymab. Niemniej jednak w czasie składania wniosku refundacyjnego cetuksymab nie stanowił refundowanego komparatora, ale porównanie wnioskowanej terapii z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiłoby wartościowe uzupełnienie pod kątem aktualnej praktyki klinicznej i sytuacji refundacyjnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Panitumumab (PMAB) jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywoływanej przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vectibix, wnioskowany lek jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;
- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL m.in. pod względem braku mutacji w genach BRAF).

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 panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 (PMAB + FOLFOX-4) przeprowadzono w porównaniu z placebo (PLC) w skojarzeniu z FOLFOX-4 (FOLFOX-4). Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (PRIME 2014). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 1168 osoby, zaś mediana okresu obserwacji dla analizy pierwotnej dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosił 13,2 mies. w grupie PMAB + FOLFOX-4 i 12,5 mies. w grupie PLC + FOLFOX-4. Zgodnie ze skalą Cochrane badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu ze względu na brak zaślepienia. Brakuje także informacji o metodzie randomizacji oraz dokładnej informacji o utracie pacjentów z badania. W pozostałych domenach ryzyko wystąpienia błędu oceniono na niskie.

Skuteczność kliniczna

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

- zmniejszenie ryzyka progresji choroby (przeżycie wolne od progresji, PFS):
 - o 20% w populacji z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) – (iloraz hazardów, *ang. hazard ratio*) wynosił HR(95% CI)= 0,80 [0,66; 0,97],
 - o 28% w populacji z brakiem mutacji RAS - HR(95% CI)= 0,72 [0,58; 0,90],
 - o 32% w populacji z brakiem mutacji RAS i BRAF - HR(95% CI)= 0,68 [0,54; 0,87];
- zmniejszenie ryzyka zgonu (przeżycie całkowite, OS):
 - o 22% w populacji z brakiem mutacji RAS - HR(95% CI)= 0,78 [0,62; 0,99],
 - o 26% w populacji z brakiem mutacji RAS i BRAF - HR(95% CI)= 0,74 [0,57; 0,96];
- zmniejszenie ryzyka zgonu (analiza przedłużona, > 80% zgonów wśród pacjentów włączonych do badania):
 - o 17% w populacji z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) - HR(95% CI)= 0,83 [0,70; 0,98],
 - o 23% w populacji z brakiem mutacji RAS - HR(95% CI)= 0,77 [0,64; 0,94],
 - o 26% w populacji z brakiem mutacji RAS i BRAF - HR (95% CI)= 0,74 [0,60; 0,91];
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 31% w populacji pacjentów ze sprawnością 0-1 wg skali ECOG - HR(95% CI)= 0,69 [0,56; 0,86];
- zmniejszenie ryzyka zgonu o 29% w populacji pacjentów ze sprawnością 0-1 wg skali ECOG - HR(95% CI)= 0,71 [0,57; 0,88];
- 29% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie - korzyść względna (*ang. relative benefit*) wynosiła RB(95% CI)= 1,29 [1,04; 1,61], zaś liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (*ang. numer needed to treat*) wynosiła NNT(95% CI)= 8 [4; 44];

- 31% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie – RB (95% CI)= 1,31 [1,05; 1,63], NNT (95% CI) = 11 (6; 44);

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano dla:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacjach:
 - z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) i innymi mutacjami RAS,
 - z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) i innymi mutacjami RAS lub BRAF,
 - z brakiem mutacji RAS, i mutacją BRAF;
- przeżycia całkowitego (OS) w ramach analizy pierwotnej w populacjach:
 - z brakiem mutacji KRAS (ekson 2),
 - z mutacją KRAS (ekson 2),
 - z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) i innymi mutacjami RAS,
 - z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) i inne mutacje RAS lub BRAF,
 - z brakiem mutacji RAS, i mutacją BRAF;
- przeżycia całkowitego (OS) w ramach analizy przedłużonej w populacjach:
 - z mutacją KRAS (ekson 2),
 - z brakiem mutacji KRAS (ekson 2) i innymi mutacjami RAS,
 - mutacją BRAF;
- PFS i OS u pacjentów z 2 punktami w skali ECOG;
- Punktów końcowych obejmujących: chorobę stabilną i odsetek całkowitych resekcji przerzutów (%).

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariusza EuroQoL 5D (EQ 5D). Kwestionariusz podzielony jest na dwie części, pierwsza dotyczy jakości życia i składa się z oceny pięciu obszarów życia (EQ-5D HSI): zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. Drugim komponentem kwestionariusza jest ogólny stan zdrowia pacjenta (ang. overall health rating, OHR) oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ 5D VAS).

Określano różnice w jakości życia między początkiem badania PRIME, a momentem progresji choroby lub zaprzestaniem terapii I linii. Minimalnie istotna różnica (ang. minimally important difference) w przedstawionej analizie wynosiła 0,08 dla komponentu HSI oraz 7 dla komponentu VAS.

W przypadku pacjentów bez mutacji w genie RAS dodanie PMAB do FOLFOX-4 nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Wyniki analizy z zastosowaniem liniowego modelu mieszanego nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D pomiędzy badanymi grupami zarówno w komponencie HSI jak i VAS

Bezpieczeństwo

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

- wyższego o 21% prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem - ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio) wynosiło RR(95% CI)= 1,21 [1,11; 1,32], zaś liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm) wyniosła NNH(95% CI)= 6 [4; 12] (analiza pierwotna);
- wyższego o 30% prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) - RR(95% CI)= 1,30 [1,18; 1,43], NNH (95% CI)= 12 (8; 24) (analiza pierwotna);

- wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia objawów skórnych:
 - prawie 17-krotnie w analizie pierwotnej - RR(95% CI)= 16,83 [7,97; 35,52], NNH(95% CI)= 2 [2; 3],
 - ponad 17-krotnie w analizie przedłużonej - RR(95% CI)= 17,41 [6,53; 46,43], NNH(95% CI)= 2 [2; 3];
- 2-krotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia biegunki - RR(95% CI)= 2,07 [1,36; 3,14], NNH (95% CI)= 10 [6; 23] (analiza pierwotna i przedłużona);
- 2-krotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia hipokaliemii - RR(95% CI)= 2,17 [1,20; 3,92], NNH (95% CI)= 18 [10; 72] (analiza pierwotna i przedłużona);
- wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia hipomagnezemia:
 - 20-krotnie w analizie pierwotnej- RR(95% CI)= 20,31 [2,74; 150,45], NNH (95% CI)= 16 [11; 31],
 - 22-krotnie w analizie przedłużonej RR(95% CI)= 22,34 [1,62; 308,71], NNH (95% CI)= 16 [11; 31]
- 3-krotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia zmęczenia – w analizie pierwotnej RR(95% CI)= 3,05 [1,51; 6,13], NNH (95% CI)= 15 [10; 38]; w analizie przedłużonej RR(95% CI)= 3,15 [1,26; 7,86], NNH (95% CI)= 15 [8; 59];
- 14-krotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia błony śluzowej- RR(95% CI)= 14,22 [3,42; 59,19], NNH (95% CI)= 12 [8; 20] (analiza pierwotna i przedłużona);
- 14-krotnie wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia zanokcicy- RR(95% CI)= 23,36 [1,38; 394,69], NNH (95% CI)= 29 [18; 73] (analiza pierwotna i przedłużona).

Ponadto stosowanie wnioskowanej technologii medycznej w grupie pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS wiąże się z istotnym statystycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) prowadzących do zaprzestania stosowania leku, wysypki, trądzikowego zapalenia skóry, świądu, suchości skóry, rumienia, pęknięć skóry, trądziku, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie występowania: SAE, zgonów spowodowanych SAE, zgonów spowodowanych TRAE, zatorowości płucnej, neutropenii gorączki neutropenicznej, objawów neurologicznych, reakcji w miejscu podania.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vectibix do najczęściej występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych PMAB należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, niedokrwistość, hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia, bezsenność, zapalenie spojówek, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie, ból pleców, zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała.

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

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
 - w komunikacie (2010r.) podał informacje o nowych zgłoszeniach ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych, występujących u pacjentów otrzymujących Vectibix po wprowadzeniu leku do obrotu (kilka z tych reakcji miało skutek śmiertelny);

- w komunikacie z 2011 r. wskazał, że po wprowadzeniu PMAB do obrotu zgłaszano rzadko występujące ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą prowadzić do trwałego upośledzenia wzroku. Po ich rozpoznaniu zaleca się czasowe odstawienie lub przerwanie stosowania PMAB, przy uwzględnieniu korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją leczenia.
- Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała komunikaty (2009, 2013, 2014, 2015 r.), które zawierały:
 - ostrzeżenie o możliwości zwiększonej progresji nowotworu, wzroście śmiertelności lub braku korzyści podczas stosowania produktu Vectibix u pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS (KRAS i NRAS): w 2 eksonie (kodon 12 i 13), 3 eksonie (kodon 59 i 61) oraz 4 eksonie (kodon 117 i 146). Dodano również informację o możliwości wystąpienia immunogenności (powstawania przeciwciał przeciwko PMAB) w monoterapii;
 - ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji skórnych, tkanki podskórnej oraz zagrażającej życiu, śmiertelnej i bolesnej chorobie błony śluzowej
 - ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji skórnych i objawów toksyczności tkanek miękkich;
 - informację, że po wprowadzeniu u produktu leczniczego do obrotu pacjentów występowały działania niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego.
- Europejska Agencja Leków (EMA) - CHMP w 2013 roku zaakceptował wprowadzenie zmian do ChPL Vectibix, które dotyczyły:
 - zmiany populacji docelowej na pacjentów z potwierdzonym dzikim typem genów z rodziny RAS;
 - dodaniu przeciwwskazania do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów ze zmutowanym genem RAS;
 - dodaniu ostrzeżeń o interakcjach leków.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

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

- porównanie skuteczności panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 (PMAB + FOLFOX-4) przeprowadzono w porównaniu z placebo (PLC) w skojarzeniu z FOLFOX-4 (FOLFOX-4) zostało oparte o 1 niezaślepienie badanie RCT. Brak zaślepienia może wpływać na uzyskane wyniki, jak również utrudnia obiektywną ocenę w zakresie uzyskanych wyników dot. jakości życia.
- Badanie włączone do analizy klinicznej obejmowało szerszą populację niż populacja wnioskowana – w momencie włączania do badania nie uwzględniano statusu mutacji genetycznych. Ponadto wyniki dotyczące mutacji w genach RAS i BRAF pochodzą z analizy post-hoc.
- Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18- C 20)”, do leczenia PMAB+FOLFOX będą kwalifikowane jedynie chorzy w dobrym stanie sprawności ogólnej: 0-1 w skali Zubroda-WHO, natomiast do badania PRIME włączano również chorych o gorszym stanie sprawności, ocenionym w skali ECOG-WHO na 2 pkt, co mogło mieć niekorzystny wpływ na uzyskane w tym badaniu wyniki.

- Należy wskazać, że obecnie w Polsce w I linii leczenia raka jelita grubego dostępny jest również cetuksymab, który stanowić może terapię alternatywną dla wnioskowanej. Na dzień złożenia wniosku cetuksymab (CET) nie znajdował się na liście leków refundowanych, dlatego wybór komparatora w analizach wnioskodawcy uznaje się za zasadny. Warto jednak wskazać, że w ramach analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-7/2014 przeprowadzono porównanie pośrednie tych dwóch technologii medycznych. Wyniki porównania pośredniego, wykonanego na podstawie badania PRIME i OPUS wskazują, iż stosowanie chemioterapii (CTH) w schemacie FOLFOX-4 w skojarzeniu zarówno z PMAB jak i CET wiązało się uzyskaniem znamienne statystycznie dłuższej mediany przeżycia wolnego od progresji choroby względem grupy chorych, otrzymujących samą CTH w schemacie FOLFOX-4 (mediana PFS wynosiła kolejno: 10,1 i 12,0 mies. vs. 7,9 i 5,8 mies.). Również mediana OS była dłuższa w grupie chorych leczonych terapią z zastosowaniem PMAB i CET vs. samej CTH (mediana OS wyniosła kolejno: 26,0 i 20,7 mies. vs. 20,2 i 17,8 mies.), jednakże istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano jedynie w badaniu PRIME. Porównanie pośrednie nie wykazało natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy CET a PMAB w leczeniu skojarzonym z FOLFOX-4 w odniesieniu zarówno do PFS jak i OS. Przy interpretacji powyższych wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z przyjęcia tej metody analitycznej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Dane dotyczące OS mogą być zakłócone przez stosowanie różnych schematów w kolejnych liniach leczenia (leczenie w 2 i kolejnych liniach), w poszczególnych ramionach badania.
- Należy zauważyć, iż chorzy, w badaniu PRIME, u których nastąpiła progresja choroby, jako II linię leczenia otrzymywali: chemioterapię z zastosowaniem: oksaliplatyny, irynotekanu i/lub fluoropirymidyny, bądź chemioterapię zawierającą bewacyzumab (15% chorych w grupie pacjentów leczonych PMAB+FOLFOX-4 vs. 12% w ramieniu FOLFOX-4), lub terapię przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR (odpowiednio: 8% vs. 18% chorych), zaś zastosowanie tych ostatnich w II linii leczenia, nie jest w Polsce finansowane ze środków publicznych, a więc schemat zastosowanych terapii nie odpowiada w pełni rzeczywistej praktyce leczenia mCRC w Polsce – ogranicza to wiarygodność zewnętrznych otrzymanych wyników.

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 panitumumabu przeprowadzono względem chemioterapii, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika i pacjenta, która jest tożsama z perspektywą NFZ). W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia u schyłku życia, koszty terapii BSC.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie panitumumabu w dodatku do schematu FOLFOX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PAMB+FOLFOX vs FOLFOX wyniósł 236 007 PLN/QALY bez RSS (████████ PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS dla wszystkich uwzględnionych leków) oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml – 842,41 PLN;
- Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml – 3 369,64 PLN.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanych cen zbytu netto.

Na podstawie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości można stwierdzić, że parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy są (wyniki przedstawiono dla wariantu bez RSS, z perspektywy NFZ):

- użyteczności stanów zdrowia (w analizie podstawowej stan wolny od progresji: PMAB + FOLFOX: 0,821, leczenie FOLFOX: 0,811; progresja choroby: aktywne leczenie w kolejnych liniach 0,782, BSC jako dalsze leczenie: 0,681) – przyjmując wartości użyteczności na 0,8 dla stanu wolnego od progresji oraz 0,6 dla progresji choroby (scenariusz 4b) wartość ICUR rośnie o ok. 8,9%. Przyjmując założenia ze scenariusza 4a (Stan wolny od progresji 0,817) wartość ICUR rośnie o ok. 2%, natomiast założenia scenariusza 4c (aktywne leczenie w kolejnych liniach 0,749, BSC jako dalsze leczenie: 0,602) skutkują wzrostem ICUR o ok. 6,7%. Należy zauważyć, że zestaw użyteczności uwzględniony w niniejszej analizie generuje wyniki najkorzystniejsze dla wnioskowanej technologii.
- średnia liczba fiolek PMAB i bewacyzumabu (BEV) na podanie – przyjmując zużycie 4,586 fiolek PMAB i 8,389 fiolek BEV (zamiast odpowiednio 4,273 i 7,794) wartość ICUR rośnie o ok. 7%. Przyjmując niższe zużycie leków (brak strat – 4,091 fiolek PMAB i 7,440 fiolek BEV na każde podanie) wartość ICUR spada o ok. 4%.
- odsetek osób stosujących PMAB poddawanych resekcji – przyjmując odsetek na poziomie 20% (zamiast 12,4%) wartość ICUR spada o ok. 16,3%. Jest to parametr najbardziej wpływający na obniżenie wartości ICUR.

Podsumowując, wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania na podstawie wykorzystanego modelu. Kluczowe niepewności analizy wynikają z wybranego zestawu użyteczności stanów zdrowia, zużycia leków oraz odsetka pacjentów poddawanych resekcji.

Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania PMAB + FOLFOX vs FOLFOX pozwalają stwierdzić, że 0,0% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PMAB+FOLFOX jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FOLFOX. W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 100,0% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PMAB + FOLFOX daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FOLFOX.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W ramach analizy podstawowej przyjęto różne wartości użyteczności dla pacjentów włączanych do modelu (0,821 – PMAB+FOLFOX; 0,811 – FOLFOX), co nie znajduje uzasadnienia. Zdaniem Agencji charakterystyka pacjentów w momencie startu modelu powinna być identyczna dla obu porównywanych grup. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości – różnica ta nie wpływa w znaczny sposób na wyniki (uwzględnienie takich samych użyteczności wejściowych skutkuje ok. 2% wzrostem ICUR). Ponadto należy wskazać, że w ramach modelu nie wskazano jednoznacznych danych, na podstawie których określono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości i jego wpływ na wyniki analizy był kluczowy.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy skuteczności pochodzące z badania PRIME, a zatem wszystkie ograniczenia tego badania mają zastosowanie w analizie ekonomicznej. Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem PMAB względem technologii opcjonalnej oszacowano z wykorzystaniem metody regresji polegającej na ekstrapolacji wyników badania PRIME poza horyzont badania. Brak pełnych danych długookresowych i wynikająca z tego konieczność ekstrapolacji wyników ogranicza wnioskowanie w tym zakresie.
- Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca stosowanych w kolejnych liniach leczenia schematów leczenia. Jak wskazano w analizach wnioskodawcy, utrudnione jest przeprowadzenie precyzyjnej oceny częstości stosowania poszczególnych schematów w II linii terapii mCRC w Polsce. Ponadto należy wskazać, że zaimplementowane do modelu dane dotyczące schematów leczenia II i kolejnej linii terapii mCRC pochodzące z badania PRIME nie odpowiadają standardom praktyki klinicznej stosowanym w Polsce (m. in. uwzględnienie leków z grupy anty-EGFR w ramach II linii leczenia). Możliwe jest również zastosowanie leków z grupy anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) jako terapii III rzutu w ramach obowiązującego PL (po wcześniejszym zastosowaniu schematów FOLFOX i FOLFIRI). W modelu jednak nie uwzględniono III aktywnej linii leczenia.
- Na niepewność wyników wpływa brak precyzyjnych danych dotyczących odsetka pacjentów poddawanych zabiegom resekcji guza. Parametr ten badano w ramach analizy wrażliwości (miał znaczny wpływ na wyniki analizy), jednak testowano alternatywną jego wartość tylko w grupie PMAB.

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 komparatorem nie zachodzą okoliczności opisane 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 3 lata, z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (tożsamej z perspektywą płatnika). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie panitumumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 311, 445 i 574 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków, koszt podania leków, koszt diagnostyki, koszt monitorowania terapii, koszty leczenia działań niepożądanych.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vectibix spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na poziomie 13,9 mln PLN, 28,6 mln PLN i 37,6 mln PLN w wariantach bez RSS, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant w zakresie rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. Zakładając, że odsetek pacjentów stosujących PMAB w I linii leczenia będzie w każdym roku funkcjonowania programu lekowego o 10 punktów procentowych niższy/wyższy niż w wariantach podstawowym, całkowite wydatki inkrementalne zmniejszają/zwiększają się o ok. 38%, 31% oraz 23% w kolejnych latach analizy.

Znaczną wrażliwością charakteryzuje się także parametr dotyczący odsetka chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF. W przypadku maksymalnej wartości tego parametru wydatki inkrementalne zwiększają się o ok. 20% w każdym roku analizy, natomiast uwzględnienie minimalnej wartości zmniejsza wydatki inkrementalne o ok. 39% w każdym roku horyzontu czasowego BIA.

Dość istotny wpływ na wyniki ma wariant odnoszący się do liczby chorych z przerzutami synchronicznymi: w scenariuszu maksymalnym wydatki inkrementalne są o ok. 17% większe niż w analizie podstawowej, a w scenariuszu minimalnym - o ok. 22% mniejsze.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Wątpliwości budzi oszacowanie wartości parametru dla rozpowszechnienia PMAB w populacji docelowej. Zdaniem Agencji, zaimplementowanie do modelu wartości dla rozpowszechnienia PMAB raportowanego w pierwszym roku funkcjonowania obowiązującego programu lekowego dla mCRC jako wartości dla rozpowszechnienia PMAB w trzecim roku realizacji wnioskowanego PL jest podejściem niewłaściwym i zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii. Niepewność omawianego parametru związana jest również z tym, że w ocenie możliwego rozpowszechnienia analizowanej terapii wykorzystano informacje o skali rozpowszechnienia inhibitorów anty-EGFR w III/IV linii chemioterapii pochodzące tylko z jednego ośrodka - Opolskiego Centrum Onkologii, który obejmował niewielką liczbę pacjentów. Zgodnie z analizą wrażliwości, zmiany w rozpowszechnieniu PMAB mają największy wpływ na inkrementalne wydatki płatnika, dlatego też niepewność w obrębie tego parametru stanowi istotne ograniczenie analizy.
- Przedstawiona analiza wpływu na budżet nie uwzględnia możliwego udziału w rynku schematu leczenia zawierającego cetuksymab, który zgodnie z aktualnie obowiązującym PL B.4.: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20), może być stosowany w przedmiotowym wskazaniu.
- W ramach oszacowania populacji pacjentów, u których występują przerzuty, wykorzystano dane dotyczące pacjentów norweskich zdiagnozowanych w okresie 2001–2003. Do danych tych dopasowano krzywą logarytmiczną w celu prognozowania przerzutów zdiagnozowanych po 5 latach od rozpoznania nowotworu. Nie można jednak wykluczyć, że przy uwzględnieniu uwarunkowań polskiej opieki zdrowotnej omawiana krzywa miałaby charakter liniowy czy wykładniczy, np. ze względu na prawdopodobnie wyższe ryzyko rozwinęcia przerzutów w Polsce niż w Norwegii. Parametr ten jest testowany w analizie wrażliwości i ma dość istotny wpływ na wydatki inkrementalne NFZ.
- Zdaniem eksperta klinicznego, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją stanowi około 10% pacjentów z mCRC. Opierając się na danych z KRN wykorzystanych w modelu BIA wnioskodawcy populacja docelowa w tym wariancie byłaby wyższa niż wskazana w analizach wnioskodawcy wynosiła by 1925, 1970 i 2015 osób, odpowiednio w I, II i III roku refundacji.
- W ramach analiz uwzględniono założenie, że pacjenci mogą otrzymać więcej niż jedną linię terapii. Niemniej jednak w III linii leczenia nie uwzględniono CET, pomimo że jest refundowany w tym wskazaniu w ramach obowiązującego programu lekowego. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, CET jest tańszy od PMAB, co przy uwzględnieniu CET w III linii leczenia bardziej redukuje koszty w scenariuszu nowym (wzrost udziałów CET względem PMAB w III linii ze względu na zastosowanie PMAB w I linii) i tym samym obniża wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii.

Obliczenia własne Agencji

W związku z opisanymi wyżej ograniczeniami analizy przeprowadzono obliczenia własne, których założenia i wyniki przedstawiono poniżej:

- Przyjęto stałe wartości dla krzywej trendu dla danych norweskich z 2001-2003 r. ($a=0,10$ i $b=-0,17$) przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne. Zmiana tego parametru wskazała, że w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii wynoszą 15,2 mln PLN, 31,4 mln PLN i 41,3 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, a przy

uwzględnieniu RSS – [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok. 9%.

- Maksymalna liczebność populacji wnioskowanej na podstawie oszacowań KK w dziedzinie onkologii klinicznej. W wariantie bez RSS wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii wynoszą 22,5 mln PLN, 46,3 mln PLN i 61,0 mln PLN, odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, a przy uwzględnieniu RSS – [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej o ok 62%.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



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, które opiera się na możliwości obniżenia limitu finansowania w następujących grupach limitowych: 1057.0 Cetuximab, 1082.0 Trastuzumabum, 1035.0 Rituximabum, 1102.0 Omalizumabum, 1076.0 Sildenafilum, 1019.0 Fulvestrant, 1053.0 Anagrelidum. Obniżenie limitu finansowania nastąpi w wyniku wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w obrębie tych samych grup limitowych.

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 66,18 mln PLN w 2018 r., 67,52 mln PLN w 2019 r. i 68,63 PLN w 2020 r. i przekracza prognozowane wydatki płatnika związane z refundacją terapii PMAB w ramach wnioskowanego PL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017,
- American Cancer Society - ACS 2016
- Servicio de Oncologia Medica - SEOM 2015
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016 ,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2015,
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2011.
- Alberta Health Services - AHS 2016

Leczenie zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego (IV stadium zaawansowania) w pierwszej linii zarówno według jak i polskich wytycznych powinno obejmować chemioterapię skojarzoną (schemat FOLFOX lub FOLFIRI), leczenie operacyjne w przypadku nowotworu w tym stadium jest rzadką praktyką.

Wszystkie zagraniczne wytyczne w I linii leczenia mCRC u pacjentów, którzy nie posiadają mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS typ dziki) zalecają połączenie chemioterapii skojarzonej (schemat FOLFOX lub FOLFIRI) z preparatami ukierunkowanymi molekularnie (anty-EGFR lub bewacyzumab) przy czym w żadnej z odnalezionych rekomendacji nie wskazano wyższości któregośkolwiek leku biologicznego.

Polskie wytyczne PTOK 2015 również wskazują terapie ukierunkowane do stosowania w I linii w skojarzeniu z chemioterapią, taka terapia powinna być poprzedzona wykazaniem prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu), podobnie jak w rekomendacjach światowych nie wskazano wyższości któregośkolwiek preparatu ukierunkowanego molekularnie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji finansowych (NICE 2017, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015, All Wales Medicines Strategy Group 2015, Haute Autorité de Santé 2014, 2012, Scottish Medicines Consortium 2012 i 2015), z czego 4 pozytywne (w tym 1 z ograniczeniami), a 2 negatywne.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę, że w porównaniu do samej chemioterapii (FOLFOX i/lub FOLFIRI) leczenie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią ma umiarkowany wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby (korzyść netto z zastosowania tej technologii jest niewielka – NICE 2017) oraz podobny wpływ na jakość życia pacjentów. Toksyczność PMAB ma znaczenie, ale jest łatwa w kontroli. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015 rekomenduje finansowanie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią pod warunkiem podniesienia użyteczności kosztowej do akceptowalnego poziomu dla populacji z mCRC i genami RAS typu dzikiego leczonych w ramach I linii z przeciwwskazaniami lub nietolerancją bewacyzumabu oraz u chorych, którzy w przeciwnym razie leczeni by byli wyłącznie chemioterapią skojarzoną.

Rekomendacje Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015 i Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015 porównywały PMAB do innych leków biologicznych stosowanych w omawianym wskazaniu, tj. bewacyzumabu i cetuksymabu. W pierwszym dokumencie stwierdzono brak możliwości wnioskowania na temat korzyści klinicznej netto PMAB + FOLFOX w porównaniu z bewacyzumabem + FOLFOX. W opinii PBAC wskazano, że PMAB nie jest gorszy (non-inferiority) niż cetuksymab przy uwzględnieniu równo skutecznych dawek w warunkach kolejnych linii leczenia.

Rekomendacje finansowe All Wales Medicines Strategy Group 2015 i Scottish Medicines Consortium 2012 i 2015 były negatywne ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot posiadający pozwolenie do obrotu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat Vectibix w dawce 5 mg/ml jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA, a w dawce 20 mg/ml – 22 krajach (na 30 wskazanych) w tym 4 o PKB zbliżonym do Polski (Estonia, Węgry, Grecja, Słowacja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 7 krajach finansowanie PMAB jest ograniczone względem linii leczenia. W pozostałych krajach nie ma ograniczeń refundacji. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.809.2017.7.DJ, PLR.4600.808.2017.7.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909990646531, Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN:5909990646555 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 106/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumabum) kod EAN: 5909990646531, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, 107/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumabum) kod EAN: 5909990646555, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumabum) kod EAN: 5909990646531, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumabum) kod EAN: 5909990646555, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
3. Raport nr OT.4351.30.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)«”. Data ukończenia: 6 październik 2017 r.