

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu
dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym
rakiem urotelialnym miejscowo
zaawansowanym lub z przerzutami po
niepowodzeniu wcześniejszej terapii
opartej na pochodnych platyny

Analiza racjonalizacyjna

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]

Spis treści

1	Wstęp.....	3
2	Cel analizy.....	6
3	Wyniki analizy wpływu na budżet	7
4	Proponowane rozwiązanie	9
5	Metody	10
6	Wyniki analizy racjonalizacyjnej.....	11
7	Podsumowanie	12
	Spis rysunków.....	13
	Spis tabel	14
	Bibliografia	15

1 Wstęp

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696) analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji (Ustawa refundacyjna 2011). Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych (w wąskim rozumieniu tych zapisów) można zidentyfikować następujące rozwiązania:

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych (redukcja liczby preparatów objętych grupą limitową, utworzenie nowej grupy limitowej, połączenie grup limitowych).
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych.
4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych.
5. Zmiana poziomu odpłatności pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów,
- podmiotów odpowiedzialnych,
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2 związane z redukcją liczby preparatów objętych grupą limitową niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy rozwiązanie opisane w punkcie 2 (wycofanie preparatu), przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej (lub zwiększenia poziomu odpłatności pacjenta), przy czym konsekwencje (wzrost kosztów tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie podmiotów odpowiedzialnych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta.

Opracowanie mechanizmu bazującego na rozwiązaniu wyłącznie z zakresu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest ograniczone. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Przy czym należy podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia, obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

- 1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;*
- 2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;*
- 3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;*
- 4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców*

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego

autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym).

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Ograniczenia formalne oraz trudne do przewidzenia mechanizmy i strategie rynkowe poszczególnych podmiotów, skutkują przyjęciem szeregu założeń. Stąd zaproponowane rozwiązanie racjonalizacyjne, niezależnie od jego typu, powinno być interpretowane zawsze w kontekście powyższych ograniczeń i przyjętych założeń.

2 Cel analizy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykazała, że finansowanie ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi [REDACTED]

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania niwolumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym w kolejnych latach.

3 Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Ze względu na złe rokowanie chorych z zaawansowaną postacią raka pęcherza moczowego za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić przybliżenie potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia niwolumabem.

Liczebność populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu określono na podstawie konsensusu panelu 7 ekspertów klinicznych (wrzesień 2017 r.). Terapie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce oraz przejmowanie rynku przez niwolumab oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem urotelialnym, natomiast zużycie zasobów - na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Liczbę chorych, u których niwolumab będzie stosowany w przypadku objęcia refundacją oszacowano na [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy w analizie podstawowej (przejmowanie rynku przez niwolumab na poziomie [REDAKTOWANO]), a także na [REDAKTOWANO] w scenariuszu minimalnym (przejmowanie rynku przez niwolumab na poziomie [REDAKTOWANO]) oraz [REDAKTOWANO] w scenariuszu maksymalnym (przejmowanie rynku przez niwolumab na poziomie [REDAKTOWANO]).

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce zdefiniowano zgodnie z opinią ekspertów klinicznych jako stosowanie [REDAKTOWANO]

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. W analizie założono, że przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia.

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego leczenie niwolumabem będzie prowadzone do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*) pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie

wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej. Z modelu ekonomicznego wykorzystano dane, które były niezdyskontowane. Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania niwolumabu i chemioterapii (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina), koszty kolejnej linii leczenia, koszty pozostałych leków, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie bez progresji choroby i po progresji choroby) oraz koszty opieki końca życia.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją niwolumabu obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykazała, że finansowanie ze środków publicznych niwolumabu związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w I i II roku analizy uzyskano w ramach scenariusza maksymalnego [Redacted] - patrz tabela poniżej.

Tab. 1. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ (scenariusz maksymalny [Redacted]).

	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4 Proponowane rozwiązanie

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji: rytuksymabu (MabThera®; grupa limitowa 1035.0) (Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.).

Istnieje wiele preparatów biopodobnych dla rytuksymabu (produkt oryginalny: MabThera®) (GaBI Biosimilars of rituximab), spośród których Truxima® został zarejestrowany przez EMA w grudniu 2016 r. w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem wielomięśniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego (EMA 2016).

Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2019 r. (GaBI Online). W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Ustawa refundacyjna 2011). Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika - w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

Wybrane preparaty stosowane są w programach lekowych, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, obniżenie limitu finansowania leków ze środków publicznych nie spowoduje jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

5 Metody

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat (I i II rok BIA).

Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leków, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. czerwiec 2016-maj 2017 (DGL).

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z redukcji cen leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

6 Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Zgodnie z komunikatami Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), określającymi wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, łączne koszty refundacji rytuksymabu wyniosły 226,48 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 169,86 mln PLN.

Szacowaną kwota uwolnionych środków wyniesie 56,62 mln PLN rocznie, tj. łącznie 113,24 mln PLN w horyzoncie 2 lat. Jest to więc kwota wystarczająca

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty refundacji preparatów rytuksymabu oraz prognozowane oszczędności. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL za okres czerwiec 2016-maj 2017 (DGL).

Tab. 2. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies., PLN	Kwota refundacji po redukcji cen, PLN	Oszczędności, PLN
Rytuksymab	25%	226 483 404	169 862 553	56 620 851

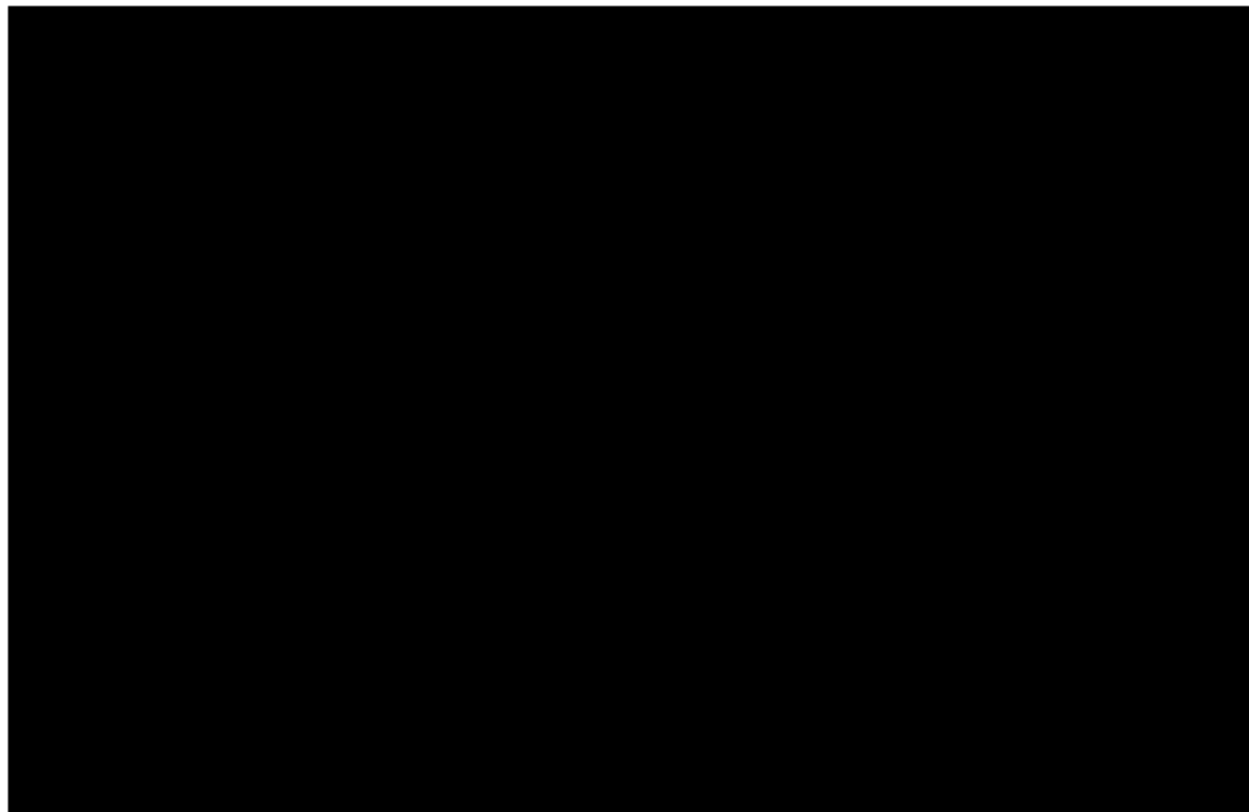
7 Podsumowanie

Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce oszacowano na 56,62 mln PLN rocznie, a uwolnione środki mogą zostać wykorzystane na finansowanie ze środków publicznych niwolumabu w ramach dedykowanego programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Na poniższym wykresie przedstawiono dodatkowe obciążenia budżetowe związane z finansowaniem niwolumabu w docelowej populacji chorych w kolejnych 2 latach analizy [REDAKTOWANE] oraz prognozowane oszczędności (łącznie 113,24 mln PLN).

Wygenerowane oszczędności będą wystarczające do pokrycia obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Ryc. 1. Dodatkowe obciążenia budżetowe i oszczędności z perspektywy NFZ w kolejnych latach.



Spis rysunków

Ryc. 1. Dodatkowe obciążenia budżetowe i oszczędności z perspektywy NFZ w kolejnych latach.	12
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ (scenariusz maksymalny [REDACTED]).....	8
Tab. 2. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.....	11

Bibliografia

- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2017.
- DGL** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w okresie ostatnich 12 miesięcy (czerwiec 2016-maj 2017).
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- EMA 2016** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Truxima (rituximab). Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/813387/2016. 15 December 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004112/WC500218017.pdf [dostęp 26.09.2017 r.]
- GaBi Online** Generics and Biosimilar Initiative. US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020.
<http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> [dostęp 26.09.2017 r.]
- GaBI Biosimilars of rituximab** GaBI. Biosimilars of rituximab. Posted 27/02/2015. Last update: 14 April 2017.
<http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-rituximab> [dostęp 26.09.2017 r.]
- Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2017. <http://www.bjp.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-28-sierpnia-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2017/> [dostęp 12.09.2017 r.]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)