

Rekomendacja nr 111/2018

z dnia 16 listopada 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

W ramach analiz wnioskodawca przeprowadził porównanie certynibu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i pochodną platyny. 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, certynib może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + platyna.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe).

Podkreślenia wymaga, że analiza kliniczna została oparta o wyniki badania ASCEND-4, w którym pacjenci otrzymywali certynib w dawce 750 mg, zaś aktualnie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkowanie to wynosi 450 mg. W ramach analiz wnioskodawca przedstawił wyniki badania ASCEND-8 dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa leczenia po zmianie dawki, niemniej jednak jak wskazują autorzy badania długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu drugiej części badania. Dodatkowo należy wskazać, że badanie ASCEND-4 obejmowało populację nieco odmienną od wnioskowanej, co uniemożliwia jednoznaczne odniesienie wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Należy także podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest kryzotynib. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK – alektynib i cerytynib, uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotynibu oraz cerytynibu. Wyniki porównania pośredniego cerytynibu z kryzotynibem wskazują, na dłuższy dłuższy okres do progresji choroby w ramieniu cerytynibu ((mediana w ramieniu CER 16,6 (12,6; 27,2) vs. 10,9 (8,3; 13,9)). Natomiast w przypadku porównania cerytynibu z alektynibem wyniki metaanalizy wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia cerytynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej i kosztowo nieużyteczna. Ponadto, model ekonomiczny budzi zastrzeżenia m.in. w zakresie przyjętych ścieżek leczenia oraz przyjęcia wartości parametru względnej intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym pacjenci przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę).

Analiza wpływu na budżet wskazuje na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej o ok. ██████████ mln PLN bez uwzględnienia RSS, przy czym należy mieć na uwadze niepewności związane z przyjęciem analogicznego jak w analizie ekonomicznej założenia dot. wartości parametru względnej intensywności dawki (RDI).

Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 59099912200, cena zbytu netto: ██████████ PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera instrument 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 doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA (wg klasyfikacji TNM) 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

W przypadku potwierdzonej rearanzacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest inhibitor ALK: kryzotynib. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK – alektynib i cerytynib, uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotynibu oraz cerytynibu. Chorym z obecnością tej rearanzacji, którzy nie mają dostępu do ww. leczenia celowanego, w I linii leczenia zaleca się zastosowanie standardowej, dwulekowej chemioterapii (CTH) opartej na związkach platyny (P-CTH, ang. platin-based chemotherapy).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 29 sierpnia 2018 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. Poz. 2018.67) aktualnie w populacji docelowej (z rearanzacją w genie ALK w I linii leczenia) refundowana jest tylko standardowa chemioterapia skojarzona.

Wnioskodawca jako komparator podstawowy dla preparatu Zykadia wskazał chemioterapię skojarzoną złożoną z pemetreksedu i pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) (PEM + P), co należy uznać za wybór zasadny. Jednocześnie należy wskazać, że obecnej praktyce klinicznej w Polsce możliwe jest zastosowanie innych schematów chemioterapii. Pominięcie innych wariantów chemioterapii stosowanych w populacji docelowej wpływa na ograniczenie wiarygodności przedstawionych analiz.

Jako komparator dodatkowy wnioskodawca wskazał kryzotynib (KRYZ). Jest on wskazany w wytycznych, niemniej jednak obecnie w Polsce refundowany jest tylko w II i III linii leczenia (produkt Xalkori).

Należy także zaznaczyć, że potencjalną technologią alternatywną dla cerytynibu jest również alektynib (produkt Alecensa), który jest obecnie technologią niefinansowaną w Polsce ze środków publicznych, jednakże wniosek o refundację alektynibu podlegał ocenie Agencji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cerytynib (CER) jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno in vitro, jak i in vivo.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zykadia, wnioskowany lek jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) wcześniej leczonych kryzotynibem.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Zykadia jest węższe od wskazania rejestracyjnego wymienionego w pozycji pierwszej (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)").

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.

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne (ASCEND-4) bezpośrednio porównujące cerytynib w dawce 750 mg względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatyną (CER vs PEM + CIS/KAR). Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 376 osób. Okres obserwacji wynosił 32 miesiące. Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z losowego przydziału do grup w badaniu ASCEND-4 należy uznać jako średnie/wysokie ze względu na brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji oraz alokacje do CIS lub KAR przeprowadzoną wg uznania badacza. W pozostałych domenach ryzyko to określono jako niskie.

Dodatkowo, ze względu na opublikowaną w 2018 r aktualizację ChPL Zykadia, wprowadzającą zmiany w dawkowaniu cerytynibu (zmieniono dawkę 750 mg przyjmowaną na czczo na dawkę 450 mg przyjmowaną wraz pożywieniem), do analizy włączono badanie ASCEND-8, mające na celu ustalenie optymalnej dawki leku. W badaniu udział wzięło 306 pacjentów, zaś mediana okresu obserwacji wynosiła 4,1 mies. (zakres: 0,1; 13,9).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- OR - ang. odds ratio, iloraz szans
- RD -ang. risk difference , różnica ryzyka
- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- NNT - ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy :

- EORTC-QLQ-C30 – pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (skala czynnościowa, skala objawowa i skala ogólnej jakości życia). Wynik mieści się w zakresie 0-126 pkt, wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.
- EORTC-QLQ-LC13 - pomiar nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca. Kwestionariusz zawiera pytania dotyczące konkretnych objawów raka płuca. Wynik mieści się w zakresie 0-100 pkt, wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia.

- LCSS - wizualna skala analogowa objawów raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) jest to zwalidowana skala zaprojektowana w celu oceny jakości życia w kontekście występowania objawów raka płuca u chorych. Mierzy główne objawy raka płuca, ogólny niepokój towarzyszący objawom, poziom aktywności oraz ogólną jakość życia. Każdy z objawów mierzony jest w skali VAS od 0 do 100 mm.
- EQ-5D-5L - jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, visual analogue scale; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

Skuteczność kliniczna

Badanie ASCEND-4

W porównaniu bezpośrednim CER vs PEM + CIS/KAR wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival):
 - w ocenie niezależnej komisji
 - w populacji FAS (full analysis set – cała analizowana populacja): mediana PFS w ramieniu CER była dłuższa o 8,5 mies. niż w ramieniu PEM + CIS/KAR (16,6 mies. (95% CI 12,6; 27,2), vs. 8,1 mies. (95% CI 5,8; 11,1), HR=0,55 (95% CI 0,42; 0,73))
 - w populacji PPS (analizowana populacja pacjentów zgodna z protokołem badania) mediana PFS była dłuższa o 8,5 mies. niż w ramieniu PEM + CIS/KAR (16,6 (95% CI 12,6; 27,2), vs. 8,1 (95% CI 5,8; 11,1), HR=0,56 (95% CI 0,42; 0,75))
 - w ocenie badacza
 - w populacji FAS: mediana PFS w ramieniu CER była dłuższa o 9,6 mies. niż w ramieniu PEM + CIS/KAR (16,8 (95% CI 13,5; 25,2), vs. 7,2 (95% CI 5,8; 9,7), HR=0,49 (95% CI 0,37; 0,64))
 - w populacji PPS: mediana PFS w ramieniu CER była dłuższa o 9,6 mies. niż w ramieniu PEM + CIS/KAR (16,8 (95% CI 13,5; 25,2), vs. 7,2 (95% CI 5,8; 9,7), HR=0,50 (95% CI 0,38; 0,65))

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (ang. overall survival – OS) między grupą leczoną CER a grupą leczoną PEM + CIS/KAR w populacji ogólnej. Należy zauważyć, że dane dotyczące przeżycia całkowitego dla ramienia CER nie były dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS), natomiast w grupie kontrolnej mediana została osiągnięta.

W zakresie odpowiedzi na leczenie ocenę istotności statystycznej między grupami przeprowadzono jedynie w przypadku, gdy dane zostały zaprezentowane w konkretnym punkcie czasowym. W pozostałych przypadkach wykonano jedynie zestawienie danych. Wyniki istotne statystycznie odnotowano w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie w podgrupach

- chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem, sześciokrotnie wyższa szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie CER (wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki; oceniany przez niezależną komisję w czasie ≥ 24 tyg.) OR=6,33 (95% CI 1,45; 27,73), RD= 0,36 (95% CI 0,11; 0,62), NNT=3 (95% CI 2; 10)
- chorych z całkowitym odsetkiem odpowiedzi; dwudziestokrotnie wyższa szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie CER (ORR oceniany przez IRC w czasie 12 tyg.). OR=20,27 (95% CI 8,89; 46,22), RD=0,59(95% CI 0,45; 0,72), NNT=2 (95% CI 2; 3)

Dla pozostałych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, lub brak jest danych.

W zakresie oceny jakości życia stosowanie CER wiązało się z poprawą wyników wszystkich domen kwestionariusza LCSS dotyczących objawów w porównaniu do stosowania PEM+CIS/KAR, z czego w przypadku czterech (tj.: ból w klatce piersiowej, kaszel, spływanie oddechu i zmęczenie) na sześć ocenianych domen poprawa była istotna. Średni wskaźnik obciążenia chorobą, całkowity niepokój związany z objawami oraz normalne funkcjonowanie, jak również ogólny wynik i ogólna jakość życia uległy znamiennej poprawie. Nie zaobserwowano natomiast różnic między grupami w przypadku domen dotyczących zmniejszenia łaknienia i krwioplucia.

Czas do pogorszenia objawów oceniany na podstawie kwestionariuszy LCSS i QLQ-LC13 w populacji FAS był znamienne statystycznie wyższy w grupie CER niż w grupie kontrolnej. Ocenie poddano najbardziej znaczące objawy, tj. ból w klatce piersiowej, kaszel i spływanie oddechu. Ryzyko wystąpienia pogorszenia tych objawów było zredukowane odpowiednio o 39% do 52% po zastosowaniu CER zamiast PEM+CIS/KAR.

Istotną statystycznie różnicę dla zmiany względem wartości początkowych na korzyść CER zaobserwowano w ogólnym wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak nie w skali VAS tego kwestionariusza.

W niemal wszystkich dotyczących funkcjonowania domenach kwestionariusza QLQ-C30 (z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego) obserwowano statystycznie istotną przewagę CER nad PEM+CIS/KAR. Zmiana wyniku na plus świadczy o skutecznym działaniu leku. Większą skuteczność CER stwierdzono także w wielu domenach kwestionariusza QLQ-C30 dotyczących objawów (z wyjątkiem nudności i wymiotów, zmniejszenia łaknienia oraz biegunki), gdzie zmiana wyniku na minus świadczy o skuteczności terapii.

W prawie wszystkich ocenianych domenach kwestionariusza QLQ-LC13 dotyczących objawów charakterystycznych dla raka płuca (z wyjątkiem bólu ramienia lub barku i krwioplucia) wykazano statystycznie istotną przewagę CER nad PEM+CIS/KAR. Zmiana wyniku na minus świadczy o skutecznym leczeniu.

Badanie ASCEND-8

Wyniki na podstawie ChPL Zykadia i publikacji Cho2017 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w całkowitym wskaźniku odpowiedzi pomiędzy stosowaniem certynibu podawanym w dawce 450 mg z pokarmem w porównaniu do 750 mg na czczo.

Natomiast na podstawie posteru Cho 2018 w momencie odcięcia danych, wśród pacjentów uprzednio nieleczonych stosujących certynib w dawce 450 mg, leczenie przerwało 31,5 % pacjentów oraz 29,7% pacjentów w grupie stosującej CER w dawce 750 mg. Głównym powodem zakończenia leczenia była progresja choroby, która wystąpiła u 19,2% pacjentów w grupie CER 450 mg i 18,8% pacjentów w grupie CER 750 mg.

Uzyskane dane wykazały, że CER podawany w dawce 450 mg z pokarmem wykazuje zbliżoną skuteczność pod względem ogólnej odpowiedzi, kontroli choroby i czasu do odpowiedzi w porównaniu do dawki 750 mg na czczo.

Bezpieczeństwo

Badanie ASCEND-4

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano z podobną częstością w grupie chorych stosujących CER i w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w przypadku zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 15,9% vs 15,4%), jak i 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 12,2% vs 12,6%).

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 65,1% vs 40,0%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano z podobną częstotliwością dla obu grup.

W zakresie zdarzeń niepożądane szczególne zainteresowania, które występują u $\geq 10\%$ pacjentów wyniki badania wskazują, że:

- w kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zgłaszano cukrzycę, w tym typu II, hiperglikemię i zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem. Wszystkie występowały z niewielką i zbliżoną częstością w obydwu grupach. Spośród nich, jako ciężkie zakwalifikowano kilka przypadków hiperglikemii i zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem.
- zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej (92% vs 58%). Jako zdarzenia te zgłaszano biegunkę, nudności i wymioty (zaburzenia te występowały częściej w grupie CER, także w ujęciu ogólnym). Ciężkie zdarzenia w tej kategorii raportowane były jednak u niewielkiego i zbliżonego odsetka chorych. Zaburzenia żołądka i jelit były jednymi z najczęściej zgłaszanych w badaniu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.
- w kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych zdarzenia zgłaszano częściej wśród chorych przyjmujących CER niż PEM + CIS/KAR (67% vs 23%).
- w zakresie badań diagnostycznych najczęściej zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT oraz GGT. Zdarzenia te obserwowano częściej u chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną jednak należy uwzględnić fakt, że czas na ich raportowanie był dwukrotnie dłuższy niż w grupie chorych przyjmujących PEM + CIS/KAR.

Badanie ASCEND-8

Wyniki publikacji Cho2017 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia szansy wystąpienia wymiotów w przypadku stosowania dawki 450 mg vs. 750 mg, która była o 60% mniejsza dla niższej dawki (OR=0,40 (0,16; 1,01)). Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Wyniki z posteru Cho 2018 wskazują, że odsetek pacjentów, którzy doświadczyli ≥ 1 zdarzenia niepożądanego niezależnie od związku badanego leku był taki sam w ramieniu 450 mg i w ramieniu 750 mg - 99,1%. Zdarzenia niepożądane ogółem, związane z przyjmowanym lekiem występowały nieznacznie rzadziej w ramieniu CER 450 mg (88,9% vs 92,9%). Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku bądź przerwania leczenia występowały częściej w grupie pacjentów stosujących CER 750 mg.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu pokarmowego (biegunka, wymioty i nudności). W grupie otrzymującej CER 450 mg raportowano mniej przypadków toksycznego wpływu badanego leku na przewód pokarmowy (wszystkie stopnie) w porównaniu z ramieniem stosującym CER 750 mg na czczo.

Stosowanie CER 450 mg związane było z mniejszą liczbą działań niepożądanych przewodu pokarmowego związanych z przerywaniem leczenia i dostosowywaniem dawki w porównaniu do CER 750 mg.

W sumie 11 pacjentów (10,2%) w ramieniu stosującym CER 450 mg, 12 pacjentów (14,0%) w ramieniu CER 600 mg i 8 pacjentów (7,3%) w ramieniu CER 750 mg zmarło podczas okresu leczenia. Spośród nich 22 pacjentów zmarło z przyczyn związanych ze wskazaniem do badania, a 9 pacjentów zmarło z innych przyczyn.

Według ChPL Zykadia do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$ pacjentów) należy zaliczyć niedokrwistość, zmniejszony apetyt, biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zaparcie, zaburzenia przełyku, wysypka, uczucie zmęczenia.

W ramach wyszukiwania komunikatów ds. bezpieczeństwa odnaleziono dokument *Highlights of prescribing information* wydany w 2014 roku (ze zmianami z 2017 roku), dotyczący produktu leczniczego Zykadia. Zwrócono w nim uwagę na możliwość wystąpienia:

- ciężkich lub trwałych objawów toksycznego działania na układ pokarmowy –
- hepatotoksyczności
- śródmiąższowej choroby płuc / stanu zapalnego płuc
- wydłużenia odstępu QT
- hiperglikemii
- bradykardii
- zapalenia trzustki
- embriotoksyczności i fetotoksyczności.

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Zykadia. Łącznie odnotowano 924 przypadki zdarzeń niepożądanych u 456 chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (171 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (149 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (143 przypadków). Najczęściej raportowano progresję nowotworu złośliwego (134 przypadki), niedrobnokomórkowego raka płuca (66 przypadków), biegunkę (66 przypadków), nudności (60 przypadków), wymioty (39 przypadków) oraz zgon (37 przypadków).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii medycznej.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

Kryzotynib vs ceretynib – porównanie pośrednie

W celu porównania ocenianej interwencji z kryzotynibem (KRYZ) przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą Buchera) z wykorzystaniem wyników badania *ASCEND-4* oraz *PROFILE 1014* (porównujące KRYZ względem chemioterapii (CTH)).

W badaniu *PROFILE 1014* uczestniczyli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. W badaniu uczestniczyło ogółem 343 chorych. W wyniku randomizacji do grupy stosującej KRYZ przydzielonych zostało 172 chorych, natomiast do grupy CTH – 171 chorych. Ostatecznie leczenie otrzymało odpowiednio 171 i 169 chorych, z czego 91 chorych leczono PEM + CIS, a 78 PEM + KAR.

Interwencję badaną stanowił KRYZ podawany p.o. w dawce 250 mg 2 razy dziennie. Interwencję kontrolną stanowiła chemioterapia podawana i.v. (PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC 5-6 mg/ml/min) co 3 tygodnie w maksymalnie 6. cyklach.

Analiza HR dla PFS nie wykazała jednak statystycznie istotnych różnic między CER a KRYZ, chociaż obserwowano dłuższy PFS dla CER (mediana w ramieniu CER 16,6 (12,6; 27,2) vs. 10,9 (8,3; 13,9))

Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w obydwu grupach przyjmujących terapię celowaną (KRYZ i CER), co może świadczyć o znacznej skuteczności obydwu terapii. W grupach kontrolnych widoczna jest jednak rozbieżność danych, ponieważ w badaniu ASCEND-4 mediana została osiągnięta i wyniosła 26,2 miesiąca, z kolei w badaniu *PROFILE 1014* ponad połowa chorych pozostawała nadal przy życiu w analizowanym czasie. Ocena ryzyka zgonu wskazuje, że stosowanie CER może wiązać się z większą redukcją tego ryzyka w porównaniu do KRYZ, różnica nie jest jednak statystycznie istotna, a wyniki należy traktować z ostrożnością.

Na podstawie badań ASCEND-4 i *PROFILE 1014* oceniono ryzyko wystąpienia pogorszenia objawów bólu w klatce piersiowej, kaszlu i spłycenia oddechu (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13). Wykazano, że zastosowanie CER zamiast KRYZ wiąże się z 23% obniżeniem ryzyka wystąpienia tych objawów, różnica nie jest jednak statystycznie istotna.

Porównanie pośrednie CER względem KRYZ wykonano także techniką MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison). Uzasadnieniem dla zastosowania tej techniki jest brak pewności odnośnie spójności wspólnej referencji w badaniach ASCEND-4 i *PROFILE 1014*. Porównanie z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie cerytynibu w porównaniu do kryzotynibu wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (uwzględniając wyniki zarówno przed jak i po dostosowaniu).

W odniesieniu do OS nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między ocenianymi grupami (przy ocenie wyników zarówno przed jak i po dostosowaniu).

Alektynib vs cerytynib – metaanaliza sieciowa

W celu porównania ocenianej interwencji z alektynibem przeprowadzono metaanalizę sieciową, do której włączono 3 RCT: ALEX (ALC vs KRYZ), *PROFILE 1014* (KRYZ vs PEM+P), ASCEND-4 (CER vs PEM+P).

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALEX (ALC vs KRYZ) wynosiła 18,6 mies. w grupie ALC oraz 17,6 mies. w grupie KRYZ, natomiast mediana okresu obserwacji w badaniu ASCEND-4 (CER vs PEM+P) wynosiła 19,7 mies. dla wszystkich pacjentów.

Analiza wykazała, że stosowanie ALC w porównaniu z CER przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN.

Mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie i wskaźnika kontroli choroby.

W grupie ALC w porównaniu z CER wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy porównywalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwania terapii.

Ograniczenia analizy

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

- W programie lekowym będzie obowiązywało dawkowanie zgodne z ChPL Zykadia, gdzie po aktualizacji zalecanym dawkowaniem jest przyjmowanie cerytynibu w dawce 450 mg wraz z pożywieniem, ze względu na wzrost biodostępności cerytynibu w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku. Jednakże autorzy badania ASCEND-8 podkreślają, że długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności cerytynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu drugiej części badania. Aktualnie brak jest więc wiarygodnych danych umożliwiających pełną ocenę efektywności klinicznej cerytynibu w dawce 450 mg stosowanego wraz z pożywieniem.
- Pomimo wstępnych wyników drugiej części badania ASCEND-8 świadczących o korzystnym kierunku zmian w profilu bezpieczeństwa i skuteczności cerytynibu w zmodyfikowanej dawce 450 mg, należy zwrócić uwagę na obserwowane rozbieżności pomiędzy efektem stosowania cerytynibu w dawce 450 mg, a 750 mg, które wskazują, że podstawowe założenie wnioskodawcy o takim samym profilu bezpieczeństwa i skuteczności obu dawek może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości. Tym samym badanie ASCEND-4, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cerytynibu w dawce 750 mg, tylko w ograniczonym zakresie może stanowić podstawę do określenia efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii. Nie powinno zaś stanowić źródła do przyjmowania założeń związanych z dawkowaniem leku, takich jak względna intensywność dawki.
- Wnioskodawca przedstawił bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii z kryzotynibem, uzasadniając to europejskimi wytycznymi praktyki klinicznej, jednakże kryzotynib nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, co ogranicza jego stosowanie w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. Należy ponadto podkreślić, że przedstawione porównanie obarczone jest dużym ryzykiem błędu, ze względu na niejednorodność przyjętego wspólnego komparatora, mianowicie w badaniu ASCEND-4 zastosowano 4 cykle leczenia pemetreksedem z dodatkiem cisplatyny lub karboplatyny, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem, podczas gdy w badaniu PROFIL 1014 możliwe było stosowanie 6 cykli tego samego schematu, bez terapii podtrzymującej z pemetreksedem.

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

- Komitet NICE wyraził obawy, że dane dotyczące przeżycia całkowitego mogą być obarczone błędem, ze względu na:
 - kontynuowanie leczenia CER przez pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby, jeśli obserwowane są korzyści kliniczne.
 - możliwość zmiany terapii u pacjentów leczonych CER w przypadku stwierdzenia progresji choroby na inne aktywne terapie (kryzotynib, docetaksel lub chemioterapię opartą na związkach platyny),
 - możliwość rozpoczęcia terapii CER u pacjentów, których wystąpiła progresja choroby po leczeniu CTH.
- Ze względu na uwzględnienie efektu cross over dotyczącego zmiany leków w przypadku progresji w badaniu ASCEND-4 – przynajmniej częściowo wyniki badań nie dotyczą stosowania

omawianego leku w ramach terapii I rzutu, ale II rzutu (po nieskuteczności chemioterapii lub certynibu).

- W badaniu ASCEND-4, 127/175 pacjentów (73%) w ramieniu chemioterapii (PEM +CIS/KAR) stosowało terapię podtrzymującą co jest niezgodne z polską praktyką kliniczną. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ, w ramach katalogu chemioterapii w ramach której finansowany jest pemetreksed, nie określono dopuszczalnej liczby stosowanych cykli terapii, jednak według aktualnych wytycznych Polskiej Unii Onkologii leczenie pemetreksedem powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli chemioterapii).
- W badaniu schemat PEM+CIS stosowano u 87/187, natomiast schemat PEM+KAR stosowano u 88/187 pacjentów w ramieniu CTH. Brak jest danych, które potwierdzałyby przełożenie struktury stosowanej chemioterapii w badaniu na warunki polskiej praktyki klinicznej. W analizie wnioskodawcy wyniki dla PEM+CIS i PEM+KAR podano łącznie, więc ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER względem chemioterapii opiera się na założeniu, że wyniki przedstawione dla PEM+CIS i PEM+KAR oddzielnie byłyby zbliżone, co nie zostało udowodnione.
- W badaniu ASCEND-4 uczestniczyli pacjenci (31-33%) z bezobjawowymi lub neurologicznie stabilnymi przerzutami do mózgu (≥ 2 tygodni przed włączeniem do badania), natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia pacjentów z przerzutami do OUN (poza pacjentami z nieobecnością „cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu”).
- W badaniu udział brali chorzy w większości w IV stadium NDRP (95-97%), co należy uwzględnić podczas ekstrapolacji wyników na warunki polskiej praktyki klinicznej, gdzie można się spodziewać wyższego odsetka pacjentów w stadium III. Na podstawie publikacji Barni 2015 i Wójcik 2009 można stwierdzić, że średni odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania NDRP wynosi 47,7%. W badaniu nie uczestniczyli również chorzy ze stopniem zaawansowania nowotworu IIIA, których może uwzględnić program lekowy.
- Dominującym podtypem histologicznym nowotworu w badaniu był gruczolakorak (95-98%). Inne typy niedrobnokomórkowego raka płuca, takie jak rak wielkomórkowy, nowotwór o niestalonej podtypie nie zostały wyodrębnione w charakterystyce bazowej pacjentów. Brak jest tym samym danych o skuteczności i bezpieczeństwie ceretynibu w populacji pacjentów z typem nowotworu innym niż o podtypie gruczolowym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału 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 139 953 zł (3 x 46 651 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.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem analizy użyteczności kosztów, przyjmując dożywności (20-letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W ramach analizy porównano interwencje: CER vs PEM+P i CER vs KRYZ.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty BSC;
- koszty leczenia po progresji choroby;
- koszty premedykacji.

Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej (względnej intensywności dawki- =100%) stosowanie produktu leczniczego Zykadia w porównaniu ze schematem chemioterapii PEM+P jest droższe i skuteczniejsze.

W przypadku porównania z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotynibem,

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego

Wyniki analizy wrażliwości przeliczono dla wariantu, w którym

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

Ograniczenia związane z analizą kliniczną oraz wątpliwości co do wyboru komparatorów mają również zastosowanie w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Bardzo duże znaczenie dla wyników modelowania mają przyjęte ścieżki leczenia, tj. po zastosowaniu cerytynibu w I linii zakłada się w linii II stosowanie chemioterapii (80% docetaksel - DOC, 20% brak aktywnego leczenia), podczas gdy w ramieniu komparatora po chemioterapii zakłada się stosowanie u większości pacjentów (61,4%) kryzotynibu, który jest wielokrotnie droższy od najtańszego docetakselu i stosowany jest znacznie dłużej niż docetaksel (10,29 miesięcy vs 3,02 miesięcy). Prowadzi to do drastycznej różnicy w kosztach leczenia po progresji

choroby pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora (w wariancie bez RSS: ██████████ PLN w ramieniu CER vs ██████████ PLN w ramieniu PEM+CIS/KAR, w wariancie z RSS: ██████████ PLN w ramieniu CER vs ██████████ PLN w ramieniu PEM+CIS/KAR). Składowe kosztów nie odzwierciedlają przebiegu terapii, ponieważ w badaniu ASCEND-4, z którego zaczerpnięto skuteczność, chorzy z ramienia cerytynibu mogli przechodzić na leczenie kryzotynibem, docetakselem lub chemioterapią opartą o pochodne platyny – w modelu uwzględniono zaś tylko koszty najtańszego docetakselu u 80% chorych (u pozostałych brak aktywnego leczenia), podczas gdy osiągnięta skuteczność jest wyższa ze względu na stosowanie w badaniu skuteczniejszych opcji (koszt kryzotynibu nie może być uwzględniony ze względu na polską praktykę kliniczną, gdzie kryzotynib jest stosowany po niepowodzeniu chemioterapii);

- Drastyczny wpływ na koszt stosowania cerytynibu ma przyjęta w modelu wartość RDI (77,3% przed progresją choroby) na podstawie badania ASCEND-4, gdzie cerytynib był stosowany w dawce 750 mg na czczo. Ponieważ, zmianie uległa ChPL cerytynibu, założona dawka CER nie wynosi już 750 mg lecz 450 mg cerytynibu dziennie (co wiąże się z gwałtownym spadkiem kosztów). Wartość RDI nie została jednak przez wnioskodawcę zmieniona, co wobec zmniejszenia dawki leku i wyników badania ASCEND-8 jest założeniem błędnym. Poster konferencyjny Cho 2018 wskazuje, że względna intensywność dawki różni się przy przyjmowaniu dawki 450 mg z pożywieniem (mediana RDI= 100% (zakres: 35,3-100)) a dawki 750 mg na czczo (mediana RDI= 83,7% (zakres: 40,9-100)) (wyniki podano dla populacji safety set). Nie jest więc zasadne pozostawienie RDI na poziomie 77,3% jak przyjęją to wnioskodawca na podstawie badania ASCEND-4 (wartość ta jest średnią, mediana wynosiła 78,40%, więc jest zbliżona do średniej; poster Cho 2018 podaje jedynie wartości median);

- Wątpliwości budzi upraszczające uwzględnienie ██████████

██████████ – w modelu dla alektynibu, który był oceniany przez Agencję, dla stanu po progresji choroby przyjęto na podstawie publikacji Chouaid 2013, Nafees 2008 i Labbe 2017 wartość 0,572, a więc niższą niż w obecnym przypadku. Wartości użyteczności po progresji choroby nie testowano w analizie wrażliwości;

- W modelu zawyżono koszty komparatora, ze względu na założenie stosowania PEM+CIS/KAR przez 4 cykle a następnie podtrzymania pemetreksedem w monoterapii, podczas gdy w polskiej praktyce klinicznej chemioterapia PEM+CIS/KAR jest stosowana maksymalnie przez 6 cykli, bez podtrzymania. Koszt interwencji ocenianej jest natomiast zaniżony względem przyjętej skuteczności, ponieważ model zakłada stosowanie leczenia do czasu progresji choroby lub dyskontynuacji leczenia (w zależności co nastąpi pierwsze), a w badaniu ASCEND-4 chorzy mogli kontynuować leczenie, jeśli po progresji choroby widoczne były korzyści kliniczne z przyjmowania cerytynibu. Aż $\frac{3}{4}$ pacjentów z badania ASCEND-4 przyjmowało cerytynib po progresji choroby, jednak w modelu te koszty nie są uwzględniane mimo uwzględniania skuteczności;

-

- Okresy obserwacji włączonych badań są zdecydowanie krótsze niż horyzont przyjęty przez wnioskodawcę (około 32 miesiące). Wnioskodawca ekstrapolował wyniki dotyczące skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, jednak biorąc pod uwagę przywołane przez samego wnioskodawcę dane literaturowe co do rokowania w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca, oszacowane w modelu odsetki przeżyć odległych nie wydają się wiarygodne;
- W ramach analizy wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem, który zgodnie z wynikami analizy klinicznej jest skuteczniejszy od cerytynibu. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków w wariantcie z RSS ([redacted] PLN dla CER oraz [redacted]) wynika zaś, że [redacted] (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków).

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- w analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK. Należy zauważyć, że w analizie weryfikacyjnej dla leku Xalkori (nr OT.4351.19.2017) dotyczącej stosowania kryzotynibu w analogicznym wskazaniu, koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym, jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym);
- w zakresie 'Kosztu podania leków' – wnioskodawca założył rozliczanie kosztu podania chemioterapii jedynie w ramach świadczenia 5.08.05.0000172. Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń). Natomiast zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ – 65% podań odbywa się w ramach ambulatorium, a 35% w ramach hospitalizacji (świadczenie 5.08.05.0000175. Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A). Koszt podania w ramach ambulatorium jest niższy, tak więc podejście można uznać za konserwatywne;
- pominięto koszt premedykacji stosowanej przy docetakselu podawanym w II linii leczenia (po CER lub KRYZ). Zgodnie z analizą weryfikacyjną dla leku Alecensa (nr OT.4331.28.2018) dotyczącą stosowania alektynibu w pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego NDRP, koszt ten wyniesie 32,86 PLN – na 21 dni terapii.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ww. ograniczenia przeprowadzono obliczenia własne, w ramach których przedstawiono wariant wyniku wielokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie przyjęto alternatywne wartości niepewnych parametrów.

W wariantcie uwzględniającym:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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 2017 r., poz. 1844 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 rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku Zykadia w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta), przy czym wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy NFZ.

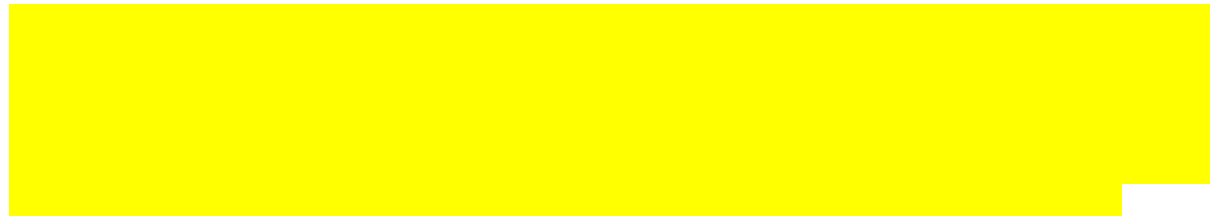
W oszacowaniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (wariant bez RSS – ceny na podstawie Obwieszczenia MZ, wariant z RSS – ceny na podstawie DGL)
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty BSC ([redacted]);
- koszty leczenia po progresji;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;

- koszty premedykacji PEM.

Liczebność populacji stosującą wnioskowaną terapię wariancie prawdopodobnym określono na 250 pacjentów w I i II roku refundacji.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zykadia nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Przedstawione wyniki zawierają korektę RDI.



Analiza wrażliwości pokazała, że największy wpływ na wyniki, że największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy

Zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej ograniczenia związane z przyjętą w modelu wartością względną intensywności dawki, leczenia podtrzymującego pemetrekselem oraz uwzględnionych kosztów mają również przełożenie na wyniki analizy wpływu na budżet.

Na niepewność przedstawionych wyników wpływa fakt

- Wnioskodawca całkowicie pominął zapis ChPL Zykadia mówiący, że „u pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, produkt Zykadia może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia (...). Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek, a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu.”. Wyżej wymienieni pacjenci nie zostali uwzględnieni w analizie.
- Wartość powierzchni ciała (1,79 m²), którą wnioskodawca wykorzystuje w analizie podstawowej, pochodząca z publikacji Sacco 2010 odnosi się do pacjentów onkologicznych ogólnie. W publikacji jest też wyodrębniona subpopulacja pacjentów z rakiem płuc. Wartość powierzchni ciała dla tych pacjentów wynosi 1,78 m². Różnica jest marginalna i nie wpłynie na wnioskowanie z analizy wpływu na budżet. Należy mieć jednak na uwadze, że powierzchnia ciała chorych jest parametrem mającym znaczenie dla dawkowania jednego z komparatorów – chemioterapii. Im wyższa powierzchnia ciała, tym wyższa dawka i koszt komparatora.
- Oparcie się o [redacted] przy szacowaniu populacji docelowej wydaje się być obciążone dużą niepewnością. Założona przez wnioskodawcę populacja docelowa na [redacted] osób rocznie [redacted] w analizie weryfikacyjnej dla leku Alecensa (nr OT.4331.28.2018). Liczebność w przypadku produktu leczniczego Alecensa stosowanego w leczeniu I linii pacjentów z ALK-dodatnim NDRP została oszacowana na podstawie kompilacji

odnalezionych danych literaturowych (dot. danych epidemiologicznych) oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuc w Polsce. [REDACTED]

- Zgodnie z wytycznymi PTOK 2014 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Wnioskodawca ograniczył się jedynie do uwzględnienia w analizie wpływu na budżet dwóch schematów – pemetreksed i cisplatyna, oraz pemetreksed i karboplatyna. Wątpliwości budzi głównie fakt, iż cena wybranej jako komparator technologii (PEM+P) jest zdecydowanie wyższa niż pozostałych, stosowanych w aktualnej praktyce medycznej, schematów chemioterapii.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ww. ograniczenia przeprowadzono obliczenia własne, w ramach których przedstawiono wariant wyniku wielokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie przyjęto alternatywne wartości niepewnych parametrów.

W wariancie uwzględniającym:

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

- W lipcu 2018 r. nastąpiła aktualizacja ChPL Zykadia, wprowadzającą zmiany w dawkowaniu certynibu (zmieniono dawkę 750 mg przyjmowaną na czczo na dawkę 450 mg przyjmowaną wraz pożywieniem). Zmianę tą wprowadzono na podstawie wyników badania ASCEND-8 mającego na celu ustalenie optymalnej dawki leku (CER 450/600 mg z dietą niskotłuszczową vs CER 750 mg na czczo). Dawkowanie certynibu w wnioskowanym programie lekowym jest określone jako „zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu

Leczniczego”. Jednak należy mieć na uwadze, iż dieta pacjentów z badania ASCEND-8 była rygorystyczna – niskotłuszczowa, zdefiniowana jako: 100-500 kalorii i 1,5-5 g tłuszczu. Natomiast zapisy ChPL Zykadia wskazują tylko na to, że „zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia”.

- Jednym z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego jest „wystąpienie progresji choroby”, natomiast w badaniu ASCEND-4 (badanie, na którym opiera się wnioskodawca) pacjenci przyjmujący cerytynib mogli go przyjmować nawet po wystąpieniu progresji.
- Ekspert kliniczny podnosi w swojej opinii kwestię dotyczącą sekwencji stosowania leków w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (w przypadku włączenia do niego cerytynibu). Zwrócono uwagę na fakt, że „brak jest możliwości stosowania kryzotynibu w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii cerytynibem. Przyczyną progresji choroby w trakcie terapii inhibitorami ALK jest najczęściej selekcja klonu komórek nowotworowych z mutacją genu ALK, warunkującą oporność na działanie inhibitorów ALK. Liczba mutacji oporności na kryzotynib jest zdecydowanie większa niż liczba mutacji oporności na cerytynib. Dlatego cerytynib często działa w przypadku oporności komórek nowotworowych na działanie kryzotynibu. Z tego samego względu czas wolny od progresji u chorych leczonych cerytynibem jest zazwyczaj dłuższy niż u chorych leczonych kryzotynibem”.

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.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 4 dokumenty opisujące aktualne standardy postępowania terapeutycznego w I linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014)

- Wytyczne Grupy Ekspertów 2014;

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego NDRP wskazuje się na konieczność ustalenia typu histologicznego nowotworu oraz wykrycia ewentualnej mutacji w genie EGFR, a w sytuacji niestwierdzenia jej obecności, zaleca się testy w kierunku wykrycia rearanżacji genu ALK. Przy wyborze opcji terapeutycznych najbardziej odpowiednich dla pacjenta duże znaczenie odgrywa również stopień zaawansowania choroby, stan sprawności i wiek pacjenta, jak również obecność chorób współistniejących.

W najnowszych wytycznych europejskich (ESMO 2018) oraz amerykańskich (NCCN 2018) w I linii leczenia pacjentów z potwierdzoną rearanżacją genu ALK zalecane są: alektynib, kryzotynib, cerytynib i brigatynib. Wytyczne NCCN wskazują alektynib jako preferowaną opcję terapeutyczną. W polskich wytycznych PTOK z 2014 r. wskazano, że alektynib był przedmiotem zaawansowanych badań klinicznych w analizowanej grupie chorych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty dotyczące finansowania produktu Zykadia w leczeniu 1 linii pacjentów z NDRP. Z odnalezionych rekomendacji jedna była pozytywna z ograniczeniami (NICE 2018). Rekomendacja ta podkreśla względy kosztowe – stwierdzała wymóg zapewnieniem leku Zykadia po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme). Natomiast pozostałe dwie dotyczyły aktualnego braku możliwości wydania rekomendacji – AMSWG z powodu „trwającej oceny NICE”, a SMC z powodu „niezłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu”.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zykadia jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji), w tym 1 kraju o zbliżonym PKB per capita (Grecja). Nie sprecyzowano jednak, w którym konkretnie wskazaniu lek jest refundowany (czy w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia ALK+ NDRP).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.72.2018.10.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075; 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)” (I linia leczenia)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)” (I linia leczenia)
2. Raport nr OT.4331.19.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)« (I linia leczenia)”. Data ukończenia: 31 października 2018 r.