



Rekomendacja nr 95/2018

z dnia 12 października 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 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.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

Przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami, z których najistotniejszym jest fakt, że populacja włączona do badania nie odpowiada w pełni populacji docelowej określonej w programie lekowym, zatem wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mogą być odmienne od wskazywanych w analizie klinicznej.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia alektynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności wypadł nieznacznie poniżej progu opłacalności, jednak część modelu ekonomicznego budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych kosztów. Obliczenia skorygowane przez Agencję (uwzględniające aktualizację danych kosztowych) wskazują na brak opłacalności kosztowej stosowania alektynibu względem chemioterapii.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej [redacted]. Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane



z przyjętymi w analizie kosztami. Oszacowania własne Agencji wskazują, że wydatki te mogą być wyższe (5-10% rocznie) niż oszacowane przez wnioskodawcę.

Mając powyższe na uwadze, Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli zabezpieczyć wydatki płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN: 5902768001143, cena zbytu netto: ██████████ zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" w ramach nowej grupy limitowej z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. 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 doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA (wg 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 rearanżacji genu ALK w III linii leczenia opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych jest kryzotynib, alektynib i cerytynib. W przypadku alektynibu i cerytynibu w wytycznych wskazuje się na ich zastosowanie głównie po niepowodzeniu terapią kryzotnibem.

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. Zdrow. Poz. 2018.67) aktualnie w populacji docelowej (z rearanżacją w genie ALK w I linii leczenia) refundowany jest kryzotynib (produkt Xalkori), który finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia. Należy zwrócić uwagę, że kryzotynib nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii, gdyż oceniane wskazanie dotyczy pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania.

Wnioskodawca jako komparator dla preparatu Alecensa wskazał monoterapię docetakselem (DOC) lub pemetreksedem (PEM), co należy uznać za wybór zasadny.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej alektynibu z cerytynibem, który pomimo, że nie jest refundowany może stanowić komparator do wnioskowanej technologii medycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Alektynib (ALC) to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).

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

- w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznym) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Alecensa jest węższe od wskazania rejestracyjnego wymienionego w pozycji drugiej (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 badanie ALUR porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALC z chemioterapią (CTH) (DOC lub PMX) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ niedrobnokomórkowym rakiem płuc z progresją choroby po chemioterapii skojarzonej zawierającej związek platyny oraz kryzotynibie. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 107 osób. Mediana okresu obserwacji wynosiła, w grupie ALC 6,5 mies., w grupie CTH (DOC lub PMX) 5,8 mies.

Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu jest wysokie w domenie dot. zaślepienia pacjentów i personelu (brak zaślepienia), zaś w pozostałych domenach ryzyko to określono jako niskie.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- RR – ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
- MD - różnica średnich (mean difference)
- NNT - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

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.

Skuteczność kliniczna

W porównaniu wykazano istotnie statystyczne różnice w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival):
 - w populacji ogólnej w ocenie badacza - w grupie badanej mediana PFS była dłuższa o 8,2 miesiąca (9,6 vs 1,4), HR= 0,15 [95% CI 0,08; 0,29]
 - w populacji ITT w ocenie komisji - w grupie badanej mediana PFS była dłuższa o 5,5 miesiąca (7,1 vs 1,6), HR= 0,32 [95% CI 0,17; 0,59]
- przeżycia wolnego od progresji w podgrupach:
 - pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN - różnica w medianach PFS wynosiła 8,3 miesiąca, HR=0,12 [95% CI 0,05; 0,27]
 - pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN - różnica w medianach PFS wynosiła 8,2 miesiąca, HR=0,09 [95% CI 0,02; 0,3]
- większego odsetka pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1) w ocenie zarówno badacza (RR= 13,12 [95% CI 1,86; 92,68], NNT=3 [95% CI 3; 5]) jak i komisji, (RR= 3,16 [95% CI 1,20; 8,35], NNT=5 [95% CI 3; 11])
 - częściowa odpowiedź na leczenie w ocenie badacza 13,12 [95% CI 1,86; 92,68], NNT=3 [95% CI 3; 5]

Mediana czasu do pogorszenia złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH (1,4 mies. [95% CI 0,9; 2,9] vs 1,6 mies. [95% CI 0,9; NE]). Natomiast mediany czasu do pogorszenia oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu były dłuższe dla pacjentów leczonych ALC w porównaniu z leczonymi CTH (odpowiednio: 2,7 mies. [95% CI 1,4; 9,7] vs 1,4 mies. [95% CI 0,8; NE] oraz 8,1 mies. [bd] vs 1,9 mies. [bd]). Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Należy zaznaczyć, że 70,6% pacjentów przeszło w wyniku progresji z grupy CTH do stosowania ALC, co zaburza wnioskowanie odnośnie OS. W żadnej z grup z badania ALUR nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,89 [95% CI 0,35; 2,24]).

Bezpieczeństwo

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do zgonu, zaprzestania lub przerwania terapii oraz do redukcji dawki leku.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących alektynib było istotnie statystycznie niższe w zakresie zmęczenia (RR=0,22 [95% CI 0,07;0,65]), nudności (RR=0,08 [95% CI 0,01; 0,65]), łysienia (RR=0,04 [95% CI 0,002;0,65] – na podstawie odczytu z wykresu) oraz neutropenii stopnia 3-5 (RR=0,05 [95% CI 0,003; 0,99]) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących chemioterapię.

Według ChPL Alecensa do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 20\%$ pacjentów) należy zaliczyć zaparcia (35%), obrzęk (30%, w tym obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

Analizę pośrednią skuteczności alektynib vs certynib oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [95% CI 0,32; 2,44]).

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR=0,38 [0,18; 0,77]), natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [95% CI 0,33; 1,31]).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono badanie DiBonaventura 2018, którego celem była ocena skuteczności praktycznej u pacjentów leczonych alektynibem po wcześniejszej terapii kryzotynibem.

Do badania włączono 207 pacjentów (wiek: $60,1 \pm 10,4$ lat; 53,6% mężczyzn). Pacjenci w badaniu byli starsi (mediana wieku: 60 vs 53 lata), częściej byli obecnymi palaczami (12% vs 1%), mieli lepszy ogólny stan zdrowia (45% vs 33% pacjentów miało „0” w skali ECOG) oraz rzadziej miało gruczolakoraka (83% vs 96%) w porównaniu do opublikowanych badań klinicznych. Obiektywny współczynnik odpowiedzi był wyższy niż w badaniach klinicznych (67,1% vs 51,3%), podobnie jak wskaźnik kontroli choroby (89,9% vs 78,8%), jednak różni się on w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego, ECOG i wcześniejszej historii leczenia. Przerwanie leczenia (0%) i zmniejszenie dawki leku (3,4%) z powodu działań niepożądanych nie występowały często u pacjentów stosujących alektynib.

Ograniczenia analizy

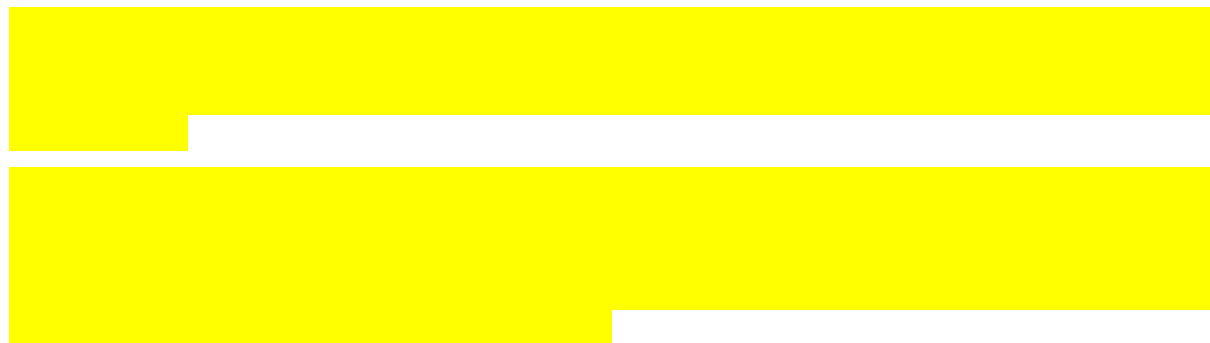
Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Pacjenci włączeni do badania ALUR w 100% mieli typ histologiczny gruczolakoraka, zatem w badaniu nie było pacjentów z pozostałymi typami histologicznymi, do których odnosi się wnioskowany program lekowy (wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).

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

- Wyniki badania pochodzą z analizy cząstkowej (interim analysis). Dane dla PFS są niedojrzałe, odnotowano 33,3-38,9% zdarzeń w grupie ALC oraz 60-80% w grupie CTH (odsetki w zależności od oceny przez badaczy czy też przez niezależną komisję). Dane dotyczące OS również są niedojrzałe, odnotowano 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH.
- Badania charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji oraz niską liczebnością grup. Ponadto w badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalne było przejście pacjentów między grupami (cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC), co ma wpływ na wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS).
- Część wyników pochodzi z abstraktów konferencyjnych lub niepublikowanych danych poufnych wnioskodawcy, nie natomiast z opublikowanych, pełno tekstowych publikacji, m. in. dane dotyczące jakości życia pacjentów, co utrudnia ich weryfikację.

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 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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 dożywotni (15 letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W ramach analizy porównano interwencje: ALC vs CTH. Uwzględniono koszty interwencji, leków dodatkowych, podania leków, kwalifikacji i monitorowania leczenia, leczenia po progresji choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Alecensa w porównaniu ze schematem chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wynosi [redacted]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy płatnika.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, [redacted]

Ograniczenia analizy

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

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

- wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanzacją ALK, szczególnie w przypadku ostatniej linii leczenia.
- Dane dotyczące alektynibu nie pochodzą jedynie z publikacji uwzględnionych w analizie klinicznej. Część danych dotyczących OS dla terapii ALC pochodzi z badań jednoramiennych II fazy (NP28761 oraz NP28673). Również użyteczność stanu progresja nie pochodzi z badania ALUR, lecz z publikacji Chouaid 2013.
- [redacted] ceny komparatora oparto o komunikaty DGL za okres listopad 2016 – październik 2017, a więc obecnie już nieaktualne.
- W odniesieniu do kosztów podania chemioterapii przyjęto, że wszystkie podania odbywają się w ramach hospitalizacji jednego dnia. Dane NFZ wskazują, że podania chemioterapii mogą

odbywać się również w ramach świadczenia nr 5.08.05.0000172 „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)”.

- W analizie założono, że koszt kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK, zawiera się w rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego. Dane NFZ nie wskazują jednak, aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ww. ograniczenia przeprowadzono obliczenia własne [REDAKTOWANE] przyjmując następujące założenia:

- cena chemioterapii na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018r.
- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków w katalogu chemioterapii, uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 378,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji).

Przyjmując powyższe założenia, przy braku zmian pozostałych parametrów modelu oszacowano, że współczynnik ICUR z perspektywy NFZ, [REDAKTOWANE]

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 Alecensa w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono w 3-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 kategorie kosztowe jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji stosującą wnioskowaną terapię określono na [redacted] pacjentów w 2019 roku, [redacted] osób w 2020 roku i [redacted] osoby w 2021 roku

[redacted]

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy warunkowane liczebnością pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii KRYZ. W analizie podstawowej przyjęto, że liczba ta wynosić będzie 100, a w wariantcie minimalnym – 60. W wariantcie maksymalnym założono, że odsetek pacjentów po niepowodzeniu KRYZ, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia, wynosi 100%.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników wpływają następujące aspekty:

- [redacted] ceny komparatora oparto o komunikaty DGL za okres listopad 2016 – październik 2017, a więc dane obecnie już nieaktualne. Wnioskodawca odmówił przedstawienia aktualizacji, dlatego dane te zostały zaktualizowane w obliczeniach własnych Agencji;
- w odniesieniu do kosztów podania chemioterapii w analizie wnioskodawcy przyjęto, że wszystkie podania odbywają się w ramach hospitalizacji jednego dnia. Dane NFZ wskazują, że podania chemioterapii dużo częściej odbywają się w ramach świadczenia nr 5.08.05.0000172 „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)”;
- w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztu opieki terminalnej (jedynie kosztu leczenia przeciwbólowego i monitorowania);
- w analizie założono, że koszt kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK, zawiera się w rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ww. ograniczenia przeprowadzono oszacowania przyjmując następujące założenia:

- ceny substancji wychodzących w skład chemioterapii na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 - zmiana ceny za 1 mg
- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 375,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji).

Przy uwzględnieniu powyższych wartości wyniki inkrementalne BIA z perspektywy płatnika

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem Agencji treść wnioskowanego PL powinna jednoznacznie określać stadium IIIb, co pozwoliłoby na uniknięcie sytuacji, w której to zakwalifikowano by pacjentów w stadium IIIa. Obawy Agencji są tym bardziej uzasadnione w świetle rekomendacji klinicznych PTOK 2013 wskazujących, że „chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętnej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB”. Należy podkreślić, iż ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny jednoznacznie wskazał, że pacjenci w stopniu zaawansowania IIIA (i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji) nie będą mogli być leczeni we wnioskowanym programie lekowym. Natomiast inny ekspert stwierdził, że „w badaniu ALEX nie uczestniczyli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA, a więc rozważanie zastosowania alektynibu w wymienionej grupie nie jest uzasadnione.” Niemniej jednak, Agencja proponuje doprecyzować powyższe zapisy wnioskowanego PL w taki sposób, aby jednoznacznie wskazywały na leczenie NDRP w stopniu IIIB i IV z jednoczesnym odniesieniem do stopni zaawansowania raka płuc wg. UICC 2009.

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.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej: 1102.0 Omalizumabum

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej oraz wyłączności rynkowej leków oryginalnych w ramach tych samych grup limitowych.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem alektynibu wyniosą w perspektywie analizy około . Mogą one zostać pokryte ze wskazanych powyżej źródeł oszczędności, oszacowane oszczędności dla NFZ wynoszą około 18,87 mln PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2015, 2017)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2014)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016)
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PTOK 2013)
- Wytyczne Grupy Ekspertów 2014; Jassem J., Biernat W., Bryl M. i in., Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnienie zalecenia ekspertów.

Większość wytycznych, a zwłaszcza rekomendacje PTOK 2013 zaznacza, iż wybór leczenia powinien być zależny od cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami w genach EGFR i ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych chemioterapia. Cztery wytyczne (NCCN2018, ESMO2016, ASCO2017, PTOK2013) wyszczególniają w terapii alektynib, najczęściej po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Wytyczne stawiają na równi alektynib z cerytynibem i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Rekomendacje PTOK2013 jedynie przedstawiły istnienie alektynibu bez konkretnych zaleceń w stosunku do niego, jednak w czasie opublikowania tych wytycznych badania nad lekiem były w toku. Wytyczne ESMO2016 jedynie zalecają stosowanie alektynibu w III linii, reszta wytycznych zaleca terapię w II linii. Wytyczne, które nie przedstawiły w terapii alektynibu ze względu na datę ich publikacji wymagają zaktualizowania względem nowych terapii w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK+.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2017 i Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health2018) i 1 negatywną (Scottish Medicine Consortium2017) u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem.

Decyzja CADTH 2018 została wydana warunkowo, jeśli opłacalność zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu. Stwierdzono korzyść kliniczną alektynibu ze względu na poprawę PFS i fakt, że nie wywołuje odczuwalnych szkód w zakresie jakości życia w porównaniu do chemioterapii. Rekomendacja negatywna wynikała z braku złożenia wniosku o ocenę leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Alecensa jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych: Belgia, Dania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria i Szwecja).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.247.2018.16.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN: 5902768001143; 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 95/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia
2. Raport nr OT.4331.29.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” – III linia”. Data ukończenia: 27.09.2018 r.