



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Cyramza (ramucyrumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie zaawansowanego raka żołądka
ramucyrumabem (ICD-10 C16)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.20.2016

Data ukończenia: 30.06.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie objawowe, najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRTH	chemioradioterapia
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCF	schemat DCF, tj. docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECF	schemat ECF, tj. epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ECX	schemat ECX, tj. epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina
ELF	schemat ELF, tj. etopozyd, folinian wapnia, 5-fluorouracyl
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EOX	schemat EOX, tj. epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 36)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro – Quality of Life Questionnaire)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRI	schemat FOLFIRI, tj. folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PAK	paklitaxel
RAM	ramucyrumab
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (Weighted Mean Difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.2. Opis proponowanego programu lekowego	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	28
4.3. Komentarz Agencji	30

5. Ocena analizy ekonomicznej	31
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	31
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	31
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	32
5.2.2. Wyniki analizy progowej	33
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	33
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	34
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	35
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	37
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	37
5.4. Komentarz Agencji	38
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	41
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości	44
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	45
6.4. Komentarz Agencji	45
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	46
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	47
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	48
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	50
11.1. Opinie ekspertów klinicznych	50
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	50
12. Kluczowe informacje i wnioski	51
13. Źródła	53
14. Załączniki	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:
17.05.2016 r. PLA.4600.310.2015.7.KKU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA, Houten
Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2016 r., znak PLA.4600.310.2015.7.KKU (data wpływu do AOTMiT 17.05.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Następujące analizy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDAKTOWANE] Wersja 1.0, Warszawa, 10 grudnia 2015 r.
- Analiza ekonomiczna „Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDAKTOWANE], Wersja 1.0, Warszawa, 12 grudnia 2015 r..
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDAKTOWANE] Wersja 1.0, Warszawa, 8 grudnia 2015 r.
- Analiza racjonalizacyjna Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDAKTOWANE] Wersja 1.0, Warszawa, 11 grudnia 2015 r.

Wnioskodawca pomimo wykorzystania w analizach dodatkowych niepublikowanych źródeł, nie przedłożył ich wraz z wnioskiem w celu umożliwienia ich weryfikacji przez analityków Agencji. Powyższe dotyczy m.in. niepublikowanych danych z badania RAINBOW oraz kopii oryginałów opinii uzyskanych w ramach badania ankietowego.

Dodatkowo w opinii analityków wnioskodawca w celu zachowania przejrzystości powinien przedstawić również informację o zachodzeniu (bądź nie) konfliktu interesów w przypadku innych osób niż autorzy analiz HTA, które brały udział w ich przygotowaniu bądź były źródłem wykorzystywanych w analizach danych (tj. autorzy badania ankietowego czy eksperci kliniczni).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898
Kod ATC	L01XC21
Substancja czynna	Ramucyrumab
Dawkowanie	<u>Cyramza w skojarzeniu z paklitakselem</u> Zalecana dawka ramucyrumabu to 8 mg/kg, podawane przed paklitakselem wlewie dożylnym w pierwszym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Zalecana dawka paklitakselu to 80 mg/m ² , podawane wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut w pierwszym, ósmym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Każdorazowo przed podaniem paklitakselu wlewie dożylnym u pacjentów należy wykonać morfologię krwi i badania biochemiczne krwi, aby ocenić czynność wątroby.
Droga podania	Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy Cyramza podawany jest wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut. Produktu nie należy podawać w bolusie dożylnym ani w dawce uderzeniowej. Nie należy skracać w ymaganego czasu trwania wlew u dożylnego wynoszącego około 60 minut, dlatego maksymalne tempo infuzji nie powinno przekraczać 25 mg na minutę. Można natomiast wydłużyć czas trwania wlew u. W trakcie wlew u należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy reakcji na wlew (patrz punkt 4.4). Należy także zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłoka naczyń (ang. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia w iązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. W yniku tego ramucyrumab hamuje stymulowaną przez ligand aktywację VEGFR-2 i elementy szlaku sygnałowego, w tym aktywowane mitogenem kinazy białkowe p44/p42, neutralizując indukowaną przez ligand proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłoka.

Źródło: ChPL Cyramza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cyramza, oprócz wnioskowanego wskazania, jest zarejestrowany także „w monoterapii (...) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny lub fluoropirymidyną oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie.” Zalecana dawka ramucyrumabu stosowanego w monoterapii to 8 mg/kg co 2 tygodnie.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane 19 grudnia 2014 r. w ramach procedury centralnej.

Dnia 4 lipca 2012 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocznego (oznaczenie: EU/3/12/1004) dla ramucyrumabu w leczeniu raka żołądka. W grudniu 2015 roku na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lek ten został usunięty ze wspólnotowego rejestru leków sierocnych (Community register for Orphan Medicinal Products).¹

Źródło: ChPL Cyramza

¹ <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1004.htm> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Cyramza nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Oceniany był natomiast paklitaxel w leczeniu nowotworu złośliwego żołądka, a który zgodnie z wnioskiem ma być stosowany w skojarzeniu z omawianym lekiem. Poniżej przedstawiono Opinię Rady Przejrzystości:

Tabela 2. Stanowiska Rady Przejrzystości

Nr i data wydania	Treść Opinii Rady Przejrzystości
Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją leków, (...), zawierających substancję czynną paclitaxelum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwór złośliwy żołądka (kody ICD-10: C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia - w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z danymi piśmiennictwa naukowego leki zawierające substancję czynną Paclitaxel są stosowane w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka jako II linia leczenia i ich skuteczność jest podobna, a profil toksyczności nieco korzystniejszy, w porównaniu do innych chemioterapeutyków stosowanych w tym wskazaniu, takich jak irinotekan. W Polsce średnia cena leków zawierających paclitaxel jest niższa niż średnia cena leków zawierających irinotekan, który jest finansowany w naszym kraju ze środków publicznych jako II linia leczenia raka żołądka.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

„Leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”.

3.1.2.2. Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej przedstawiono wybrane elementy uzgodnionego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”.

Tabela 4. Wybrane elementy wnioskowanego programu lekowego

Element	Opis
1. Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykow o-żołądkowego; 2) nowotwór miejscowy zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami; 3) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1; 4) udokumentowana obiektywna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wczesniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 w klasyfikacji Zubrod-WHO lub ECOG; 7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a. liczba granulocytów $\geq 1500/\text{mm}^3$, b. liczba trombocytów $\geq 100\,000/\text{mm}^3$; 8) wyniki badania czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a. obliczony klirens kreatyniny $\geq 50 \text{ ml/min}$; b. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, c. aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; 9) wyniki badania układu krzepnięcia: <ol style="list-style-type: none"> a. czas częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT) w zakresie wartości prawidłowych, b. czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych; 10) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania ramucyrumabu: <ol style="list-style-type: none"> a. nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze; b. ciąża lub karmienie piersią; c. źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; d. zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodnie od momentu kwalifikacji do leczenia lub brak wygojenia rany pooperacyjnej; e. białkomocz dobowy $> 1\text{g}$; f. czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy; g. zagrażające życiu krwawienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy; h. inne choroby, które zdaniem lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do leczenia w programie; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania paklitakselu. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
2. Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia</p>
3. Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) nieakceptowalna lub nawracająca toksyczność uniemożliwiająca kontynuację leczenia; 3) leczenie ramucyrumabem należy zakończyć definitywnie w przypadku wystąpienia: ciężkiego incydentu zakrzepowo-żylowego, perforacji przewodu pokarmowego, ciężkiego krwawienia związanego ze stosowaniem ramucyrumabu (w stopniu 3. lub 4. według kryteriów NCI CTCAE), samoistnego wytworzenia przetoki, wystąpienia zespołu nerczycowego lub białkomoczu przekraczającego 3 g/dobę; istotnego klinicznie nadciśnienia, które nie może być w bezpieczny sposób kontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych; reakcji na wlew w stopniu 3. lub 4. według NCI CTCAE; 4) nadwrażliwość na ramucyrumab lub paklitaksel w stopniu 3. lub 4. według NCI CTCAE; 5) utrzymujące się obniżenie sprawności do stopnia 3. lub 4. według kryteriów WHO lub ECOG; 6) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie;

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest szersze niż kryteria włączenia do programu lekowego, tj. we wniosku nie określono, czy leczenie („dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”) ma stanowić terapię skojarzoną z paklitakselem czy też leczenie ramucyrumabem w monoterapii.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ. Leczenie zaawansowanego raka żołądka jest finansowane w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ, Załącznik B.58.), jednak obecnie program obejmuje leczenie chorych na raka żołądka z przerzutami trastuzumabem w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną, bez wcześniejszej chemioterapii.

Paklitaksel, z którym wnioskowany lek ma być stosowany w skojarzeniu, znajduje się na wykazie refundowanych chemioterapii, jest dostępny dla pacjenta bezpłatnie, m.in. we wskazaniu: nowotwór złośliwy żołądka (kod ICD-10: C16) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia.

Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Cyramza nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W opinii analityków Agencji wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

Poziom odpłatności został określony prawidłowo – zgodnie z zapisami ustawy o refundacji.

Źródło: MZ 25042016

3.2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano na podstawie pozycji „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Nowotwory układu pokarmowego”, aktualizacja 02.12.2015 r.).

Definicja i etiopatogeneza

ICD-10: C16. Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym zakażenia bakteryjne (*Helicobacter pylori*), a także specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), będące istotnymi dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób (≤ 45 r.). Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Rozpoznanie

Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), mięsaki oraz nowotwory neuroendokryne (NET).

Wg histoklinicznej klasyfikacji Lauréna (uwzględnia morfologię komórek i sposób naciekania) wyróżnia się dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

- jelitowy – wykazuje morfologiczne podobieństwo do błony śluzowej jelita; towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastyczną jelitową; charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;
- rozlany – rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic; ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immunohistochemicznie określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu HER2 metodą FISH. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym we wpuście żołądka lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie.

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny. Gruczolakoraki, które powstały w żołądku w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego, lub które powstały w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i nie szerzą się na przełyk, są klasyfikowane jako rak żołądka. U chorych z przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

Leczenie uogólnionego raka żołądka

„Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od

stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć, a nie ciągłych wlewów.

„Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-rocznych przeżyć 47 v. 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu 1. linii chorych z guzami wykazującymi nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące (...).

Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem. W badaniu III fazy przeprowadzonym w populacji japońskiej wykazano porównywalną aktywność irynotekanu i paklitakselemu w schemacie cotygodniowym. W leczeniu drugiej linii **ramucyrumab** (przeciwciało monoklonalne antagonizujące receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń – VEGFR-2, vascular endothelial growth factor 2) w monoterapii ma przewagę wobec placebo w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Udało się również wykazać wydłużenie przeżyć u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem wobec samodzielnej CHT. Bezwzględna różnica w wartościach median czasu całkowitego przeżycia wynosiła 1,4 miesiąca w przypadku monoterapii oraz 2,2 miesiąca w przypadku terapii skojarzonej (względne zmniejszenie ryzyka zgonu o ok. 20%).”

Źródło: PTOK 2013 (aktualizacja: 02.12.2015 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii.

Wnioskodawca szacuje roczną populację pacjentów spełniających kryteria selekcji do programu lekowego na ok. 728 pacjentów rocznie. W ramach weryfikacji analitycy Agencji uzyskali podobną wartość (rozdział 6. Ocena analizy wpływu na budżet).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 03.06.2016 r.).

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok Kraj / region	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>U chorych na <u>raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego</u>, w leczeniu drugiej linii u chorych pozostających w dobrym stopniu sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na CTH pierwszej linii, należy rozważyć wykorzystanie taksonu lub irynotekanu; u osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).</p> <p>W przypadku <u>raka żołądka</u>, jeśli progresja wiąże się z nieoperacyjnością, wskazane jest zastosowanie chemioterapii drugiej linii lub chemioradioterapii. Chemioterapię II linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetaksem, paklitaksem lub irynotekaniem.</p> <p>Napromienianie paliatywne jest uzasadnione w przypadku chorych nieresekcyjnych z niedokrwistością oraz z żęzieniem/niedrożnością w okolicy wpustu lub odźwiernika. Leczenie nawrotów jest mało skuteczne i w wskazaniach są indywidualizowane.</p> <p>W badaniu III fazy w populacji japońskiej wykazano porównywalną aktywność irynotekanu i paklitakselu w schemacie cotygodniowym. W leczeniu drugiej linii ramucyrumab w monoterapii ma przewagę w obecności placebo w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Wykazano także wydłużenie przeżycia u chorych leczonych RAM+PAK w obecności samodzielnej chemioterapii. Nie zaleca się paliatywnej resekcji żołądka, gdy u chorego nie występują objawy.</p>
NCCN 2016 (USA)	<p>W przypadku <u>mięsiakowatych nowotworów nieoperacyjnych, nowotworów lub przerzutów raka żołądka</u> u chorych w stanie sprawności w skali Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub w skali ECOG ≤ 2 stosuje się terapię systemową, uczestnictwo w badaniu klinicznym (zgodnie z przekonaniem zespołu NCCN, udział w badaniu klinicznym stanowi najlepszą opcję leczenia dla chorych na nowotwór) lub BSC. W przypadku <u>raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego</u>, po dwóch kolejnych schematach chemioterapii, dalsze leczenie powinno być zależne od stanu sprawności oraz od możliwości udziału chorych w badaniach klinicznych (w przypadku podejrzenia przerzutów gruczolakoraka należy wykonać test w kierunku oceny statusu HER2, jeśli nie był wykonywany).</p> <p><u>Terapia systemowa:</u></p> <p>Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, stanu sprawności pacjenta, chorób współistniejących oraz toksyczności leczenia. W przypadku przerzutów gruczolakoraka u chorych z nadekspresją HER2 (HER2+) do schematu CTH powinien być dodany trastuzumab.</p> <p>Dwulekowe schematy chemioterapii są preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze względu na niższą toksyczność. Schematy trójlekowe powinny być zarezerwowane dla chorych w dobrym stanie sprawności, u których regularnie można kontrolować występowanie objawów toksyczności.</p> <p><u>Preferowane terapie w II linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab + paklitaksel; • docetaksel; • paklitaksel; • irynotekan; • ramucyrumab. <p><u>Inne schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • irynotekan + cisplatyna; • irynotekan + fluoropirymidyna (fluorouracyl² lub kapecytabina); • docetaksel + irynotekan. <p>Dozwolone są alternatywne schematy leków cytotoksycznych, biorąc pod uwagę ich dostępność, preferencje lekarza oraz stwierdzone u chorego przeciwwskazania.</p> <p><u>BSC</u></p> <p>W zależności od objawów (krwawienie, niedrożność, ból, nudności/wymioty), zalecane są określone zabiegi, tj. zabiegi endoskopowe, zabiegi chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia, leczenie przeciwbólowe, przeciwwymiotne.</p>
ESMO 2013* (Europa)	<p>U chorych na <u>zaawansowanego raka żołądka</u> w dobrym stanie sprawności II linia chemioterapii (np. irynotekan, docetaksel lub paklitaksel) w porównaniu do BSC związana jest z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz poprawą jakości życia. W wytycznych wskazuje się na podobną skuteczność paklitakselu i irynotekanu.</p> <p>Dodatkowo, zawsze należy rozważyć zaproponowanie choremu uczestnictwa w badaniu klinicznym.</p> <p>Alternatywnie, u chorych z progresją choroby po ponad 3 miesiącach od I linii chemioterapii, odpowiednio może być rozważenie ponownej terapii tym samym schematem leczenia.</p> <p>U chorych na objawowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka, radioterapia hipofrakcyjona jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem, które może złagodzić krwawienie, objawy niedrożności czy ból.</p> <p>Dodatkowo wytyczne wskazują, że ramucyrumab (w monoterapii), stosowany w terapii II rzutu w porównaniu do BSC wykazał wydłużenie OS o 1,4 miesiąca.</p> <p>W przypadku przerzutowego <u>raka połączenia przełykowo-żołądkowego</u> u wybranych pacjentów (w szczególności u pacjentów w dobrym stanie sprawności) zalecana jest chemioterapia w ramach BSC. Dodatkowo, w ramach II linii leczenia zaleca się leczenie taksonami w monoterapii.</p>

*rekomendacje dotyczące gruczolakoraka żołądka wydane wspólnie przez ESMO/ ESO/ ESTRO w 2013 r.

² w określonych schematach opartych na fluorouracylu wskazane jest skojarzenie z leukoworyną

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) wnioskowana technologia medyczna (ramucyrumab) obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych. W analizowanym wskazaniu tj. zaawansowany rak żołądka w drugiej linii leczenia refundowany jest paklitaksel, zaś pozostałe substancje czynne wskazywane w rekomendacjach klinicznych jako preferowane terapie w II linii leczenia, tj. docetaksel oraz irynotekan refundowane są m.in. we wskazaniu C16 (wraz z podtypami) określonym wg kodu ICD-10 – leki te dostępne są dla pacjenta bezpłatnie (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0 zł), w ramach katalogu chemioterapii.

Tabela 6. Refundacja leków we wskazaniu wg ICD-10 C16 (wraz z podtypami) w katalogu chemioterapii

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1013.0, Docetaxelum					
Camitotic, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84
Camitotic, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36
Camitotic, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	5909990811007	1474,29	1548	1548
Docetaxel - Ebew e, koncentrat*, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990777006	237,6	249,48	249,48
Docetaxel - Ebew e, koncentrat*, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990777020	972	1020,6	1020,6
Docetaxel - Ebew e, koncentrat*, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990850280	1047,6	1099,98	1099,98
Docetaxel Accord, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	54	56,7	56,7
Docetaxel Accord, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	155,36
Docetaxel Accord, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	310,72
Docetaxel Hospira, koncentrat*, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990786466	59,4	62,37	62,37
Docetaxel Hospira, koncentrat*, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990786473	237,6	249,48	249,48
Docetaxel Hospira, koncentrat*, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990786480	475,2	498,96	498,96
Docetaxel Kabi, koncentrat*, 80 mg/4ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994328	147,96	155,36	155,36
Docetaxel Kabi, koncentrat*, 120 mg/6ml	1 fiol.po 6 ml	5909990994342	221,94	233,04	233,04
Docetaxel Kabi, koncentrat*, 160 mg/8ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994359	295,92	310,72	310,72
Docetaxel Kabi, koncentrat*, 180 mg/9ml	1 fiol.po 9 ml	5909990994366	332,91	349,56	349,56
Docetaxel Kabi, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991030001	54	56,7	56,7
1025.0, Irinotecanum					
Camppto, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26
Camppto, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176	237,39	249,26	249,26
Camppto, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183	651,02	683,57	683,57
Irinotecan Fresenius, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46
Irinotecan Fresenius, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55
Irinotecan Fresenius, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	264,6	277,83	277,83
Irinotecan Fresenius, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	160,92	168,97	168,97

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Irinotecan medac, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	37,8	39,69	39,69
Irinotecan medac, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	75,6	79,38	79,38
Irinotecan medac, koncentrat*, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	183,6	192,78	192,78
Irinotecan-Ebew e, koncentrat*, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	34,56	36,29	36,29
Irinotecan-Ebew e, koncentrat*, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	75,6	79,38	79,38
Irinotecan-Ebew e, koncentrat*, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	127,44	133,81	133,81
Irinotecan-Ebew e, koncentrat*, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	216	226,8	226,8
Irinotecan-Ebew e, koncentrat*, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	394,2	413,91	413,91
1032.0, Paclitaxelum					
Paclitaxel Kabi, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27	28,35	28,35
Paclitaxel Kabi, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57
Paclitaxel Kabi, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,6	79,38	79,38
Paclitaxel Kabi, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,2	158,76	158,76
Paclitaxel Kabi, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,4	317,52	317,52
Paclitaxel-Ebew e, koncentrat*, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,4	34,02	34,02
Paclitaxel-Ebew e, koncentrat*, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108	113,4	113,4
Paclitaxel-Ebew e, koncentrat*, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162	170,1	170,1
Paclitaxel-Ebew e, koncentrat*, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324	340,2	340,2
Paclitaxelum Accord, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27	28,35	28,35
Paclitaxelum Accord, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57
Paclitaxelum Accord, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,2	158,76	158,76
Paclitaxelum Accord, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	88,56	92,99	92,99
Paclitaxelum Accord, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	303,48	318,65	318,65
Sindaxel, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58
Sindaxel, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78
Sindaxel, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78
Sindaxel, koncentrat*, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65

* koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawca za najbardziej zasadne uznał „porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ramucyrumabu (Cyramza) w skojarzeniu z paklitakselem, względem BSC oraz paklitakselu, który spośród wymienionych chemioterapii finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w zakresie najbardziej zbliżonym do analizowanej populacji chorych”. (AKL/APD wnioskodawcy, str.63)

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Paklitaksel	„Według stanowisk wiodących zagranicznych organizacji wydających wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych na raka żołądka lub raka połączenia przełyków o-żołądkowego, u chorych w dobrym stanie sprawności po I linii chemioterapii, mogącej zawierać m.in. pochodną platyny i fluoropirymidynę, zaleca się uczestnictwo chorego w badaniu klinicznym, zastosowanie BSC lub chemioterapii – najczęściej wskazywaną i jednocześnie zalecaną/preferowaną terapią jest paklitaksel .”	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.
BSC	„Według badania ankietowego, przeprowadzonego wśród polskich klinicystów, w analizowanej populacji chorych stosuje się BSC (średnio u 44% chorych) lub chemioterapię (najczęściej w skazywanymi terapiami w II linii chemioterapii były: epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina u 10,5% chorych, irynotekan + fluorouracyl/leukoworyna u 8,6% chorych, fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan u 8,4% chorych). Wskazywany przez zagraniczne wytyczne paklitaksel także został wymieniony przez ekspertów w badaniu ankietowym, jednak u mniejszego odsetka niż w wymienione w yżej terapię. Może to być związane z faktem, że lek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dopiero od marca 2015 roku i być może nie jest jeszcze tak powszechnie stosowany.”	Komentarz pod tabelą.

Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca w uzasadnieniu wskazuje na zapisy wytycznych klinicznych oraz opinie ekspertów klinicznych, wśród których przeprowadził ankietę dotyczącą m.in. terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Sformułowanie wnioskodawcy, że „najczęściej wskazywaną i jednocześnie zalecaną/preferowaną terapią jest paklitaksel” może budzić wątpliwości, gdyż w żadnej z przedstawionych w AKL/APD wnioskodawcy rekomendacji analitycy Agencji nie odnaleźli dokładnego potwierdzenia tego twierdzenia. Wytyczne te, jako substancje zalecane w II linii chemioterapii wymieniają m.in. paklitaksel, docetaksel, a także irynotekan, bez faworyzowania żadnej z nich. Dodatkowo, w wytycznych ESMO, ESSO, ESTRO 2013 wskazuje się na podobną skuteczność paklitakselu i irynotekanu.

Ponadto, biorąc pod uwagę odpowiedzi ankietowanych ekspertów klinicznych, m.in. w pytaniu nr. 15. „Czy stosujecie Państwo u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka chemioterapię II linii? U jakiego odsetka chorych (szacunkowo) przeleczonych I linią chemioterapii? Proszę przypisać odsetek chorych leczonych w II linii do poszczególnych schematów.” – zgodnie z odpowiedziami ekspertów, docetaksel, a także irynotekan otrzymały wyższe średnie niż terapia paklitakselem. W pytaniu 17. „Która z pochodnych taksanów wydaje się Panu/Pani korzystniejsza dla większości chorych?” – najwyższą średnią uzyskał docetaksel.

Dodatkowo, docetaksel oraz irynotekan podobnie jak paklitaksel znajdują się na wykazie refundowanych chemioterapii oraz są dostępne dla pacjenta bezpłatnie, m.in. we wskazaniu: nowotwór złośliwy żołądka (kod ICD-10: C16, wraz z podtypami).

W opinii analityków Agencji wybór paklitakselu jako technologii alternatywnej jest zasadny, w szczególności biorąc pod uwagę wskazania w ChPL, gdzie ramucyrumab w leczeniu wnioskowanej populacji zalecany jest m.in. w skojarzeniu z paklitakselem, a badanie rejestracyjne dla tego połączenia opierało się na porównaniu z monoterapią paklitakselem. Dodatkowo biorąc pod uwagę stosowane we wnioskowanym wskazaniu schematy, paklitaksel wydaje się być najtańszy z wskazanych leków (paklitaksel, docetaksel, irynotekan), przy założeniu dawkowania raz na 3 tygodnie³.

Wątpliwości natomiast może wzbudzać wybór najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jako komparatora dla wnioskowanego schematu RAM+PAK. W odnalezionych przez wnioskodawcę wytycznych klinicznych BSC wskazywane jest jako opcja terapeutyczna u chorych z określonymi objawami towarzyszącymi (NCCN

³ wnioskodawca uwzględnia jednak w analizie ekonomicznej podawanie paklitakselu 3 razy na 28 dniowy cykl – przy takim dawkowaniu koszty docetakselu i paklitakselu są zbliżone (wartości zależą od kosztu podania leków)

2014/2015, PTOK 2013), takimi jak np. krwawienie, ból, niedrożność, nudności/wymioty, w zależności od występowania których stosuje się odpowiednie metody leczenia. Dodatkowo, wytyczne dotyczące gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wskazują, iż w ramach BSC zalecana jest chemioterapia.

W opinii analityków Agencji, pacjenci z populacji docelowej będą jednak poddawani leczeniu aktywnemu, z wykorzystaniem chemioterapii opartych m.in. na paklitakselu/docetakselu lub irynotekanie, lub w miarę możliwości przystąpią do udziału w badaniach klinicznych, natomiast w przypadku wystąpienia dodatkowych objawów, takich jak krwawienie czy niedrożność, dodatkowo zastosowane będą metody leczenia określone jako leczenie wspomagające (BSC).

W związku z faktem, iż wnioskowana technologia obejmuje stosowanie ramucyrumabu łącznie z paklitakselem, populację docelową stanowili będą pacjenci, u których rozważane jest leczenie chemioterapią (głównie w celu wydłużenia przeżycia). Podobne stanowisko jest prezentowane w opiniach eksperckich⁴, w których wskazuje się, iż leczenie powinno być dobierane w zależności od stanu sprawności, preferencji pacjenta czy potrzeby osiągnięcia remisji. U pacjentów ze słabym stanem sprawności (ECOG 2-4) lub bez motywacji do osiągnięcia remisji zalecane jest BSC, natomiast u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) z dużą motywacją do osiągnięcia remisji zaleca się ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem. Dla tych pacjentów technologią opcjonalną będą inne aktywne terapie (w artykule wymienione są m.in. monoterapie taksanami i irynotekaniem).

⁴ Lordick F. Gastrointestinal cancer: Over the RAINBOW – renaissance in antiangiogenesis. Nature Reviews Clinical Oncology 12, 7–8 (2015)

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych najwyższej jakości (randomizowanych), w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo RAM w skojarzeniu z PAK względem PAK lub BSC, a także (w przypadku braku badań bezpośrednich) badań umożliwiających porównanie pośrednie. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania bezpośredniego.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełyków o-żołądkowego, u których w ykazoano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirydynę.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem, 8 mg/kg, w ok. 60-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni (podawany przed paklitakselem). Zalecana dawka paklitakselu w ynosi 80 mg/m ² , w e wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Zgodne z wnioskiem
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> BSC Paklitaksel w dawce 175 mg/m² podawany w 3 godz. w lewie dożylnym w 1. dniu cyklu trwającego 21 dni. 	Niezgodny z kryteriami włączenia.	Komentarz pod tabelą
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zgony; czas przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival); jakość życia; progresja choroby; odpowiedź na leczenie; systemowa terapia przeciw nowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją; profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.	Brak uwag
Typ badań	Badania randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak uwag

W związku z brakiem badań typu head-to-head dla BSC wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań, które mogłyby posłużyć do wykonania porównań bezpośrednich, pośrednich lub wielokrotnie pośrednich przez wspólną referencję (paklitaksel, docetaksel, irynotekan, irynotekan + cisplatyna, mFOLFIRI (zmodyfikowany schemat FOLFIRI), ramucyrumab). Kryteria selekcji badań do porównania pośredniego znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Uwagi analityków Agencji

W kryteriach włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił jedynie badania z randomizacją. W selekcji nie wzięto pod uwagę innych typów badań, w tym badań obserwacyjnych. Mimo, iż badania obserwacyjne cechują się niższą wiarygodnością, niż RCT, to ich wyniki mogą stanowić dodatkowe źródło informacji nt. skuteczności terapii.

Paklitaxel we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z obwieszczeniem MZ jest finansowany w katalogu chemioterapii. Jak zaznaczył wnioskodawca, zgodnie z ChPL paklitaxel wskazany jest w terapii raka jajnika, raka piersi, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz mięsaka Kaposiego w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności. Zarejestrowane wskazania nie obejmują pacjentów chorych na GŻ lub GPPŻ, w związku z czym brak jest określonego dawkowania dla paklitaxelu we wnioskowanym wskazaniu. Dla analizowanej populacji wielkość i schemat dawkowania wnioskodawca ustalił na podstawie wytycznych NCCN. W tabeli z kryteriami włączenia do przeglądu wnioskodawca uwzględnił jedynie paklitaxel w dawce 175 mg/m² podawany w 3 godz. wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu trwającego 21 dni. Natomiast zgodnie z wytycznymi NCCN u chorych na GŻ i GPPŻ możliwe jest także stosowanie paklitaxelu w dawce 80 mg/m² dnia 1., 8. i 15., cykl powtarzany co 28 dni (takie samo jak dla leczenia skojarzonego z RAM) oraz 80 mg/m² co tydzień, cykl powtarzany co 28 dni. W związku z brakiem uwzględnienia przez wnioskodawcę w kryteriach kwalifikacji innych niż wymieniony schemat dawkowania PAK, badanie RAINBOW, jako niespełniające kryteriów włączenia, nie powinno zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W opinii analityków Agencji kryteria selekcji powinny obejmować różne schematy dawkowania paklitaxelu, zgodnie z zalecanymi w wytycznych klinicznych (1. 80 mg/m² dnia 1., 8. i 15., cykl 28 dni, 2. 80 mg/m² co tydzień, cykl 28 dni, 3. 135-250 mg/m² co trzy tygodnie).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz ASCO i ESMO. Dodatkowo przeszukano również bazy abstraktów konferencyjnych ASCO. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 02.11.2015 r. Zastosowano hasła zawierające terminy dotyczące populacji docelowej (gruczolakorak żołądka, gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego), interwencji badanej (ramucyrumab, paklitaxel) oraz terapii stanowiących potencjalne połączenie w metaanalizie sieciowej (wybrano najczęściej wymieniane i jednocześnie preferowane/zalecane przez wytyczne kliniczne terapie, tj. paklitaxel, docetaxel, irynotekan, mFOLFIRI, ramucyrumab). Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego punktów końcowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, wskazania oraz typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.06.2016 r. W ich wyniku analitycy Agencji odnaleźli publikacje AI-Batran 2016 dotyczącą oceny jakości życia i stanu sprawności wśród pacjentów uczestniczących w badaniu RAINBOW. Wyniki z publikacji AI-Batran 2016 zostały opisane w niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego 1 badanie RCT (RAINBOW, publikacja Wilke 2014), w którym bezpośrednio porównywano RAM + PAK vs PAK w populacji docelowej.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną z BSC oraz brakiem badań, które umożliwiałyby porównanie pośrednie przez jedną wspólną referencję. Wnioskodawca do analizy włączył badania umożliwiające „skonstruowanie sieci dowodów naukowych” łączących RAM + PAK z BSC. Są to badania:

- COUGAR-02 (publikacja Ford 2014), DOC vs BSC;
- Higuchi 2014, porównujące IRY + CIS względem IRY;
- REGARD (publikacja Fuchs 2014), porównujące RAM względem BSC;
- Roy 2013, porównujące IRY względem DOC;
- Sym 2013, porównujące IRY względem mFOLFIRI;
- Thuss-Patience 2011, porównujące IRY względem BSC;
- TRICS (publikacja Nishikawa 2015), porównujące IRY + CIS względem IRY;
- WJOG 4007 (publikacja Hironaka 2013), porównujące IRY względem PAK.

Szczegółowy opis badań włączonych do porównania pośredniego został przedstawiony w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RAINBOW (Wi ke 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Co.</p>	<p>RCT w ielośćrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RAM + PAK (RAM (8 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu 28 dniów ego cyklu) + PAK (80 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu)) PAK+ PLC (PLC (w 1. i 15. dniu 28-dniów ego cyklu) + PAK (80 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu)) <p><u>Liczebność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RAM + PAK = 330 PAK = 335 <p><u>Średni okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RAM + PAK: 23,0 tyg. dla RAM i 21,7 tyg. dla PAK PAK + PLC: 16,5 tyg. dla PAK; 16,4 tyg. dla PLC 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; przerzutowy lub nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany rak żołądka lub rak gruczołowy połączenia przetykowego-żołądkowego (rozpoznanie potwierdzone na podstawie kryteriów histopatologicznych lub cytologicznych); progresja choroby (w trakcie lub do 4 mies. od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia – związki platyny + fluoropiryminy +/- antracyklina np. epirubicyna lub doksorubicyna) potwierdzona na podstawie obiektywnej oceny radiologicznej lub klinicznej; stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1; odpowiedni stan czynnościowy nerek i wątroby oraz odpowiednie wartości parametrów hematologicznych i w skażn ków procesu koagulacji; mierzalność zmian nowotworowych według kryteriów RECIST (wersja 1.1). <p><u>Kryteria wyluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> plaskonabłonkowy lub niezróżnicowany rak żołądka; perforacja żołądkowo-jelitowa; przetoki; tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe w czasie 6 miesięcy przed randomizacją; znaczące krwawienie w obrębie żołądka i jelit lub istotny żylny incydent zakrzepowo-zatorowy w czasie 3 miesięcy przed randomizacją; trudne do kontrolowania nadciśnienie tętnicze. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS – całkowite przeżycie <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia w g EORTC QLQ-C30, EQ-5D, stan sprawności w skali ECOG; PFS – progresja choroby; odpowiedź na leczenie; systemowa terapia przeciw nowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego została przedstawiona w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie RAINBOW włączone do AKL porównujące RAM + PAK oraz PAK + PLC zostało opisane jako randomizowana próba kliniczna. Wnioskodawca ocenił badanie na 5/5 punktów w skali Jadad. W opinii analityków Agencji ocena jakości badania przez wnioskodawcę jest właściwa. W publikacjach prawidłowo przeprowadzono i opisano randomizację oraz metody zaślepienia, a także podano informację o utraconej liczbie pacjentów. W badaniu testowano hipotezę superiority. Wyniki dla analizy skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów, wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia).

W wyniku przeglądu systematycznego, którego celem było odnalezienie badań umożliwiających zbudowanie sieci porównań dla RAM+PAK vs BSC (oprócz badania RAINBOW) odnaleziono 8 publikacji. Większość włączonych do porównania pośredniego prac było randomizowanymi badaniami klinicznymi. Badanie REGARD było próbą podwójnie zaślepioną, w pozostałych badaniach nie zastosowano zaślepienia. We wszystkich badaniach (oprócz badania Roy 2013) testowano hipotezę superiority.

W ocenie wnioskodawcy badania uzyskały od 2 do 4 punktów w skali Jadad. Badanie REGARD oceniono na 4/5 punkty Jadad, Sym 2013 i Roy 2013 na 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Pozostałe badania otrzymały 3/5 punktów. Do badania REGARD włączono największą liczbę osób: 238 chorych w grupie badanej i 117 chorych w grupie kontrolnej, natomiast najmniejszą grupę chorych odnotowano w badaniu Thuss-Pateince 2011, w którym grupa badana i kontrolna liczyły odpowiednio 21 i 19 chorych. Okres leczenia w zależności od badania wynosił od 6 do 19 tygodni.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- „w badaniu Roy 2013 nie została określona moc testu statystycznego, w związku z czym metodyka badania nie upoważnia do porównania grup między sobą względem wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa; badanie Thuss-Patience 2011 zostało przedwcześnie zakończone z powodu naruszeń/błędów w rekrutacji chorych, dlatego ostateczne wyniki przedstawiono tylko dla 40 chorych w obu grupach (planowana liczba uczestników wynosiła po 60 chorych w każdej z grup), nie odnaleziono jednak dowodów naukowych lepszej jakości, które umożliwiłyby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego;
- w badaniu RAINBOW, częściej monitorowano profil bezpieczeństwa u chorych względem innych badań (w ramach co tygodniowych wizyt kontrolnych i badań laboratoryjnych), co mogło wiązać się z raportowaniem większej liczby zdarzeń niepożądanych (w szczególności hematologicznych zdarzeń niepożądanych), co należy mieć na uwadze podczas analizy wyników porównań RAM + PAK vs BSC;
- nie we wszystkich badaniach podano okres obserwacji, natomiast w tych, w których zamieszczono taką informację, okresy te były zróżnicowane (od kilku do kilkunastu tygodni), co mogło wpłynąć na różnice w wynikach częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do oceny profilu bezpieczeństwa;
- w badaniu RAINBOW stwierdzono niewielkie różnice między grupami w stanie sprawności ocenianym w skali ECOG oraz w występowaniu wodobrzusza w momencie rozpoczęcia badania, co mogło wpłynąć na różnice między wynikami OS i PFS dostosowanymi i niedostosowanymi względem czynników wpływających na czas do zdarzenia;
- chorzy w stanie sprawności równym 2 stanowili niewielki odsetek w badaniach, w których byli włączani tacy chorzy – najwięcej chorych z wynikiem 2 w skali ECOG uczestniczyło w badaniu Thuss-Patience 2011, w którym odsetek wynosił 19,0% w grupie IRY oraz 26,3% w grupie BSC, lecz było to zaledwie 4 z 21 oraz 5 z 19 chorych; w badaniu COUGAR-02 chorzy w stanie sprawności równym 2 stanowili 16,7% w grupie badanej i 14,3% w grupie kontrolnej; w pozostałych badaniach wynik w skali ECOG równy 2 stwierdzono tylko u kilku procent chorych: w badaniu REGARD tylko u 1 (0,9%) chorego w grupie BSC, w badaniu Roy 2013 u 6,8% w grupie IRY oraz u 9,1% w grupie DOC, w badaniu Sym 2013 u 10,0% w grupie mFOLFIRI oraz u 6,9% w grupie IRY natomiast w badaniu WJOG 4007 u 3,7% w grupie PAK oraz u 3,6% w grupie IRY (do planowanego programu lekowego mają być włączani chorzy z wynikiem w skali ECOG 0 lub 1);
- w badaniu COUGAR-02 uczestniczyli także chorzy z rakiem przełyku (stanowili około 20%). W pozostałych badaniach udział brali chorzy z rakiem żołądka (w większości) lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego;
- w większości włączonych do analizy badań populację badaną stanowili chorzy rasy azjatyckiej; w populacji tej z uwagi na odmienną biologię nowotworu, stwierdza się większą predyspozycję do zachorowania na raka żołądka niż w populacji nieazjatyckiej; z uwagi na fakt, iż istnieją dowody naukowe świadczące o różnicach w czasie przeżycia związanego z rasą, ekstrapolowanie danych z rasy azjatyckiej na inne rasy, należałoby wykonywać z dużą ostrożnością;
- u pewnego odsetka chorych w badaniach oceniających terapię RAM nie stosowano uprzednio chemioterapii opartej na związkach platyny i fluoropirymidynie – w badaniu RAINBOW u 1 (0,3%) chorego z grupy RAM + PAK oraz u 2 (0,6%) chorych z grupy PAK, natomiast w badaniu REGARD u 16% w grupie RAM oraz u 25% w grupie BSC (do planowanego programu lekowego mają być włączani chorzy, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę);
- w badaniach: COUGAR-02, Higuchi 2014, REGARD, Roy 2013, TRICS oraz WJOG 4007 włączano również chorych z progresją po terapii (neo)adiuwantowej (do planowanego programu lekowego mają być włączani chorzy, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii w stadium zaawansowanym); na tej podstawie można wysunąć wniosek, iż wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z tych badań mogą być korzystniejsze, niż w przypadku badań przeprowadzonych wśród populacji w pełni spójnej z badaniem RAINBOW – efektywność RAM+PAK mogła być więc niedoszacowana.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Badania włączone do analizy w celu zbudowania sieci porównań dla RAM+PAK vs BSC cechują się umiarkowaną jakością. Oprócz badania RAINBOW żadne nie otrzymało maksymalnej liczby punktów w skali Jadad, głównie ze względu na brak zastosowania zaślepienia. Nie wszyscy pacjenci włączeni do prób klinicznych spełniali kryteria włączenia do przeglądu i do Programu Lekowego (m.in. stan sprawności 2 wg ECOG, brak uprzednio stosowanej chemioterapii opartej na związkach platyny i fluoropirymidynie). Dodatkowo część chorych stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego, co może mieć wpływ na wyniki skuteczności. Znacząca heterogeniczność włączonych badań w zakresie charakterystyki populacji oraz metodyki (m.in. różny okres leczenia) stanowią ograniczenia wpływające na obniżenie wiarygodności wyników porównania pośredniego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując RAM+PAK vs PAK autorzy analiz wnioskodawcy odstąpili od obliczania parametrów określających różnice między grupami. Wynikało to z faktu uzyskania odmiennych okresów leczenia (RAM + PAK: 23,0 tyg. dla RAM i 21,7 tyg. dla PAK; PAK + PLC: 16,5 tyg. dla PAK; 16,4 tyg. dla PLC). Według wnioskodawcy „obliczanie parametrów wyznaczających różnice między grupami przy niespójności w okresach raportowania punktów końcowych może prowadzić do błędnych wniosków lub nawet uniemożliwia interpretację niektórych parametrów”. W związku z powyższym w analizie przedstawiono tylko obliczenia autorów badania. Analitycy Agencji podejście wnioskodawcy uważają za uzasadnione.

W analizie AKL wnioskodawca dla technologii REM+PAK vs BSC przeprowadził porównanie pośrednie. Zastosowano w tym celu metodę Buchera (porównania wielokrotnie pośrednie) oraz metaanalizę sieciową. Z włączonych do przeglądu badań dla poszczególnych punktów końcowych OS, PFS oraz dotyczących bezpieczeństwa zostały stworzone sieci porównań.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

- „większość badań włączonych do analizy nie została zaprojektowana tak, by możliwe było wykazanie różnic między analizowanymi grupami dla zdarzeń/działań niepożądanych; w związku z powyższym, w badaniu RAINBOW nie przeprowadzono obliczeń parametrów względnych oraz bezwzględnych dla różnicy między grupami odnośnie zdarzeń/działań niepożądanych (porównanie RAM + PAK vs PAK) – dokonano jednak opisowej analizy częstości występowania zdarzeń w analizowanych grupach; dla porównania RAM + PAK vs BSC przeprowadzono porównania pośrednie tych punktów końcowych z wykorzystaniem metody Buchera, pomimo tego, iż wyniki takiej analizy dla profilu bezpieczeństwa cechują się bardzo niską wiarygodnością, stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe, dzięki którym możliwa jest ocena profilu bezpieczeństwa RAM + PAK względem BSC”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RAM+PAK vs BSC i konieczności przeprowadzenia porównań wielokrotnie pośrednich wyniki dla wymienionych technologii cechują się niską wiarygodnością i dużą niepewnością oszacowań. Dodatkowo do interpretacji wyników porównania pośredniego wnioskodawca przyjął liczne założenia, min. o braku interakcji między czasem leczenia a efektem terapeutycznym, czy braku interakcji między liczbą przyjętych linii chemioterapii a efektem terapeutycznym. Założenia te nie zostały poparte dowodami o ich prawdziwości. Należy dodatkowo podkreślić, iż do zbudowania pełnej sieci dla części punktów końcowych (np. PFS) wnioskodawca musiał posłużyć się wprowadzeniem zakładanych (równoważnych) efektów dla części porównań.

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów, iż dołożył wszelkich starań w celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównań pośrednich. Nie przedstawiono dowodów, iż kontaktowano się z autorami publikacji w celu pozyskania brakujących danych (np. dla badania Roy 2013 dane odnośnie względnych ryzyk OS i PFS).

Przedstawiona sieć dowodów wskazuje, iż dla porównania z BSC (lub innymi komparatorami) konieczne było uwzględnienie badania przeprowadzonego w całości w populacji azjatyckiej (badanie WJOG 4007, publikacja Hironaka 2013), podczas gdy pozostałe badania w sieci były przeprowadzane na populacji w większości rasy kaukaskiej. Powyższe wpływa na wzrost heterogeniczności całej sieci, ze względu na inny standard opieki oraz leczenia populacji azjatyckiej (wcześniejsze rozpoznanie, większy odsetek chemioterapii ratunkowych III linii, dłuższe przeżycia całkowite).

Pomimo heterogeniczności w zakresie populacji wnioskodawca przedstawia wyniki jedynie dla modelu efektów stałych pomijając całkowicie przedstawienie wyników dla modelu efektów losowych. Powyższe należy uznać za duże ograniczenie analizy i brak przejrzystości postępowania wnioskodawcy. Wnioskodawca wprawdzie argumentuje wybór modelu efektów stałych należy jednak podkreślić, iż właściwe było przedstawienie wyników uzyskanych na podstawie obydwu modeli, z czego jeden jako analizę wrażliwości. Dodatkowo argumentacja wnioskodawcy, który wskazuje, iż „według Cochrane Systematic Review Handbook do konstrukcji użytecznych porównań pochodzących z danych, co do których stwierdzono heterogeniczność, należy użyć co najmniej 10 badań klinicznych”, odnosi się do analizy heterogeniczności, tj. jej wyjaśnienia i dotyczy specyficznie analiz w podgrupach oraz metaregresji. Wybór modelu efektów losowych zamiast modelu efektów stałych pozwala na uwzględnienie w analizie heterogeniczności nie zaś na jej wyjaśnienie, Powyższe sprawia, iż argumentacja wnioskodawcy staje się niezasadna.

Dodatkowo porównanie z BSC wymagało uwzględnienia w sieci badania Thuss-Patience 2011, które zostało przedwcześnie zakończone z powodu problemów w rekrutacji chorych. Dodatkowo w badaniu tym randomizację przeprowadzano przy użyciu rzutu monetą. Powyższe wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania na

podstawie całej sieci. Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast części wyników badania Roy 2013 (OS), z powodu ich braku, jednak nie jest jasne czy wnioskodawca starał się pozyskać te dane od autorów publikacji.

Wnioskodawca nie przedstawił również kody dla przeprowadzanych analiz sieciowych oraz danych wejściowych do wykorzystywanych modeli, co wskazuje na brak przejrzystości podejścia wnioskodawcy.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się mało prawdopodobne aby uzyskane wyniki cechowały się dobrą wiarygodnością. Dodatkowo jak wskazano w rozdziale dotyczącym wyboru komparatorów, w opinii analityków Agencji pierwszorzędnym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest chemioterapia paklitaksemem.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące porównań bezpośrednich RAM+PAK vs PAK, na podstawie wyników badania RAINBOW. W przypadku porównań pośrednich, przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla RAM+PAK vs BSC.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności klinicznej na podstawie badania RAINBOW. Jeżeli nie wskazano inaczej wyniki dotyczą populacji ogółem. Dla części punktów końcowych przedstawiono wyniki dla regionu 1. (Izrael, Europa, Australia, Stany Zjednoczone), jako najbardziej zbliżonego do populacji polskiej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – OS i PFS

Punkt końcowy	Podgrupa	RAM + PAK		PLC + PAK		HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
OS	Ogółem	9,63 (8,5; 10,8)	330	7,36 (6,3; 8,4)	335	0,81 (0,68; 0,96)
	Region 1.	8,6* (bd)	198	5,9* (bd)	200	0,73 (0,58; 0,91)
PFS	Ogółem	4,40 (4,2; 5,3)	330	2,86 (2,8; 3,0)	335	0,64 (0,54; 0,75)
	Region 1.	4,2* (bd)	198	2,8* (bd)	200	0,63 (0,51; 0,79)

* dane odnalezione przez analityków Agencji (na podstawie abstraktu J Clin Oncol 32:5s, 2014, suppl; abstr 4005)

Zgodnie z wynikami badania RAINBOW czas przeżycia całkowitego był dłuższy w grupie stosującej RAM+PAK, niż w grupie PAK (HR (95% CI) = 0,81 (0,68; 0,96)). Otrzymany czas przeżycia wolny od progresji choroby także był dłuższy w grupie badanej (HR (95% CI) = 0,64 (0,54; 0,75)). Zgodnie z podanymi wskaźnikami HR wśród pacjentów pochodzących z regionu obejmującego Europę uzyskano istotnie statystycznie dłuższy czas OS i PFS w grupie RAM+PAK.

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	RAM + PAK		PLC + PAK		OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
CR + PR +SD	264 (80,0)	330	213 (64,0)	335	bd
CR + PR	92 (27,9)	330	54 (16,1)	335	2,14 (1,45; 3,16)
CR	2 (0,6)	330	1 (0,3)	335	bd
PR	90 (27,3)	330	53 (15,8)	335	bd
SD	172 (52,1)	330	159 (47,5)	335	bd
PD	43 (13,0)	330	83 (24,8)	335	bd
Brak oceny	23 (7,0)	330	39 (11,6)	335	bd

Kontrolę choroby (CR + PR + SD) oraz odpowiedź obiektywną na leczenie (CR + PR) obserwowano częściej w grupie badanej, niż kontrolnej. Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2 pacjentów z grupy RAM + PAK i 1 z grupy PAK. Odpowiedź częściowa (PR) wystąpiła częściej w grupie RAM + PAK. Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby był zbliżonych w obu grupach, natomiast progresja choroby występowała częściej w grupie PAK.

Tabela 12. Ocena jakości życia

Punkt końcowy	Pomiar	RAM + PAK Średnia (SD)	PLC + PAK Średnia (SD)
EORTC QLQ-C30	wartość początkowa	61,5 (22,0)	58,0 (22,0)
	wartość końcowa	49,0 (23,0)	48,3 (23,9)
EQ-5D	wartość początkowa	0,75 (0,22)	0,75 (0,24)
	wartość końcowa	0,61 (0,32)	0,60 (0,35)

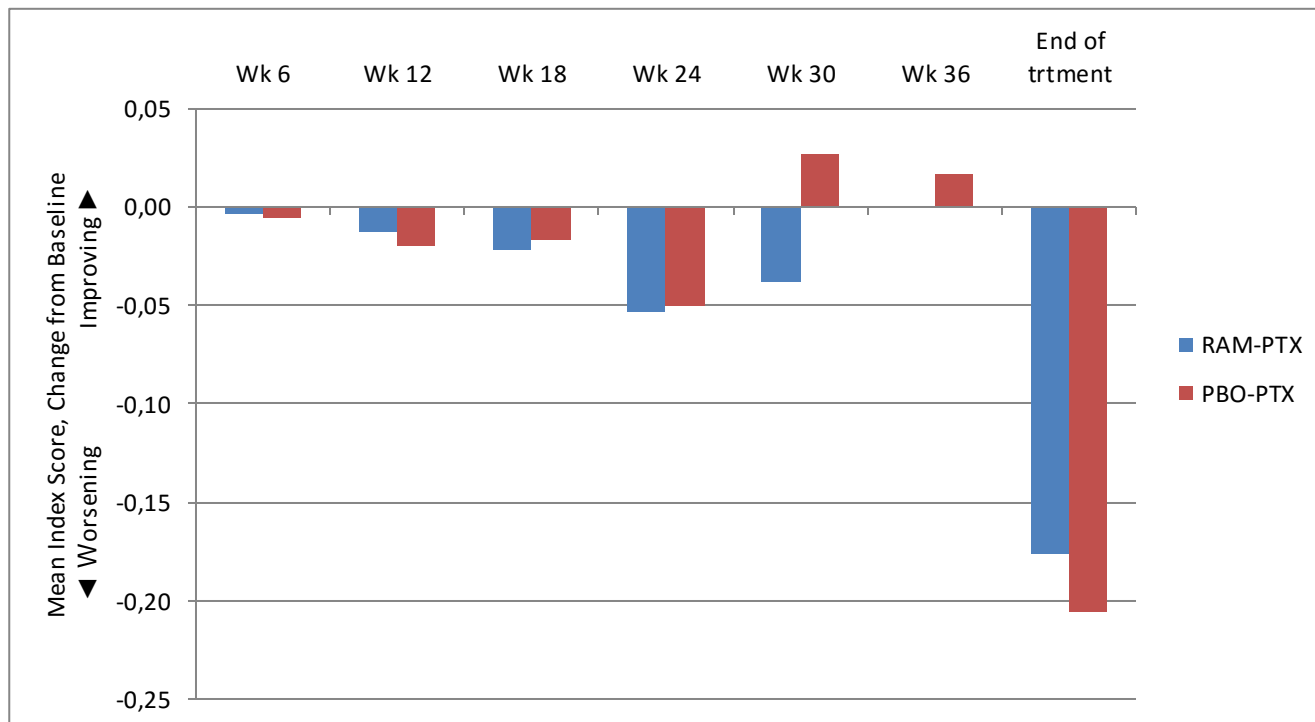
Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D była porównywalna w obydwu grupach zarówno na początku badania, jak i w momencie zakończenia leczenia. Obserwowano znaczące pogorszenie jakości życia w momencie zakończenia leczenia.

W odnalezionej przez analityków Agencji publikacji AI-Batran 2016 przedstawiono szczegółowe wyniki porównujące czas do pogorszenia jakości życia między grupami RAM+PAK oraz PAK. Zgodnie z tymi wynikami, z 15 komponentów skali QLQ-C30, dla 14 uzyskano wskaźnik HR < 1, wskazując na zbliżony lub dłuższy czas do pogorszenia jakości życia w grupie RAM+PAK. Wyjątek stanowił czas do wystąpienia biegunki, który był istotnie statystycznie krótszy w grupie RAM+PAK.

Tabela 13. Szczegółowa ocena jakości życia wg skali QLQ-C30

Komponenty QLQ-C30	RAM + PAK, N	PLC + PAK, N	HR (95% CI)
Ogółem	161	136	0,929 (0,734; 1,176)
Sprawność fizyczna	173	148	0,834 (0,663; 1,048)
Wypełnianie ról	190	171	0,868 (0,703; 1,071)
Funkcjonowanie poznawcze	112	117	0,642 (0,491; 0,840)
Funkcjonowanie emocjonalne	150	132	0,803 (0,633; 1,019)
Funkcjonowanie społeczne	167	140	0,933 (0,741; 1,175)
Zmęczenie	194	174	0,823 (0,666; 1,016)
Nudności i wymioty	121	121	0,746 (0,574; 0,969)
Ból	149	137	0,808 (0,636; 1,027)
Duszności	133	110	0,992 (0,766; 1,286)
Zaburzenia snu	118	107	0,807 (0,617; 1,057)
Utrata apetytu	133	121	0,813 (0,631; 1,048)
Zaparcia	124	93	0,980 (0,743; 1,292)
Biegunka	138	83	1,333 (1,007; 1,764)
Problemy finansowe	102	81	0,973 (0,721; 1,313)

Dla oceny jakości życia przy użyciu EQ-5D wartości EQ-index oraz VAS były zbliżone pomiędzy grupami na początku badania. W trakcie leczenia wartości te były zbliżone do wartości początkowych (w zakresie $\pm 0,05$ dla EQ-index, $\pm 4,0$ dla VAS). Znaczące pogorszenie jakości życia było obserwowane w momencie zakończenia leczenia. Zmianę EQ-index w czasie przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Zmiana EQ-index w czasie (rysunek za art. Al-Batran 2016)

W grupie badanej odnotowano także dłuższy czas do wystąpienia obniżenia stanu sprawności (PS) w skali ECOG do ≥ 2 stopnia (HR=0,798; p=0,0941). Dodatkowa analiza dla alternatywnie definiowanego pogorszenia PS dała podobne wyniki: PS ≥ 3 (HR=0,656; p=0,0508), PS ≥ 1 (HR=0,802; p=0,0444), pogorszenie o ≥ 2 poziomy PS (HR=0,608; p=0,0063)

Porównanie pośrednie

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dotyczące skuteczności RAM+PAK vs BSC. Obliczenia wykonano wykorzystując metodę Buchera. Wskaźniki HR uzyskane w dodatkowych obliczeniach dla OS i PFS przy zastosowaniu NMA (metaanalizy sieciowej) były zbliżone do tych otrzymanych metodą Buchera.

Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego RAM+PAK vs BSC

Punkt końcowy	HR / OR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	0,34 (0,17; 0,71)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	0,27 (0,14; 0,53)
Zakończenie udziału w badaniu z powodu ZN	33,49 (1,26; 893,60)
Gorączka neutropeniczna (≥ 3 . stopnia)	12,49 (0,30; 518,56)
Neutropenia (≥ 3 . stopnia)	200,23 (7,04; 5694,37)
Niedokrwistość (≥ 3 . stopnia)	0,41 (0,04; 4,67)

Dla wartości OS i PFS w wyniku porównania pośredniego oszacowano wskaźniki HR wskazujące istotną statystycznie przewagę terapii RAM+PAK nad BSC. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących gorączki neutropenicznej (≥ 3 . stopnia) oraz niedokrwistości (≥ 3 . stopnia) nie wykazały różnic między porównywanymi interwencjami. Znaczące różnice na korzyść BSC odnotowano dla zakończenia udziału w badaniu z powodu ZN oraz dla neutropenii (≥ 3 . stopnia nasilenia).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

RAM+PAK vs PAK (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania RAINBOW. Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u prawie wszystkich pacjentów. TEAE w stopniu ≥ 3 wystąpiły częściej w grupie stosującej RAM+PAK. Odsetek chorych z ciężkimi TEAE oraz z TEAE prowadzącymi do zgonu był zbliżony między ocenianymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa RAM+PAK vs PAK

Punkt końcowy	RAM + PAK n/327 (%)	PAK n/329 (%)
TEAE ogółem	324 (99,1)	322 (97,9)
Pow ażne TEAE	153 (46,8)	139 (42,2)
TEAE ≥ 3 st.	267 (81,7)	206 (62,6)
TEAE prowadzące do zgonu	39 (11,9)	51 (15,5)

Poniżej przedstawiono szczegółowe zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów. Większość z nich wystąpiła częściej w grupie RAM+PAK. Znacząco częściej (więcej o co najmniej 10 punktów procentowych) w badanej grupie raportowano zmęczenie, krwawienie/krwotok ogółem, krwawienia z nosa, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie. Ze względu na różną długość okresu leczenia w obu grupach nie przeprowadzono porównań statystycznych.

Tabela 16. TEAE szczegółowe (występujące u co najmniej 10% pacjentów)

Punkt końcowy	RAM + PAK n/327 (%)	PAK n/329 (%)
Zmęczenie	186 (56,9)	144 (43,8)
Neuropatia	150 (45,9)	119 (36,2)
Utrata apetytu	131 (40,1)	105 (31,9)
Ból brzucha	118 (36,1)	98 (29,8)
Nudności	115 (35,2)	108 (32,8)
Łysienie	107 (32,7)	127 (38,6)
Biegunka	106 (32,4)	76 (23,1)
Krwawienie z nosa	100 (30,6)	23 (7,0)
Wymioty	88 (26,9)	68 (20,7)
Obrzęk obwodowy	82 (25,1)	45 (13,7)
Nadciśnienie	78 (23,9)	16 (4,9)
Zaparcia	70 (21,4)	71 (21,6)
Zapalenie jamy ustnej	64 (19,6)	24 (7,3)
Gorączka	59 (18,0)	37 (11,2)
Białkomocz	54 (16,5)	20 (6,1)
Progresja nowotworu złośliwego	52 (15,9)*	60 (18,2)**
Spadek masy ciała	45 (13,8)	49 (14,9)
Duszność	42 (12,8)	31 (9,4)
Wysypka	42 (12,8)	31 (9,4)
Kaszel	40 (12,1)	25 (7,6)
Ból pleców	39 (11,9)	40 (12,2)

Punkt końcowy	RAM + PAK n/327 (%)	PAK n/329 (%)
Hipoalbuminemia	36 (11,0)	16 (4,9)***
Bóle mięśni	34 (10,4)	33 (10,0)
Wodobrzusze	33 (10,1)	27 (8,2)
Ból głowy	32 (9,8)	22 (6,7)
Neutropenia	178 (54,4)	102 (31,0)
Niedokrwistość	114 (34,9)	119 (36,2)
Leukopenia	111 (33,9)	69 (21,0)
Trombocytopenia	43 (13,1)	20 (6,1)

* 27 zdarzeń śmiertelnych ** 34 zdarzenia śmiertelne *** 1 zdarzenie śmiertelne

Tabela 17. Dodatkowe TEAE szczególnego zainteresowania

Punkt końcowy	RAM + PAK n/327 (%)	PAK n/329 (%)
Krwawienie/krwotok	137 (41,9)*	59 (17,9)**
Proteinuria	55 (16,8)	20 (6,1)
Nadciśnienie^	82 (25,1)	19 (5,8)
Krwotok w obrębie przewodu pokarmowego	33 (10,1)*	20 (6,1)*
Reakcja w miejscu podania	19 (5,8)	12 (3,6)
Niewydolność nerek	22 (6,7)	14 (4,3)**
Niewydolność serca	8 (2,4)	4 (1,2)*
Żyłny incydent zakrzepowo-zatorowy	13 (4,0)*	18 (5,5)**
Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy	6 (1,8)	5 (1,5)*
Perforacja przewodu pokarmowego	4 (1,2)*	1 (0,3)

* 1 zdarzenie śmiertelne ** 2 zdarzenia śmiertelne ^ w łącznie z kardiomiopatią nadciśnieniową

4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL CYRAMZA

Opis wybranych działań niepożądanych

Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania poważnych, czasami śmiertelnych tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca, incydentu naczyniowo-mózgowego i niedokrwienia mózgu. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Perforacja przewodu pokarmowego

Ramucyrumab jest lekiem o działaniu antyangiogennym i może zwiększyć ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. U pacjentów, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Nasilone krwawienie

Ramucyrumab jest lekiem o działaniu antyangiogennym i może zwiększyć ryzyko wystąpienia nasilonego krwawienia. (...). U pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do występowania krwawień, a także u osób

stosujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub inne produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwawienia, należy monitorować morfologię krwi i parametry krzepnięcia krwi.

U pacjentów z rakiem żołądka leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitaksem zgłaszano przypadki występowania ciężkich krwotoków z przewodu pokarmowego, w tym także śmiertelnych.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ramucyrumabu zgłaszano występowanie reakcji na wlew. Większość tego typu zdarzeń odnotowano w trakcie lub po zakończeniu podawania pierwszego albo drugiego wlewu dożylnego ramucyrumabu. Podczas podawania wlewu należy obserwować pacjentów pod kątem występowania objawów nadwrażliwości. Do objawów tych zalicza się sztywność/drżenie, ból pleców/skurcze mięśni, ból i (lub) uczucie ucisku w klatce piersiowej, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, duszność, świszczący oddech, niedotlenienie i parestezje. W ciężkich przypadkach występują objawy w postaci skurczu oskrzeli, tachykardii nadkomorowej i niedociśnienia tętniczego (hipotensji). (...).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów otrzymujących ramucyrumab zgłaszano wzrost częstości występowania ciężkiego nadciśnienia w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. (...). W razie stwierdzenia ciężkiego nadciśnienia, należy czasowo przerwać stosowanie ramucyrumabu, dopóki ciśnienie nie będzie odpowiednio kontrolowane farmakologicznie. Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może być kontrolowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ramucyrumabu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (B lub C w klasyfikacji Child-Pugh), marskością z encefalopatią wątrobową, istotnym klinicznie wodobrzuszem w przebiegu marskości lub zespołem wątrobowo-nerkowym. U tych pacjentów ramucyrumab powinien być stosowany wyłącznie wówczas, gdy uważa się że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem postępującej niewydolności wątroby.

Przetoka

U pacjentów leczonych produktem Cyramza ryzyko powstania przetoki może być zwiększone. U pacjentów, u których wytworzyła się przetoka, należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem.

Białkomocz

(...) Podczas leczenia ramucyrumabem należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia lub zaostrzenia proteinurii. Jeśli wynik oceny stężenia białka w moczu wynosi $\geq 2+$ w teście paskowym, należy zalecić 24-godzinną zbiórkę moczu. Leczenie ramucyrumabem należy czasowo wstrzymać, jeśli ilość białka w moczu wynosi ≥ 2 g/24 godziny. Po zmniejszeniu się ilości białka w moczu poniżej 2 g/24 godziny należy wznowić leczenie mniejszą dawką. Jeśli ilość białka w moczu ponownie zwiększy się do ≥ 2 g/24 godziny, zaleca się dalszą redukcję dawki. Leczenie ramucyrumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli ilość białka w moczu przekracza 3 g/24 godziny lub jeśli wystąpi zespół nerczycowy.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony klirens kreatyniny < 30 ml/min.) leczonych ramucyrumabem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ograniczenie spożycia sodu w diecie

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera około 17 mg sodu, a każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera około 85 mg sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę wymagającą ograniczenia spożycia sodu.

FDA

Na ulotce wydanej przez FDA zamieszczono następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem leku Cyramza:

- krwotok: lek Cyramza zwiększa ryzyko krwotoku oraz krwotoku z żołądka i jelit, włączając w to krwotoki o ciężkim, a czasem śmiertelnym nasileniu. Należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło krwawienie o ciężkim nasileniu;
- tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe: ciężkie, czasem śmiertelne zdarzenia obserwowano w badaniach klinicznych. Należy zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło zdarzenie o ciężkim nasileniu;

- nadciśnienie: należy monitorować ciśnienie krwi i leczyć nadciśnienie, a także tymczasowo wstrzymać leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło nadciśnienie o ciężkim nasileniu. Należy zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których nadciśnienie nie może być kontrolowane za pomocą leków;
- reakcje w miejscu infuzji: należy monitorować objawy podczas infuzji leku;
- upośledzenie gojenia się ran: należy wstrzymać podanie ramucyrumabu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym;
- pogorszenie stanu zdrowia u chorych z marskością wątroby: nowopowstała lub pogarszająca się encefalopatia, wodobrzusze lub zespół wątrobowo-nerkowy mogą wystąpić u chorych z marskością wątroby klasy A lub B w skali Child-Pugh;
- zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii: należy zakończyć leczenie ramucyrumabem;

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitaksemem ($\geq 30\%$ i o $\geq 2\%$ częściej niż w przypadku paklitakselu) były zmęczenie, neutropenia, biegunka oraz krwawienie z nosa.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa RAM+PAK względem PAK oparto o badanie RCT RAINBOW. Zgodnie z jego wynikami czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby był dłuższy w grupie stosującej RAM+PAK, niż w grupie PAK. Ocena jakości zdrowia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D wykazały zbliżone wyniki między ocenianymi grupami. Natomiast kontrolę choroby oraz odpowiedź obiektywną na leczenie obserwowano częściej w grupie badanej, niż kontrolnej. TEAE w stopniu ≥ 3 wystąpiły częściej w grupie stosującej RAM+PAK. Odsetek chorych z ciężkimi TEAE oraz z TEAE prowadzącymi do zgonu był zbliżony między ocenianymi grupami. Znacząco częściej w badanej grupie raportowano zmęczenie, krwawienia z nosa, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie.

Dla porównania pośredniego dotyczącego skuteczności RAM+PAK vs BSC wnioskodawca przeprowadził metaanalizę sieciową. Dla wartości OS i PFS oszacowany wskaźnik HR wskazuje na istotną statystycznie przewagę terapii RAM+PAK nad BSC. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazały różnic między porównywanymi interwencjami.

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnalazł 3 opracowania wtórne, które dotyczyły stosowania wnioskowanej terapii (Abdel-Rahman 2015, EUnetHTA 2015, Wang 2015). W przeglądzie Abdel-Rahman 2015 oceniano częstość występowania uszkodzeń jamy ustnej i przewodu pokarmowego u chorych na guzy lite leczonych RAM. Celem przeglądu EUnetHTA była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ramucyrumabu podawanego w skojarzeniu z paklitaksemem u dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast w przeglądzie Wang 2015 oceniano częstość występowania nadciśnienia związanego z terapią RAM u chorych na nowotwory.

W omawianych przeglądach opisywano schematy leczenia zawierające RAM w skojarzeniu z PAK, które porównano bezpośrednio z PAK, dodatkowo w EUnetHTA 2015 pośrednio z BSC, IRY oraz DOC.

W AKL wnioskodawca szerzej opisał przegląd EUnetHTA 2015 (ze względu na jego zbliżony cel do celu analizy wnioskodawcy). Dla porównania bezpośredniego RAM+PAK vs PAK odnaleziono 1 badanie RAINBOW. Do porównań pośrednich włączone zostały 4 badania (WJOG 4007, COUGAR-02, Thuss-Patience 2011 oraz Roy 2013). Zgodnie z ich wynikami występuje istotna statystycznie przewaga RAM + PAK w odniesieniu do OS (BSC oraz IRY) oraz PFS (porównanie względem IRY). Nie ma istotnych statystycznie różnic między stosowaniem RAM + PAK vs DOC.

Wyniki pozostałych przeglądów wskazują, iż stosowanie RAM jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej, perforacji przewodu pokarmowego (Abdel-Rahman 2015), a także nadciśnienia (Wang 2015).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce ramucyrumabu (Cyramza) w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

Ramucyrumab + paklitaksel vs Paklitaksel

Ramucyrumab + paklitaksel vs BSC

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia wnioskodawca przedłożył opracowany w programie MS Excel model centralny, który został przez wnioskodawcę dostosowany do warunków polskich. Dostarczony przez wnioskodawcę model był modelem Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 tydzień. Model uwzględnia trzy stany, w których chory może przebywać, tj. brak progresji choroby, progresja choroby, zgon (stan absorbujący). Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię w stanie wolnym od progresji choroby. Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, przechodzą do stanu progresja choroby. Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdym cyklu i każdym stanie modelu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów zaczerpnięto z włączonego do analizy klinicznej badania RAINBOW. Wnioskodawca w analizie podstawowej uwzględnił wartości wyznaczone dla regionu obejmującego Europę (oraz Izrael), Amerykę Północną i Australię.

Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano głównie w oparciu o wyniki badania RAINBOW oraz metaanalizy sieciowej. Uwzględnione

w modelu wartości obejmowały parametry modeli opisujących przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas trwania leczenia, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca pozyskał z włączonego do analizy klinicznej badania RAINBOW. Szacowane wartości zostały wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D przy użyciu norm brytyjskich.

Tabela 18. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka pacjentów	Tab. 2 w AE w nioskodawcy	Dane w nioskodawcy na podst. badania RAINBOW
Skuteczność kliniczna	Tab. 3-17 i 36 w AE w nioskodawcy	Oszacowania własne w nioskodawcy na podstawie badania RAINBOW oraz metaanalizy sieciowej
Wartości użyteczności	Tab. 25 i 26 w AE w nioskodawcy	Badanie RAINBOW, dane w nioskodawcy
Uwzględnione koszty	Tab. 24-26, 31, 32, 35, 37, 39 w AE w nioskodawcy	Dane z wniosku refundacyjnego, Obwieszczenia MZ, Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach, badanie ankietowe, badania kliniczne, projekt PL

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy (wyniki te są zbliżone do wyników dla perspektywy wspólnej).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na dyskusję dotyczącą wyboru komparatorów przedstawioną w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę, oraz liczne ograniczenia porównania pośredniego z BSC w AWA przedstawiono jedynie wyniki dla porównania z monoterapią paklitaksemem. Wyniki porównania z BSC znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla RAM+PAK vs PAK, perspektywa wspólna

Parametr	RAM+PAK		PAK
		bez RSS	
Koszt leczenia [zł]		248 689	74 083
Koszt inkrementalny [zł]		174 606	nd
Efekt [QALY]		0,62	0,52
Efekt inkrementalny [QALY]		0,10	nd
ICUR [zł/QALY]		1 807 644	nd

W wariancie nieuwzględniającym RSS stosowanie RAM + PAK w porównaniu z PAK wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,10 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o ok. 175 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi ok. 1,81 mln zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio **338,92 zł** w wariantach bez RSS, [REDACTED]. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Komentarz analityków Agencji:

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: stopy dyskontowe, użyteczności stanów zdrowia, intensywność dawki, powierzchnia oraz masa ciała pacjentów, modelowanie przeżycia (PFS, OS), udziały leczenia, ryzyko i częstość hospitalizacji, koszty opieki terminalnej oraz hospitalizacji.

Przedłożone oszacowania wskazują, że największy wpływ na wynik analizy mają: sposób modelowania przeżycia całkowitego, skuteczność określona w podgrupach badania oraz wybór parametrów użyteczności dla poszczególnych stanów choroby. Zmiana pozostałych badanych parametrów modelu ma znacznie mniejszy wpływ na uzyskane współczynniki ICUR.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości, wraz z wartościami ICUR. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w analizach wnioskodawcy.

Tabela 20. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla RAM+PAK vs PAK, perspektywa wspólna

Wariant analizy	RAM+PAK vs PAK	
	z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa (RAM+PAK vs PAK)	[REDACTED]	1 807 644
Modelowanie OS: model We bulla, jednowymiarowy	[REDACTED]	1 816 680
Modelowanie OS: model We bulla, wielowymiarowy	[REDACTED]	2 175 489
Modelowanie OS: model Log-logistyczny, jednowymiarowy	[REDACTED]	1 275 253
Modelowanie OS: model Log-logistyczny, wielowymiarowy	[REDACTED]	1 660 862
Analiza podgrup: Region 1, skorygowany	[REDACTED]	1 272 617
Analiza podgrup: Region 1, nieskorygowany	[REDACTED]	1 311 418
Analiza podgrup: Spadek masy ciała, skorygowany	[REDACTED]	1 512 445
Analiza podgrup: Spadek masy ciała, nieskorygowany	[REDACTED]	1 940 513
Użyteczności: PFS: 0,815, PPS: 0,6	[REDACTED]	1 599 663
Użyteczności: PFS: 0,797, PPS: 0,577	[REDACTED]	1 629 749

⁵ 125 955 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK / NIE	Nie wskazano dawkowania porównawczych schematów leczenia. Patrz komentarz pod tabelą.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy w wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W opinii analityków Agencji monoterapia paklitakselem jest najbardziej odpowiednim komparatorem dla ocenianej technologii (skojarzenie ramucyrumab + paklitaksel). Wybór jako komparatora BSC (braku aktywnego leczenia chemioterapią) jest w opinii analityków Agencji wątpliwy ze względu na inne cele leczenia. W opinii analityków Agencji uwzględnienie dodatkowego komparatora nie należy traktować jako ograniczenie analizy wnioskodawcy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględniono dane dotyczące skuteczności w oparciu o przegląd systematyczny badań z randomizacją. Dla porównania z PAK na podstawie badania head-to-head, dla porównania z BSC na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Nie przedstawiono uzasadnienia poza wskazaniem, iż w modelu centralnym uwzględniono dane pochodzące z badania RAINBOW. Nie uzasadniono również użycia jedynie wybranych punktów czasowych zbierania danych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości skrajnych oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe w szczególności dla porównania z monoterapią paklitakselem, dla którego dostępne jest badanie bezpośrednie. Dla porównania z BSC wykazano przewagę wnioskowanej technologii w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie sieciowej.

Jako komparator zostały wybrane: monoterapia PAK oraz BSC. Wybór ten jest zgodny z założeniami AKL wnioskodawcy, jednakże nie odpowiada w pełni założeniom AWB, w której wskazuje się na znaczną zmianę również innych schematów chemioterapii. Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi klinicznymi schematy te będą stosowane raczej w przypadku nawrotu choroby, niż jej progresji.

Przyjęto dożywni horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione ze względu na brak możliwości trwałego wyleczenia w tak zaawansowanym stadium procesu nowotworowego.

Struktura modelu obejmuje trzy stany: choroba bez progresji (PF), progresja choroby (PD) oraz zgon. Struktura taka jest typowa dla modelowania przebiegu choroby nowotworowej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według analityków Agencji

Modelowanie przeżycia

Dane dotyczące skuteczności względnej dla porównania RAM + PAK vs PAK pochodzą z bezpośredniego badania z randomizacją (RAINBOW). W analizie podstawowej dla RAM + PAK wykorzystano dane z krzywych KM z prognozowaniem uwzględnionym gdy dane z krzywych KM nie były już dostępne. Dla PAK wykonano adjustację krzywych RAM + PAK o hazard względny z badania RAINBOW. Jak jednak wskazuje wnioskodawca „założenie proporcjonalnego hazardu nie jest zachowane w rzeczywistości”. Według analityków Agencji wybrane przez wnioskodawcę postępowanie nie jest właściwe. W opinii analityków Agencji właściwym podejściem jest modelowanie przeżycia na podstawie krzywych KM jako najlepszych dostępnych danych do czasu gdy są dostępne, a następnie prognozowanie ich dalszego przebiegu.

Dla ramienia BSC modelowanie przeżycia zostało oparte o wyniki metaanalizy sieciowej. Na podstawie oszacowanego HR oraz krzywej przeżycia dla RAM + PAK szacowano następnie krzywą przeżycia w grupie BSC. Ograniczenia wyznaczenia HR dla BSC opisano w dalszej części.

Skuteczność względna

Dane dotyczące skuteczności względnej (OS) dla porównania RAM + PAK vs BSC pochodzą z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej przez wnioskodawcę. Wyniki (hazard względny) przeprowadzonej metaanalizy sieciowej są wykorzystywane do wyznaczenia krzywej przeżycia dla BSC na podstawie krzywej przeżycia dla RAM + PAK. Na ograniczenia ogólne przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej wskazywano we wcześniejszych rozdziałach.

Jak wskazano wcześniej na niepewność porównań w sieci wpływają m.in. badanie Thuss-Patience 2011, badanie WJOG 4007, czy brak wyników badania Roy 2013. Brak uwzględnienia danych z badania Roy 2013 powoduje, że przedstawiona sieć dowodów nie ma elementów pozwalających ocenić jej spójność. Analitycy Agencji odczytali dane z wykresów przedstawionych w publikacji Roy 2013 i oszacowali hazard względny, który wyniósł HR = 0,92 (95% CI: 0,56; 1,49) dla porównania irynotekan vs docetaksel. Przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniając wyniki badania Roy 2013 w zakresie przeżycia całkowitego na podstawie oszacowanego przez analityków Agencji hazardu względnego.

Dla porównania RAM + PAK vs BSC nastąpiła zmiana oszacowanego hazardu względnego z 0,34 na 0,41, natomiast dla porównania IRI vs BSC zmiana z 0,48 na 0,57. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Wyniki metaanalizy sieciowej – analiza wrażliwości

Porównanie	Wnioskodawca	Agencja
RAM + PAK vs BSC	0,34 (0,17; 0,71)	0,41 (0,24; 0,70)
IRI vs BSC	0,48 (0,25; 0,92)	0,57 (0,37; 0,87)
DOC vs BSC	0,67 (0,49; 0,92)	0,64 (0,48; 0,86)
PAK vs BSC	0,42 (0,21; 0,86)	0,50 (0,30; 0,84)

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez analityków Agencji wskazują na przesunięcie się wyników dla porównania IRI vs BSC w stronę mniejszej efektywności chemioterapii (z 0,48 do 0,57). Dodatkowo wyniki dotyczące porównania RAM + PAK vs BSC również uległy przesunięciu w kierunku mniejszej efektywności.

Warto również porównać uzyskane wyniki z wynikami badania Kang 2012, które nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach metaanalizy sieciowej. W badaniu Kang 2012 porównywano chemioterapię z BSC, przy czym w grupie chemioterapii stosowano zarówno docetaksel jak i irynotekan. W publikacji podano wyniki dla każdej z chemioterapii oddzielnie (model wieloczynnikowy): dla docetakselu HR = 0,76 (95% CI: 0,53; 1,09), dla irynotekanu HR = 0,58 (95% CI: 0,40; 0,85).

Użyteczności

Wnioskodawca w analizach wykorzystał dane z badania RAINBOW uzyskane w oparciu o kwestionariusz EQ-5D przy użyciu norm brytyjskich. Wnioskodawca twierdzi, iż „z uwagi na dużą próbę chorych w badaniu oszacowania należy uznać za wyjątkowo wiarygodne i dokładne”. Analitycy Agencji nie są w stanie zgodzić się z takim twierdzeniem, gdyż wiarygodność i dokładność danych nie zależy tylko od wielkości badania, ale także od przejrzystości ich raportowania oraz możliwości weryfikacji.

Dane (użyteczności bazowe) przedstawione w analizach wnioskodawcy zostały przedstawione bez podania żadnego recenzowanego źródła, tj. w wersji papierowej analiz zostały wpisane wartości na podstawie wersji elektronicznej, gdzie zostały umieszczone bez podania publikacji źródłowej. W publikacji Wilke 2014 (badanie RAINBOW) wskazano na wartości 0,75 w obydwu grupach na początku badania oraz 0,61 i 0,60 na koniec leczenia odpowiednio w grupie RAM + PAK oraz PAK. Wartości te różnią się od wartości wskazanych w analizie wnioskodawcy (odpowiednio 0,74 oraz 0,59), przy czym należy zauważyć, iż różnice te nie są znaczące.

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli publikację Al-Bartran 2016, która dotyczyła m.in. oceny jakości życia w badaniu RAINBOW. Wartości wskazane w powyższej publikacji również nie są zgodne z wartościami opisanymi wcześniej. W publikacji tej wskazano na wartości początkowe wynoszące 0,74 dla RAM + PAK oraz 0,73 dla PAK. W załączniku do publikacji przedstawiono również zmian w czasie wartości użyteczności jako różnicę względem wartości początkowych. Dla wartości końcowych (na koniec leczenia) wskazano różnice wynoszące -0,176 dla RAM+PAK oraz -0,206 dla PAK. Autorzy wskazali ponadto, iż wartości EQ-index w trakcie leczenia były zbliżone do wartości początkowych (w zakresie $\pm 0,05$).

Koszty hospitalizacji

Wnioskodawca w ramach kategorii kosztowych uwzględnił m.in. koszty hospitalizacji. W analizie wnioskodawca szeroko opisuje jak szacowano częstość hospitalizacji oraz skąd pochodziły dane, jednakże wnioskodawca nie wskazuje jakiego rodzaju hospitalizacje są szacowane (związane z progresją, działaniami niepożądanymi) oraz nie przedstawia danych źródłowych w celu weryfikacji założeń i prawidłowości wykonanych oszacowań. Wobec powyższego analitycy Agencji nie byli w stanie zweryfikować przedstawionych danych. Dodatkowo wobec braku danych wnioskodawca zakłada, iż częstość hospitalizacji w stanie po progresji będzie dwukrotnie wyższa niż w stanie przed progresją. Wobec podobnej ścieżki terapeutycznej w kolejnej linii leczenia takie założenie w opinii analityków Agencji nie ma logicznych podstaw. Analitycy Agencji nie odnaleźli również publikacji, w których opisywano by oceniany punkt końcowy.

Wobec braku możliwości weryfikacji przedstawionych danych analitycy Agencji uznali za zasadne testowanie w ramach obliczeń własnych założeń wskazujących na brak różnic w zakresie częstości hospitalizacji pomiędzy RAM + PAK a monoterapią PAK. Oszacowania te zostaną przedstawione w dalszej części AWA.

Koszty schematów

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca porównał się z m.in. monoterapią paklitakselem w schemacie zgodnym ze schematem w badaniu RAINBOW. Autorzy badania RAINBOW wybrali schemat dawkowania PAK na podstawie badania przeprowadzonego w populacji kobiet z przerzutowym rakiem piersi, w którym wykazano przewagę PAK podawanego co tydzień nad schematem PAK podawanego co trzy tygodnie. Należy jednak zauważyć, iż badanie to dotyczyło innej populacji a dawkowanie nie było porównywalne ze schematami stosowanymi we wnioskowanej populacji. Dawka stosowana w raku piersi wynosiła 100 mg/m² (dopiero później została obniżona do 80 mg/m² ze względu na toksyczność), a cykl trwał 21 dni (3 podania na 21 dni, natomiast schemat z badania RAINBOW przewidywał 3 podania na 28 dni).

Oceny badaczy którzy prowadzili badania w populacji wnioskowanej wskazują na zbliżoną ocenę obydwu schematów dawkowania paklitakselu, choć wskazują oni na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym kierunku⁶. Należy podkreślić, iż dawkowanie co trzy tygodnie jest wygodniejsze dla pacjenta (ze względu na częstość wizyt) oraz korzystniejszy dla płatnika publicznego ze względu na zużycie zasobów (koszty podania).

Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania przy założeniu niższych kosztów podania w przypadku ramienia monoterapii paklitakselem, jednakże zmiana współczynników inkrementalnych była niewielka, co wskazuje na niewielki wpływ tego założenia na wnioski z analizy.

⁶ Hironaka S. et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* (2006) 9: 14–18

Ograniczenia według wnioskodawcy (wybrane)

"W badaniu RAINBOW zaobserwowano cenzurowanie przedziałowe przejawiające się w schodkowym kształcie krzywej KM dla PFS, będące najprawdopodobniej wynikiem częstości przeprowadzania radiograficznych badań stanu choroby (co 6 tygodni). W związku z powyższym konieczne było wygładzenie krzywych KM za pomocą dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia, tak aby wyeliminować wpływ cenzurowania na wnioskowanie z analizy.

Wykorzystanie współczynnika hazardu względnego z metaanalizy sieciowej dla komparatorów nie uwzględnionych w badaniu RAINBOW narzuca założenie o proporcjonalności hazardu. W przypadku zastosowania modeli parametrycznych niespełniających założenia proporcjonalnego hazardu (tzw. accelerated failure time), wpływ leczenia powinien być uwzględniony jako stosunek oczekiwanego czasu przeżycia (tzw. time ratio) pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Modele tego typu mają skłonność do przeszacowania przeżycia w ogonach, w związku z czym korzystanie z HR może doprowadzić do zawyżenia przeżycia w długim okresie w ramionach komparatorów. W związku z tym w analizie podstawowej wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Weibulla dla PFS oraz dane KM ekstrapolowane przy założeniu rozkładu wykładniczego dla OS. Ograniczeniem tego podejścia jest fakt, że model proporcjonalnego hazardu nie charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych KM dla ramienia RAM+PAK, co ma wpływ na otrzymane oszacowania czasu przeżycia wolnego od choroby w ramieniu RAM+PAK. Jednakże, oczekuje się, że względny efekt leczenia będący różnicą w przeżyciu pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami zostanie dokładniej odwzorowany ze względu na zastosowanie miary efektu leczenia (HR) właściwej dla modeli proporcjonalnego hazardu. Rozwiązanie takie stanowi najlepszy kompromis pomiędzy dokładnością dopasowania krzywych do danych a dokładnością odwzorowania względnych efektów leczenia.

W analizie wrażliwości testowano wielowymiarowe parametryczne modele regresji dla OS i PFS. W modelach tych uwzględniono zmienne odzwierciedlające różnice w wartości charakterystyk początkowych chorych w ramionach w badaniu. Modelowanie z uwzględnieniem tych zmiennych było jednak możliwe tylko dla interwencji z badania RAINBOW (RAM+PAK i PAK). W przypadku pozostałych ramion oszacowanie wykonano w oparciu o opublikowane dane, dla których nie istniała możliwość dopasowania. To podejście może wprowadzić niepewność do porównania RAM+PAK z BSC. (...)

Biorąc pod uwagę nieproporcjonalność hazardu oraz słabe dopasowanie niezależnych parametrycznych modeli regresji do danych z próby, OS modelowano w wariancie podstawowym, przy użyciu danych KM i ekstrapolacji. Podejście takie wymaga przyjęcia założeń dotyczących OS po zakończeniu okresu obserwacji: określenia momentu w czasie, w którym wykonywana jest ekstrapolacja (t_1) oraz momentu w czasie, dla którego OS jest bliski zeru (t_2). Czas t_1 określono w oparciu o dane KM, jako czas, w którym wystąpiło ostatnie zdarzenie w ramieniu PAK – 22,14 miesięcy. Czas t_2 znaleziono wykorzystując niezależne dopasowanie rozkładu Weibulla do ramienia PAK. Biorąc pod uwagę, że obserwowane krzywe przeżycia są prawie identyczne od ok. 18 miesięcy, nie przewiduje się, aby wybór ramienia leczenia jako podstawy do danych początkowych miał istotny wpływ na względne oraz bezwzględne prognozowane przeżycie. Oszacowanie względnych różnic w przeżyciu (OS dla RAM+PAK vs PAK) jest uzależnione od wyboru hazardu w okresie ekstrapolacji oraz OS w każdym ramieniu w momencie, w którym ekstrapolacja jest wykonywana. W związku z przyjęciem jednakowego hazardu obu ramionach i niewielkimi różnicami OS w 22 miesiącu zastosowanie RAM+PAK daje zbliżone wyniki do PAK. (...)"

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie opisuje przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu. W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia przy zastosowaniu wnioskowanej technologii. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia.

W ramach oceny modelu wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali poważnych błędów obliczeniowych wpływających na wnioskowanie. Przeszukiwanie kontrolne nie wykazało również dostępności analiz, w których oceniano by opłacalność kosztową wnioskowanej technologii.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto zmianę prognozowania przeżycia oraz częstości hospitalizacji w ramieniu paklitakselu. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Oszacowania analityków Agencji, perspektywa wspólna, RAM + PAK vs PAK

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	
		z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa w wnioskodawcy			1 807 644
Przeżycie dla PAK	Krzywa KM		1 961 020
Częstość hospitalizacji	jak dla RAM+PAK		1 894 936
Obie zmiany jednocześnie	jak wyżej		2 059 064

W opinii analityków Agencji, część założeń przyjętych przez wnioskodawcę była nieprawidłowa (OS) lub mało niewiarygodna (hospitalizacje). Oszacowania uzyskane przy założeniu właściwych, według analityków Agencji, wartości parametrów wskazują na wzrost wartości ICUR (z ok. 1,8 mln. zł/QALY do ok. 2,1 mln. zł/QALY w wariacie bez RSS).

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Struktura modelu dla ocenianego problemu jest typowa dla chorób nowotworowych.

Modele przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się dużą odpornością na zmiany uwzględnionych parametrów. W ramach analizy wrażliwości największą zmianę wyników powodowała zmiana parametrów dotyczących modelowania przeżycia całkowitego, należy jednak podkreślić, iż przedstawione w analizie podstawowej przez wnioskodawcę podejście jest w opinii analityków Agencji niewłaściwe. Niezależnie od tego, obliczenia analityków Agencji wskazują na zbliżoną (choć wyższą) wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności.

Dla porównania z PAK głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest podejście do modelowania przeżycia w ramieniu PAK oraz uwzględnienie danych dotyczących hospitalizacji, które nie zostały opisane w sposób umożliwiający ich weryfikację. Dla porównania z BSC głównym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących technologię oraz niskiej wiarygodności porównanie pośrednie. Dodatkowo w opinii analityków Agencji wobec różnych celów stosowania BSC oraz chemioterapii, bardziej odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej technologii jest paklitaksel.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanego oszacowania skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego w przypadku refundacji produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab) stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ) w II linii leczenia, a który ma być finansowany w ramach programu lekowego.

Populacja

Proponowane wskazanie refundacyjne obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Populacja docelowa wskazana we wniosku jest węższa, niż wskazania do stosowania produktu leczniczego Cyramza zawarte w charakterystyce produktu leczniczego.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

3-letni (połowa 2016 – połowa 2019)

Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, podania, premedykacji, BSC, leczenia działań niepożądanych, monitorowania oraz koszty hospitalizacji. Koszty oszacowano dla II oraz III linii leczenia.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana (lek Cyramza) nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy, zakładający refundację technologii wnioskowanej (lek Cyramza) we wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczbę chorych na raka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego wnioskodawca oszacował na podstawie danych historycznych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby dorosłych chorych na nowotwór złośliwy żołądka diagnozowanych w latach 1999-2012. W związku z tym, że dane te cechowały się silną cyklicznością, lecz bez wyraźnego trendu liniowego, wnioskodawca uznał, że dopuszczalne jest wykonanie prognozy zapadalności jako średniej arytmetycznej z dostępnych danych historycznych. Oszacowanie to wnioskodawca następnie wykorzystał do wyznaczenia wielkości populacji docelowej, którą określił na 728 osób rocznie (przy uwzględnieniu poszczególnych parametrów – patrz Tabela 1. na str. 19-20 AWB wnioskodawcy oraz kryteria włączenia/ wyłączenia z Programu Lekowego).

Rozpowszechnienie ramucyrumabu w populacji docelowej określono na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych. Założono, iż tak określone rozpowszechnienie będzie osiągnięte w sposób stopniowy w przeciągu 3 lat (tj. w horyzoncie analizy).

Założenia dotyczące powierzchni i masy ciała chorych (niezbędne w celu wyznaczenia kosztów chemioterapii) wnioskodawca przyjął w oparciu o dane z badania RAINBOW, dla Regionu 1. (tj. Izrael, Europa, Australia, Stany Zjednoczone), jako najbardziej zbliżonego do populacji polskiej.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych wnioskodawca określił na podstawie odpowiedzi ekspertów z przeprowadzonej przez siebie ankiety.

W AWB wnioskodawcy przyjęto, że schemat RAM+PAK przejmie udziały schematów chemioterapii (tj. ECF, ELF, ECX, DCF, EOX, FOLFIRI, irynotekan + leukoworyna/fluorouracyl, fluorouracyl + cisplatyna, kapecytabina + cisplatyna, docetaksel, paklitaksel, irynotekan, 5-fluorouracyl) oraz leczenia objawowego BSC (tj. transfuzje krwi, żywienie pozajelitowe, leczenie przeciwbólowe, radioterapia).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Oszacowania populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	1 916	1 916	1 916
Populacja docelowa wskazana we wniosku	728	728	728
Pacjenci, u których w nioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		
Pacjenci, u których w nioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku	■	■	■

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, roczne koszty [mln zł]

Kategoria kosztów	bez RSS			z RSS		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Scenariusz istniejący						
Ramucyrumab (Cyramza)	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Ramucyrumab (Cyramza)	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Ramucyrumab (Cyramza)	17,2	34,4	57,3	■	■	■
Koszty całkowite	17,3	34,6	57,6	■	■	■

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cyramza we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o 17,3 mln zł, o 34,6 mln zł w II roku finansowania oraz o 57,6 mln zł w III roku finansowania

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	TAK w zakresie dotyczącym wykorzystania danych KRN. NIE w zakresie wykorzystania danych z Brown 2015. Patrz komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca jako długość horyzontu analizy przyjął okres trzech lat, obejmujący czas od 2016 do 2019 roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych NFZ dla produktu leczniczego Cyramza, lek nie jest refundowany ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB wnioskodawcy zawiera analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Analitycy Agencji zidentyfikowali drobne różnice między wersją papierową, a elektroniczną AWB wnioskodawcy, gdzie w wersji papierowej, Tabela 7. Udziały technologii medycznych stosowanych w II linii leczenia zamieszczono minimalnie różniące się wielkości udziałów od tych, przedstawionych w elektronicznej wersji.

Oszacowanie populacji

Oszacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę opiera się m.in. na danych z KRN (nowotwór żołądka) oraz danych epidemiologicznych z odnalezionych publikacji. W przypadku danych z KRN wnioskodawca wskazał na brak trendu, w związku z czym wykorzystał wartość średniej z dostępnego okresu obserwacji jako wartość prognozowaną, a minimalne i maksymalne prognozy oparto odpowiednio na minimalnych oraz maksymalnych wartościach obserwowanych wcześniej. W opinii analityków Agencji takie podejście można uznać za właściwe. Analitycy Agencji przeprowadzili prognozę z użyciem techniki wygładzenia wykładniczego, uzyskując wyniki zbliżone do wyników wnioskodawcy (wartość średnia = 5 440 osób, jednakże wobec dalszych oszacowań różnica pomiędzy wartością wnioskodawcy a wartością Agencji będzie malała).

W zakresie danych epidemiologicznych w opinii analityków Agencji, w sposób niewłaściwy wykorzystano dane z abstraktu Brown 2015. Wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące odsetków pacjentów w określonym stanie sprawności na moment zakończenia chemioterapii I linii. Należy jednak zauważyć, iż u ponad połowy z tych pacjentów zakończenie nie było związane z progresją choroby tylko z przyjęciem wszystkich zaplanowanych cykli leczenia. W opinii analityków Agencji bardziej zasadne byłoby wykorzystanie danych dotyczących odsetka pacjentów w stanie sprawności 0-1 wśród pacjentów rozpoczynających leczenie II linii (abstrakt wskazuje na wartość równą 68%). W abstrakcie wskazano również wartość dotyczącą odsetka pacjentów leczonych drugą linią chemioterapii (55%).

Dodatkowo wątpliwości budzi wykorzystanie danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programu lekowego z powodu nieprawidłowych wartości badań krwi oraz czynności nerek. Wnioskodawca oszacował te wartości na podstawie danych o występowaniu zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia w trakcie chemioterapii I linii. Należy jednak podkreślić, iż wystąpienie tych zdarzeń w trakcie leczenia nie oznacza, iż u pacjenta będą występowały nieprawidłowości w trakcie kwalifikacji do programu lekowego. Pomimo wystąpienia takich zdarzeń progresja choroby może nastąpić po kilku miesiącach od ich wystąpienia. Wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów niespełniających tych (lub innych) kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, jest zagadnieniem trudnym lub niemożliwym. Wydaje się, iż bardziej zasadne byłoby przetestowanie wpływu zmienności tego parametru na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości. Należy także podkreślić, iż wartość ta mogła zostać uwzględniona przez wnioskodawcę w oszacowaniach dwukrotnie, gdyż jedno z pytań zadanych ekspertom obejmowało oszacowanie odsetka pacjentów, u których stosowany był ramucyrumab. Pytanie to obejmuje również wykluczenie pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania wnioskowanego leku.

Udziały w rynku

Założenia dotyczące rozpowszechnienia technologii wnioskowanej wnioskodawca oparł o opinie ekspertów klinicznych. W scenariuszu nowym w stanie równowagi uwzględniono, iż udział RAM+PAK

W przypadku BSC (na co w rozdz. 5 Założenia i ograniczenia AWB wskazuje także wnioskodawca) udział w II linii leczenia przyjęty na podstawie opinii ekspertów,

Przy uwzględnieniu tych wartości, koszt inkrementalny uległ nieznacznej zmianie, tj. o 9% i 4% w stosunku do analizy podstawowej.

Komparatory, przejmowanie rynku

Wnioskodawca założył, iż przejmowanie rynku będzie odbywać się proporcjonalnie (za wyjątkiem paklitakselu, który zostanie wyparty całkowicie). W AWB wnioskodawcy przyjęto, że przejmowanie udziałów nastąpi ze schematów chemioterapii (tj. ECF, ECX, DCF, EOX, CPT-11+FU/LV, XP, FUP, ELF, docetaksel, paklitaksel, irynotekan, 5FU, FOLFIRI) oraz BSC. W AKL oraz AE natomiast, wnioskodawca jako komparatory uznał wyłącznie BSC oraz paklitaksel. Według oszacowań wnioskodawcy, schemat RAM+PAK w I roku refundacji przejmie 7,5% udziałów ze schematów CTH (nieuwzględnionych w AKL oraz AE), ok. 15% w II roku, oraz ok. 25% udziałów w III roku refundacji.

Wytyczne kliniczne odnalezione przez wnioskodawcę oraz analityków Agencji wskazują, że najczęściej zalecanymi terapiami w leczeniu populacji docelowej są chemioterapie oparte na docetakselu, paklitakselu czy irynotekanie, zaś schematy oparte na pochodnych platyny lub fluoropirymidynie jako II linia leczenia przedstawione są wyłącznie w zaleceniach Koreańskiej Grupy Ekspertów z 2014 r. oraz ESMO, ESSO, ESTRO 2013. Należy zauważyć, że te ostatnie wskazują rozważenie ponownej terapii tym samym schematem leczenia (ang. re-challenge) alternatywnie, u chorych z progresją choroby po ponad 3 miesiącach od I linii chemioterapii.

Wśród terapii wymienianych w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę, schematy stosowane u największego odsetka chorych znalazły się:

W opinii analityków Agencji rozbieżności między zaleceniami klinicznymi większości wytycznych a odpowiedziami ankietowanych ekspertów

mogą wzbudzać wątpliwości co do wyboru i odsetka stosowania poszczególnych terapii przez pacjentów z II linii leczenia. Nie jest jasne czy odpowiedzi ekspertów dotyczą leczenia po progresji choroby w trakcie (lub krótko po) chemioterapii I linii, czy też leczenia nawrotów (po min. 3-4 miesiącach bez progresji). Wnioskodawca nie przedstawił kopii oryginałów ankiet uzyskanych od ekspertów, w związku z czym możliwości weryfikacji tych danych są mocno ograniczone.

Jak wskazywano wcześniej w rozdziale dotyczącym wyboru i uzasadnienia komparatora przez wnioskodawcę, wybór BSC jest w opinii analityków Agencji bardzo wątpliwy. Należy zauważyć, iż oszacowana liczba pacjentów stosujących monoterapię taksanami (docetaksel, paklitaksel) lub irynotekaniem wynosi ok. 200, a przy uwzględnieniu schematów opartych na tych lekach wartość ta rośnie do ponad 400, co jest wartością wystarczającą przy założonym przejęciu rynku przez ramucyrumab.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Prognozę zachorowalności na nowotwór żołądka wykonano na podstawie danych KRN z okresu 1999-2012. W okresie tym nie zaobserwowano jednoznacznej tendencji wzrostowej lub spadkowej zapadalności. Ponadto, dane charakteryzowały się cyklicznością w okresie od 1999 do 2008 roku. Czynniki te wiążą się ze wzrostem niepewności prognoz.”
- „Oszacowanie populacji docelowej uwzględniła kryteria włączenia chorych do Programu lekowego, na temat których nie odnaleziono bezpośrednich danych z badań klinicznych: wyniki badania morfologii krwi z rozmazem oraz wyniki badania czynności wątroby i nerek. W celu oszacowania odsetka chorych spełniających te kryteria, przyjęto że najlepszym przybliżeniem będzie częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym w badaniach dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego GŻ lub GPPŻ. W analizie wskazano, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych: neutropenii, trombocytopenii oraz nefrotoksyczności może mieć wpływ na niespełnienie przez chorego, niektórych kryteriów włączenia do Programu lekowego.”
- [REDACTED] Duże rozbieżności w odpowiedziach na to pytanie wiążą się z niepewnością dotyczącą aktualnie stosowanych terapii oraz przejęcia rynku przez lek Cyramza® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jest mało prawdopodobne by w ośrodkach, w których obecnie aktywne leczenie prawie nie jest stosowane doszło do takiego samego przejęcia rynku jak w ośrodkach, które nie stosują prawie wcale BSC. W związku z powyższym w analizie uwzględniono parametr, który umożliwia testowanie struktury populacji chorych leczonych RAM+PAK.”
- „W analizie podstawowej zaszła konieczność określenia długości leczenia dla technologii alternatywnych wskazanych przez ekspertów klinicznych. W tym celu wykorzystano dane z publikacji Wilke 2014 z publikacji Ohtsu 2013 dla BSC, Sendur 2014 i Zhong 2008. Z publikacji tych oszacowano przeciętną długość PFS i PPS uzyskane po zastosowaniu schematów EOX, FOLFOFIRI, PAK, DOCOX (założono, że jego skuteczność jest tożsama ze skutecznością DCF), natomiast dla pozostałych technologii alternatywnych przyjęto średnią wartość ze wszystkich otrzymanych badań. (...) W analizie wrażliwości uwzględniono dwa dodatkowe scenariusze mające na celu zbadanie niepewności wynikającej z przyjęcia danych niezrandomizowanych. W scenariuszu I testowano przypadek, w którym PFS i PPS technologii alternatywnych (z wyjątkiem BSC) jest taki sam jak PFS i PPS w ramieniu PAK z badania Wilke 2014, natomiast w scenariuszu II testowano przypadek, w którym długość leczenia wszystkimi technologiami alternatywnymi (z wyjątkiem BSC) są równe średniej dla chemioterapii (z ramion PAK, EOX/FOLFIRI, DOCOX). Ponadto testowano dwa scenariusze, w których długość leczenia chemioterapią do progresji choroby (PFS) jest równa najmniejszej (4,84 miesięcy) i największej (7,95 miesięcy) z oszacowanych wartości.”
- Na podstawie analizy wytycznych nie odnaleziono szczegółowych zasad monitorowania chorych w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2015 (Gastric Cancer) wszyscy chorzy powinni być systematycznie obserwowani co 3-6 miesięcy przez ok 1-2 lata i co 6 do 12 miesięcy przez 3-5 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że czas oczekiwany przeżycia całkowitego w analizowanym problemie zdrowotnym nie przekracza 12 miesięcy w związku z powyższym częstość monitorowania podana w wytycznych wydaje się być niewystarczająca. Z tekstu wytycznych można wnioskować, że zalecenia te dotyczą chorych, u których doszło do remisji lub chirurgicznego usunięcia guza, a zatem we wcześniejszym stadium choroby nowotworowej. W związku z powyższym oraz faktem, że chorzy stosują chemioterapię cytotoksyczną, która wiąże się z występowaniem działań niepożądanych w analizie przyjęto, że chorzy odbywają jedną wizytę związaną z monitorowaniem w cyklu chemioterapii. Rozliczenie tej wizyty odbywa się w ramach świadczenia porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) wycenionego na 156 PLN. Ten sam koszt przyjęto w ramieniu BSC.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji.

W wariancie minimalnym uwzględniono, iż zachorowalność w horyzoncie analizy będzie utrzymywała się na poziomie minimalnej zachorowalności na nowotwór żołądka (5 102 nowe zachorowania), natomiast w wariancie maksymalnym uwzględniono maksymalną zachorowalność wskazaną w danych historycznych (5 865). Na podstawie tych wartości oszacowano alternatywne wielkości populacji docelowej oraz koszty związane z finansowaniem wnioskowanego leku. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 27. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz wariantu dodatkowego, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	17,3	34,6	57,6			
Scenariusz minimalny	16,4	32,7	54,4			
Scenariusz maksymalny	18,8	37,6	62,6			

W perspektywie płatnika publicznego bez uwzględniania RSS, w wariancie minimalnym przewidywane wydatki wyniosą ok. 16,4 mln zł w I roku, 32,7 mln zł w II roku refundacji, oraz ok. 54,4 mln zł w III roku.

W wariancie maksymalnym, bez uwzględniania RSS przewidywane wydatki wyniosą 18,8 mln zł w I roku, 37,6 mln zł w II roku refundacji, oraz ok. 62,6 mln zł w III roku.

W opinii analityków Agencji jako wariant minimalny/maksymalny należało przyjąć warianty z uwzględnieniem także niepewności związanej z przejęciem udziałów w rynku ramucyrumabu, gdyż ten parametr charakteryzuje się największą niepewnością (wpływ tego parametru wnioskodawca badał w ramach analizy wrażliwości).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził symulację polegającą na zmianie wartości:

- RDI RAM, RDI PAK (w skojarzeniu z RAM), RDI PAK (w monoterapii) – przyjęto założenie na podstawie dawkowania leków (ChPL)
- Udziały w rynku: RAM+PAK (w stanie równowagi) – min./max. wartości wskazane w ankiecie
- Iloraz CTH/BSC – w wariancie minimalnym: przejęcie udziałów z CTH w 50%, BSC w 50%; w wariancie maksymalnym: powiększono wartość o odchylenie wariantu minimalnego od podstawowego.
- Koszt BSC – min.: uwzględniony koszt wyłącznie leczenia przeciwbólowego/ max: koszt wszystkich procedur
- Koszt podania RAM+PAK (jednorazowy) – min.: przyjęcie pacjenta w ramach AOS/ max.: hospitalizacja jednodniowa
- Koszt podania chemioterapii (na cykl danej chemioterapii) – min.: przyjęcie pacjenta w ramach AOS/ max.: hospitalizacja jednodniowa
- Koszty leczenia działań niepożądanych- koszt leczenia +/-1 SD
- Długość hospitalizacji – +/- 1 SD
- Koszt hospitalizacji – przetestowano brak uwzględnienia hospitalizacji
- Długość leczenia do progresji choroby (chemioterapia ogółem) – przetestowano niepewność wynikającą z uwzględnienia danych niezrandomizowanych; min/max wartość PFS
- Długość leczenia chemioterapią (PFS i PPS) – przetestowano niepewność wynikającą z uwzględnienia danych niezrandomizowanych; min: na podstawie danych dla PAK/ max.: na podstawie średnich z badań

Szczegółowe informacje dotyczące założeń i wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości są dostępne w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3 Analiza wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż największy wpływ na wyniki inkrementalne ma udział w rynku RAM+PAK. Pozostałe parametry wpływają na wyniki w małym stopniu ($\geq 3\%$).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przyjęto alternatywne wartości parametrów wykorzystywanych do oszacowania wielkości populacji docelowej, a także uwzględniono założenie o zastępowaniu przez ramucyrumab jedynie schematów chemioterapii (nie uwzględniono możliwości zastępowania BSC).

W zakresie szacowania populacji przyjęto wartości dotyczące odsetka pacjentów ze stanem sprawności 0-1 na podstawie abstraktu Brown 2015, uwzględniając pacjentów, którzy leczeni są za pomocą II linii chemioterapii (wartość 68%). Odsetek pacjentów, którzy otrzymują II linię chemioterapii przyjęto na podstawie wartości wskazanych w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę (wartość 56%). Należy podkreślić, iż uwzględniona wartość była zbieżna z danymi z abstraktu Brown 2015 (wartość 55%). Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programu lekowego z innych powodów został pominięty, gdyż uznano, iż jest on szacowany przez ekspertów w ramach odpowiedzi o szacowanie odsetka pacjentów, u których będzie mógł być stosowany ramucyrumab. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Oszacowania populacji

Populacja pacjentów leczonych RAM+PAK	I rok	II rok	III rok
Oszacowania wnioskodawcy	■	■	■
Oszacowania analityków Agencji	■	■	■

W ramach oszacowania przejęcia rynku przyjęto, iż ramucyrumab nie może zastępować BSC. Z tego powodu nieznacznie różnią się również odsetki przejmowanych schematów chemioterapii, jednakże wpływ tej zmiany na ostateczne wyniki jest niewielki.

Tabela 29. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz wariantu dodatkowego, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza wnioskodawcy	17,3	34,6	57,6	■	■	■
Analiza analityków Agencji	16,3	32,5	54,2	■	■	■

Oszacowania analityków Agencji wskazują na zbliżony do oszacowań wnioskodawcy wpływ na wydatki płatnika publicznego. Różnice wynoszą ok. 1, 2 oraz 3 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ramucyrumabu (produkt leczniczy Cyramza), niezależnie od analizowanego scenariusza (minimalny/prawdopodobny/maksymalny nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Istnieje duża niepewność dotycząca odsetka pacjentów, u których będzie stosowany ramucyrumab –

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „na obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu odbywałaby się tym samym na zasadach negocjacji podmiotów odpowiedzialnych z Ministerstwem Zdrowia”. Szczegółowe informacje zawarte są w AR wnioskodawcy.

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości ok. 133,6 mln zł w całym analizowanym horyzoncie czasowym.

Tabela 30. Pokrycie wydatków zw. z refundacją leku Cyramza [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności (wynik analizy racjonalizacyjnej)	133,6
Dodatkowe wydatki (wariant maksymalny AWB)	98,1
Różnica	35,5

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

W przypadku rozpoczęcia refundacji leku Cyramza oraz wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie płatnik publiczny zaoszczędzi ok. 35,5 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji oraz ekspertów klinicznych do zapisów proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”.

Uwagi ekspertów klinicznych

Nie uzyskano żadnej opinii.

Uwagi analityków Agencji

Tabela 31. Uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego dla ramucyrumabu

Projekt programu lekowego	Uwagi analityków Agencji
Zapisy w kryteriach kwalifikacji	
„udokumentowana objektivna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wczesniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego RAINBOW obejmowały wystąpienie progresji choroby w trakcie stosowania pierwszej linii chemioterapii lub do 4 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii pierwszej linii stosowanej w celu leczenia nowotworu w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym. Aktualne zapisy nie wskazują ile linii leczenia mógł stosować wcześniej pacjent, jedynie iż wystąpiła progresja choroby, oraz wnioskowana technologia nie będzie stosowana w pierwszej linii (co oznacza, iż może być stosowana w linii 2 lub dalszych).
„8) w wyniku badania morfologii krwi z rozmazem (...)	Zgodnie z opisem badania rejestracyjnego RAINBOW kryteria kwalifikacji obejmowały liczbę granulocytów (uwzględnione w programie), trombocytów (uwzględnione w programie) oraz stężenie hemoglobiny (nieuwzględnione w programie) ≥ 9 g/dL.
„8) w wyniku badania czynności wątrobki i nerek a. obliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min”	Zgodnie z opisem badania rejestracyjnego RAINBOW kryteria kwalifikacji obejmowały klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 1,5$ GGN.
brak zapisów	Zgodnie z opisem badania rejestracyjnego RAINBOW kryteria kwalifikacji obejmowały brak obecności działań niepożądanych stopnia ≥ 2 w g NCI-CTCAE w wcześniejszych terapiach (działania niepożądane stopnia ≤ 1 były dopuszczalne).
Zapisy w kryteriach wyłączenia z programu	
„5) utrzymujące się obniżenie sprawności do stopnia 3. lub 4. według kryteriów WHO lub ECOG”	Brak w programie zapisów dotyczących konieczności monitorowania skuteczności leczenia w oparciu o stopień sprawności. Brak definicji wyrażenia „utrzymujące się” w kategoriach czasowych. Brak takiego kryterium zgodnie z opisem badania rejestracyjnego RAINBOW. Należy zauważyć, iż biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji (PS 0-1 w g ECOG), jeśli obniżenie stanu sprawności zostałyby zakwalifikowane jako działanie niepożądane to obniżenie stanu sprawności do 3 lub 4 należy uznać za poważne działanie niepożądane. Tego typu działania występowały w badaniu RAINBOW u mniej niż 1% badanych (niezależnie od interwencji). W publikacji Bartran 2016 przedstawiono wyniki analizy typu czasu do zdarzenia dla obniżenia stopnia sprawności (różne definicje). Jednym z punktów było obniżenie stopnia sprawności do ≥ 3 stopnia. Taki punkt końcowy osiągnęło jedynie 86 pacjentów (na 665).
brak zapisów	Zgodnie z opisem badania rejestracyjnego RAINBOW kryteria zakończenia leczenia ramucyrumabem obejmowały również m.in. niehematologiczne zdarzenia niepożądane zagrażające życiu w ocenie lekarza powiązane z ramucyrumabem, zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 zgodne z zastośnawą niewydolnością serca, nowe wystąpienie encefalopatii lub zespołu wątrobki-nerkowej w wynikających z marskości wątrobki.
brak zapisów	Zgodnie z opisem badania rejestracyjnego RAINBOW kryteria zakończenia leczenia ramucyrumabem obejmowały również m.in. wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądane w wymagającego modyfikacji leczenia w zakresie modyfikacji dawki większej niż dwie redukcje lub wstrzymanie dawkowania na dłużej niż 28 dni od ostatniego podania. Powyższe zdarzenie niepożądane musi być w opinii lekarza bezpośrednio związane z leczeniem ramucyrumabem (np. nawracające lub utrzymujące się nadciśnienie lub proteinuria).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cyramza w skojarzeniu z paklitaksem, we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.06.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych cyramza oraz ramucirumab. Odnalezione w wyniku wyszukiwania rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cyramza

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2016	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Stosowanie RAM w monoterapii lub w skojarzeniu z PAK nie jest rekomendowane w terapii chorych na zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, leczonych wcześniej chemioterapią.</p> <p>W rekomendacji wskazano, iż RAM w monoterapii lub w skojarzeniu z PAK nie jest terapią efektywną kosztowo.</p>
HAS 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>RAM w skojarzeniu z PAK jest rekomendowane w leczeniu dorosłych chorych na raka żołądka lub zaawansowanego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, u których w wykazano progresję choroby po chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.</p> <p>HAS wskazuje na nieco dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego (+2,3 mies.), przy jednoczesnym wzroście występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania skojarzenia RAM+PAK, w porównaniu do monoterapii PAK.</p> <p>Komisja uznała, że lek Cyramza zapewnia umiarkowaną korzyść kliniczną (SMR), lecz nie zapewnia poprawy korzyści klinicznej (ASMR poziom V).</p>
CADTH 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komisja zarekomendowała refundację RAM (lek Cyramza) w skojarzeniu z PAK, pod warunkiem poprawy jej opłacalności do akceptowalnego poziomu, w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG i progresją choroby po I linii chemioterapii.</p> <p>Skojarzenie RAM z PAK w porównaniu z monoterapią PAK jest korzystne klinicznie – Komisja wskazuje na istotne klinicznie w wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, korzystny profil jakości życia pacjentów, możliwość do opóźnienia toksyczności, a także potrzebę dostępu do skuteczniejszych terapii w analizowanej populacji chorych.</p> <p>Terapia RAM+PAK nie została jednak uznana za opłacalną w porównaniu z monoterapią PAK.</p>

Dodatkowo, AWMSG w 2015 r. wykluczyła produkt leczniczy Cyramza (w skojarzeniu z PAK, stosowany we wnioskowanej populacji) z procesu oceny, z powodu wydanej wcześniej rekomendacji NICE (na podstawie rekomendacji wstępnej z 2015 r.). W grudniu 2015 r. irlandzkie NCPE zleciło wydanie pełnej oceny farmakoekonomicznej – obecnie trwają prace nad raportem (data dostępu: 16.06.2016 r.).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Finansowanie leku CYRAMZA ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Belgia	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Bułgaria	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Cypr	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Czechy	Refundacja indywidualna	Refundacja indywidualna	NIE
Dania	100%/refundacja na poziomie szpitala, brak w współpłacenia pacjenta	wskazania rejestracyjne (refundacja na poziomie szpitala)	NIE
Estonia	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Finlandia	100%/refundacja na poziomie szpitala, brak w współpłacenia pacjenta	wskazania rejestracyjne (refundacja na poziomie szpitala)	NIE
Francja	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Grecja	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Hiszpania	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Holandia	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Łotwa	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Norwegia	100%/refundacja na poziomie szpitala, brak w współpłacenia pacjenta	wskazania rejestracyjne (refundacja na poziomie szpitala)	NIE
Portugalia	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Rumunia	Brak w obrocie	Brak w obrocie	Brak w obrocie
Słowacja	Refundacja indywidualna	Refundacja indywidualna	NIE
Słowenia	100%/refundacja na poziomie szpitala, brak w współpłacenia pacjenta	wskazania rejestracyjne (refundacja na poziomie szpitala)	NIE
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	100%/refundacja na poziomie szpitala, brak w współpłacenia pacjenta	wskazania rejestracyjne (refundacja na poziomie szpitala)	NIE
Węgry	Refundacja indywidualna	Refundacja indywidualna	NIE
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	100%	Wskazania rejestracyjne	TAK

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy CYRAMZA jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Wnioskodawca wskazał, iż we wszystkich krajach nie występują ograniczenia we wskazaniach refundacyjnych oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka (wyjątek stanowią Włochy, gdzie wskazano na stosowanie instrumentów dzielenia ryzyka). Najczęściej poziom refundacji wynosi 100%. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia prac nad raportem nie uzyskano żadnej opinii.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2016 r., znak PLA.4600.310.2015.7.KKU (data wpływu do AOTMiT 17.05.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898

Problem zdrowotny

Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka (ICD-10: C16.). Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), mięsaki oraz nowotwory neuroendokryne (NET).

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja oraz typ histologiczny. Gruczolakoraki, które powstały w żołądku w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego, lub które powstały w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i nie szerzą się na przełyk, są klasyfikowane jako rak żołądka.

„Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć, a nie ciągłych wlewów. (...) Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem. (...)”

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) wnioskowana technologia medyczna (ramucyrumab) obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych. W analizowanym wskazaniu tj. zaawansowany rak żołądka w drugiej linii leczenia refundowany jest paklitaksel, zaś pozostałe substancje czynne wskazywane w rekomendacjach klinicznych jako preferowane terapie w II linii leczenia, tj. docetaksel oraz irynotekan refundowane są m.in. we wskazaniu C16 (wraz z podtypami) określonym wg kodu ICD-10 – leki te dostępne są dla pacjenta bezpłatnie, w ramach katalogu chemioterapii.

Wnioskodawca do analizy klinicznej jako alternatywne technologie medyczne wybrał paklitaksel oraz BSC. W opinii analityków Agencji wybór paklitakselu jako technologii alternatywnej jest zasadny, wątpliwości natomiast może wzbudzać wybór najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Patrz Uwagi analityków Agencji w rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę (str.17-18 AWA).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z wynikami badania RAINBOW czas przeżycia całkowitego był dłuższy w grupie stosującej RAM+PAK, niż w grupie PAK (HR (95% CI) = 0,81 (0,68; 0,96)). Otrzymany czas przeżycia wolny od progresji choroby także był dłuższy w grupie badanej (HR (95% CI) = 0,64 (0,54; 0,75)). Zgodnie z podanymi wskaźnikami HR wśród pacjentów pochodzących z regionu obejmującego Europę uzyskano istotnie statystycznie dłuższy czas OS i PFS w grupie RAM+PAK.

Kontrolę choroby (CR + PR + SD) oraz odpowiedź obiektywną na leczenie (CR + PR) obserwowano częściej w grupie badanej, niż kontrolnej. Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2 pacjentów z grupy RAM + PAK i 1 z grupy PAK. Odpowiedź częściowa (PR) wystąpiła częściej w grupie RAM + PAK. Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby był zbliżonych w obu grupach, natomiast progresja choroby występowała częściej w grupie PAK.

Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D była porównywalna w obydwu grupach zarówno na początku badania, jak i w momencie zakończenia leczenia. Obserwowano znaczące pogorszenie jakości życia w momencie zakończenia leczenia. W grupie badanej odnotowano dłuższy czas do wystąpienia obniżenia stanu sprawności (PS) w skali ECOG do ≥ 2 stopnia (HR=0,798; p=0,0941).

Wnioskodawca przeprowadził także porównanie pośrednie dotyczące skuteczności RAM+PAK vs BSC. Dla wartości OS i PFS oszacowano wskaźniki HR wskazujące istotną statystycznie przewagę terapii RAM+PAK nad BSC. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących gorączki neutropenicznej (≥ 3 . stopnia) oraz niedokrwistości (≥ 3 . stopnia) nie wykazały różnic między porównywanymi interwencjami. Znaczące różnice na korzyść BSC odnotowano dla zakończenia udziału w badaniu z powodu ZN oraz dla neutropenii (≥ 3 . stopnia nasilenia).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu RAINBOW zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u prawie wszystkich pacjentów. TEAE w stopniu ≥ 3 wystąpiły częściej w grupie stosującej RAM+PAK. Odsetek chorych z poważnymi TEAE oraz z TEAE prowadzącymi do zgonu był zbliżony między ocenianymi grupami.

Znacząco częściej (więcej o co najmniej 10 punktów procentowych) w badanej grupie raportowano zmęczenie, krwawienie/krwotok ogółem, krwawienia z nosa, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według modelu wnioskodawcy w perspektywie wspólnej

W wariantcie bez RSS stosowanie RAM + PAK w porównaniu z PAK wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,10 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o ok. 175 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi ok. 1,81 mln zł/QALY.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio **338,92 zł** w wariantcie bez RSS, . Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cyramza we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o 17,3 mln zł, o 34,6 mln zł w II roku finansowania oraz o 57,6 mln zł w III roku finansowania

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których przyjęto alternatywne wartości parametrów wykorzystywanych do oszacowania wielkości populacji docelowej, a także uwzględniono założenie o zastępowaniu przez ramucyrumab jedynie schematów chemioterapii. Przy uwzględnieniu opisanych zmian, oszacowania analityków Agencji wskazują na zbliżony do oszacowań wnioskodawcy wpływ na wydatki płatnika publicznego. Różnice wynoszą ok. 1, 2 oraz 3 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (HAS 2015 oraz CADTH 2015) w terapii chorych na zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

W rekomendacjach pozytywnych odwołano się do korzyści klinicznej stosowania leku Cyramza w analizowanej populacji, przy czym kanadyjski CADTH wskazał na konieczność poprawy jej opłacalności do akceptowalnego poziomu. W negatywnej rekomendacji NICE 2016 wskazano, iż RAM w monoterapii lub w skojarzeniu z PAK nie jest terapią efektywną kosztowo. Walijska AWMSG w 2015 r. wykluczyła produkt leczniczy Cyramza z procesu oceny w związku z trwającą oceną NICE. Ponadto, irlandzkie NCPE zleciło wydanie pełnej oceny farmakoekonomicznej – obecnie trwają prace nad raportem (data dostępu: 16.06.2016 r.).

⁷ 125 955 zł/QALY

13. Źródła

Badania pierwotne

	Wilke H., Muro K., Van Cutsem E. i in., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial, <i>The Lancet Oncology</i> 2014, 15 (11): 1224-1235
RAINBOW	Hironaka S. i in. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PL) plus PTX in the treatment of metastatic gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma (mGC) following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy – Efficacy analysis in Japanese and Western patients. 2014 ASCO Annual Meeting http://meetinglibrary.asco.org/content/132412-144
	Al-Batran i in. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, <i>Annals of Oncology</i> 27: 673–679, 2016
COUGAR-02	Ford H. E. R., Marshall A., Bridgewater J. A., i in., Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial, <i>The Lancet Oncology</i> 2014, 15 (1): 78-86
Higuchi 2014	Higuchi K., Tanabe S., Shimada K. i in., Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial), <i>European Journal of Cancer</i> 2014, 50 (8): 1437-1445
REGARD	Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J. i in., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>The Lancet</i> 2014, 383 (9911): 31-39
Roy 2013	Roy A. C., Park S. R., Cunningham D. i in., A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, <i>Annals of Oncology</i> 2013, 24 (6): 1567-1573
Sym 2013	Sym S. J., Hong J., Park J. i in., A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy, <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 2013, 71 (2): 481-488
Thuss-Patience 2011	Thuss-Patience P. C., Kretzschmar A., Bichev D. i in., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), <i>Eur J Cancer</i> 2011, 47 (15): 2306-14
TRICS	Nishikawa K., Fujitani K., Inagaki H. i in., Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial, <i>European Journal of Cancer</i> 2015, 51 (7): 808-816
WJOG 4007	Hironaka S., Ueda S., Yasui H. i in., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013, 31 (35): 4438-4444

Badania wtórne

EUneHTA 2015	EUneHTA, Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment, Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, Version 1.4, March 2015
Abdel-Rahman 2015	Abdel-Rahman O., ElHalawani H., Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with ramucirumab: a systematic review and meta-analysis, <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> 2015; 14 (10): pp 1495-1506
Wang 2015	Wang J., Wang Z., Zhao Y., Incidence and Risk of Hypertension with Ramucirumab in Cancer Patients: a Meta-Analysis of Published Studies, <i>Clinical Drug Investigation</i> 2015; 35 (4): pp 221-228

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P. (red.), Nowe otwory układu moczowo-płciowego, 2013, http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowe_otwory%20ukladu%20moczowo-płciowego.pdf (data dostępu: 23.06.2016 r.)
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 1.2016; National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 1.2016,
ESMO 2013	ESMO 2013; Stahl M., Mariette C., Haustermans K. i in., Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2013, 24 (suppl6): 51-56 Waddell T., Verheij M., Allum W. i in., Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Radiotherapy and Oncology</i> 2014, 110: 189-194

Rekomendacje refundacyjne

CADTH 2015	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ramucirumab_cyramza_gc_fn_rec.pdf
HAS 2015	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14134_CYRAMZA_PIC_INS_Avis3_CT14134.pdf
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/ta378/resources/ramucirumab-for-treating-advanced-gastric-cancer-or-gastrooesophageal-junction-adenocarcinoma-previously-treated-with-chemotherapy-82602795958981

Pozostałe publikacje

ChPL Cyramza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza (08/2015)
MZ 25042016	Obwieszczenie MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016
FDA	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125477s007lbl.pdf (data dostępu 23.06.2016 r.)

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 10 grudnia 2015 r.
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna „Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 12 grudnia 2015 r.
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 8 grudnia 2015 r.
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę”, [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 11 grudnia 2015 r.

