



Rekomendacja nr 42/2016

z dnia 13 lipca 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cyramza,
ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji;
10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898,
w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka
żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cyramza, ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że stosunkowo niewielki efekt terapeutyczny ramucyrumabu, związane z jego stosowaniem działania niepożądane oraz bardzo wysokie koszty leku czynią niezasadnym jego finansowanie ze środków publicznych.

Analiza kliniczna wykazała, że w porównaniu do terapii paklitakselem (PAK), stosowanie terapii skojarzonej ramucyrumab+paklitaksel (RAM+PAK) wiąże się z umiarkowanym wydłużeniem mediany przeżycia (9,63 vs. 7,36 miesiąca) oraz mediany czasu do progresji (4,40 vs. 2,86 miesiąca). Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab.

Stosowanie ramucyrumabu związane jest z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, krwawienie/krwotok ogółem, krwawienia z nosa, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie. Jak wskazuje Rada Przejrzystości, stosowanie ramucyrumabu wiązało się z występowaniem szeregu zdarzeń niepożądanych typowych dla leczenia antyangiogenne: incydenty zakrzepowo-zatorowe, ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, krwawienie, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, przetoki.



Wyniki analizy ekonomicznej, nawet przy zaproponowanym RSS wskazują na kilkukrotne przekroczenie progu efektywności kosztowej: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie wskazał na wynik świadczący o opłacalności stosowania ramucyrumabu. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazują, że prawdopodobieństwo, że RAM+PAK jest efektywny kosztowo wynosi 0%. Brak efektywności kosztowej jest przyczyną negatywnej rekomendacji *National Institute for Health and Care Excellence* oraz warunkiem pozytywnej oceny przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika - przy uwzględnieniu RSS [REDAKTOWANE] kolejnych latach horyzontu czasowego. Należy mieć na uwadze dużą niepewność oszacowań wynikającą z braku wiarygodnej informacji o odsetku pacjentów populacji docelowej, którzy stosowaliby lek Cyramza.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi: [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie; finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak żołądka to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Według histoklinicznej klasyfikacji Lauréna wyróżnia się dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka: jelitowy - charakteryzujący się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem oraz rozlany, który ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

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

Rak żołądka jest czwartym najczęstszym nowotworem i drugą przyczyną zgonów nowotworowych na świecie. Dane europejskie wskazują, że jego częstość występowania wynosi nie więcej niż 4 osoby na 10 000 osób. W Polsce, a w 2010 r., nowotwory złośliwe żołądka stanowiły około 5% zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 3% u kobiet.

Odsetek chorych na zaawansowanego raka żołądka z pięcioletnim przeżyciem wynosi 10-15%. W nieresekcyjnym, zaawansowanym raku żołądka, pomimo stosowania standardowej złożonej z kilku leków chemioterapii, mediana przeżyć zazwyczaj wynosi nie więcej niż 10 miesięcy.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych na raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego, u chorych w dobrym stanie sprawności po I linii chemioterapii, oprócz uczestnictwa w badaniu klinicznym i zastosowania najlepszego leczenia objawowego (ang. *best supportive care*, BSC) zalecają zastosowanie chemioterapii: irynotekanu (IRY), docetakselu (DOC) oraz paklitakselu (PAK).

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. Ramucyrumab, substancja czynna produktu leczniczego Cyramza, jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia wiązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. W wyniku 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 śródbłonka.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cyramza zarejestrowane wskazanie dotyczy „stosowania w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną”, co jest wskazaniem identycznym z wnioskowanym wskazaniem. Dodatkowo, lek Cyramza jest również zarejestrowany „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.”

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności schematu RAM+PAK przeprowadzono na podstawie wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*, RCT) RAINBOW, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej RAM+PAK (N=330; śr. czas leczenia: 23,0 tyg. dla RAM i 21,7 tyg. dla PAK) vs. PAK+placebo (N=335; śr. czas leczenia: 16,5 tyg. dla PAK; 16,4 tyg. dla PLC). Zostało ono ocenione na 5/5 pkt. w skali Jadada.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania RAM+PAK z BSC, ale z uwagi na jej niewielką wiarygodność, wynikającą m.in. z heterogeniczności badań do niej włączonych oraz fakt, że uwzględnienie BSC jako komparatora jest wątpliwe, wyników porównania RAM+PAK vs. BSC nie przedstawiono w rekomendacji.

Skuteczność

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej terapii (RAM+PAK) nad komparatorem (PLC+PAK) w zakresie:

- przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS):

- ryzyko względne (ang. *hazard ratio*, HR) (95% CI): 0,81 (0,68; 0,96), wskazujące na zmniejszenie ryzyka zgonu o 19%;
- mediana OS (95% CI) w miesiącach:
 - RAM+PAK: 9,63 (8,5; 10,8);
 - PLC+PAK: 7,36 (6,3; 8,4);
- przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival* – PFS):
 - HR (95% CI): 0,64 (0,54; 0,75), wskazujące na zmniejszenie ryzyka progresji o 36%;
 - mediana PFS (95% CI) w miesiącach:
 - RAM+PAK: 4,40 (4,2; 5,3);
 - PLC+PAK: 2,86 (2,8; 3,0);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa):
 - iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) (95% CI): 2,14 (1,45; 3,16), wskazujący na ponad dwukrotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie;

Ocena jakości życia była porównywalna w obydwu grupach. W obu ramionach obserwowano znaczące pogorszenie jakości życia w momencie zakończenia leczenia:

- wyniki wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (śr. wartość początkowa (odchylenie standardowe – ang. *standard deviation*, SD) – śr. wartość końcowa (SD)), gdzie im niższy wynik, tym gorsza jakość życia:
 - RAM+PAK: 61,5 (22,0) – 49,0 (23,0)
 - PLC+PAK: 58,0 (22,0) – 48,3 (23,9)
- wyniki wg kwestionariusza EQ-5D (śr. wartość początkowa (SD) – śr. wartość końcowa (SD)), gdzie im niższy wynik, tym gorsza jakość życia:
 - RAM+PAK: 0,75 (0,22) – 0,61 (0,32)
 - PLC+PAK: 0,75 (0,24) – 0,60 (0,35)

Bezpieczeństwo

RAM+PAK vs PLC+PAK

Wyniki badania RAINBOW wskazują na zbliżone odsetki występowania raportowanych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) ogółem, poważnych TEAE oraz TEAE prowadzących do zgonu. TEAE w stopniu ≥ 3 wystąpiły częściej w grupie stosującej RAM+PAK (81,7%) niż w grupie PLC+PAK (62,6%).

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

Do istotnych klinicznie działań niepożądanych leku zgłoszonych u $\geq 1\%$, ale $< 5\%$ pacjentów leczonych ramucyrumabem łącznie z paklitakselem w badaniu RAINBOW należały: perforacja przewodu pokarmowego (1,2% w przypadku stosowania ramucyrumabu łącznie z paklitakselem w porównaniu z 0,3% w przypadku stosowania placebo z paklitakselem) oraz posocznica (3,1% w przypadku stosowania ramucyrumabu łącznie z paklitakselem w porównaniu z 1,8% w przypadku stosowania placebo z paklitakselem).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cyramza najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych ramucyrumabem są: zmęczenie/ostabienie, neutropenia, leukopenia, biegunka, krwawienie z nosa i nadciśnienie.

Ograniczenia analizy

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

- nieuwzględnienie jako komparatora innych niż paklitaxel chemioterapii, tj. docetakselu i irynotekanu, które są wskazywane w wytycznych oraz finansowane ze środków publicznych;
- wnioskowanie na temat skuteczności proponowanej terapii na podstawie badania RAINBOW jest ograniczone, gdyż w badaniu proponowana terapia była stosowana w II linii leczenia, a proponowany program umożliwia stosowanie schematu RAM+PAK również w dalszych liniach leczenia;
- 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;

Na niepewność wyników analizy klinicznej wpływ fakt, że w badaniu RAINBOW, w ramach oceny bezpieczeństwa nie przeprowadzono obliczeń parametrów względnych oraz bezwzględnych dla różnicy między grupami odnośnie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) - dokonano jedynie opisowej analizy częstości występowania zdarzeń w analizowanych grupach. Wynika to ze sposobu zaprojektowania badań uniemożliwiającego wykazanie różnic między analizowanymi grupami dla AE.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Porównywano efektywność kosztową schematu RAM+PAK względem PAK oraz RAM+PAK vs BSC, ale z uwagi na wątpliwości dotyczące uwzględnienia BSC jako komparatora oraz liczne ograniczenia porównania pośredniego z BSC przedstawiono jedynie wyniki porównania z paklitaksem. Ocena efektywności kosztowej ramucyrumabu przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów, w horyzoncie dożywnym. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą perspektywy wspólnej i są zbliżone do wyników perspektywy NFZ.

Wyniki analizy przy uwzględnieniu RSS wskazują na ICUR w wysokości [redacted], a bez uwzględnienia RSS: 1 807 644 zł/QALY. Obie wartości znacznie przekraczają ustawowy próg opłacalności kosztowej czyniąc ocenianą terapię kosztowo-nieefektywną. Przy tak obliczonych wartościach ICUR, progowa cena zbytu netto wynosi 338,92 zł w wariantcie bez RSS [redacted]

Żaden z wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości nie wskazał na wynik świadczący o opłacalności stosowania ramucyrumabu. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazują, że przy obecnym progu opłacalności prawdopodobieństwo, że RAM+PAK jest efektywny kosztowo wynosi 0%.

Wyniki obliczeń Agencji, w których przeżycie dla ramienia PAK przyjęto na podstawie krzywej KM oraz testowano brak różnic w zakresie częstości hospitalizacji pomiędzy RAM + PAK a monoterapią PAK, wskazują większą wartość ICUR: [redacted] 2 059 064 zł/QALY bez uwzględnienia RSS.

Ograniczenia analizy

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

- zastrzeżenia wzbudza sposób zaimplementowania w modelu danych dotyczących skuteczności PAK, tj. wykonanie adjustacji krzywych RAM+PAK o hazard względny z badania RAINBOW. Bardziej właściwym podejściem byłoby modelowanie przeżycia na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (KM) jako najlepszych dostępnych danych do czasu gdy są dostępne, a następnie prognozowanie ich dalszego przebiegu;
- w oszacowaniu kosztów hospitalizacji nie wskazano jakiego rodzaju hospitalizacje są szacowane (związane z progresją, działaniami niepożądanymi) ani nie przedstawiono danych źródłowych;
- wykorzystane w analizie wartości użyteczności bazowych zostały przedstawione bez podania recenzowanego źródła.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ przyjęcie niepopartego żadnymi danymi założenia, że częstość hospitalizacji w stanie po progresji będzie dwukrotnie wyższa niż w stanie przed progresją, co jest wątpliwe – biorąc pod uwagę podobną ścieżkę terapeutyczną kolejnej linii leczenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszych współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników RCT potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją leku Cyramza na wnioskowanych warunkach przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowano, że liczebność populacji, która stosować będzie ramucyrumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 84, 168 i 279 osób w kolejnych latach finansowania.

Przy uwzględnieniu RSS oszacowano, że dodatkowe wydatki NFZ będą wynosiły [redacted] a bez uwzględnienia RSS: 17,3 mln zł, 34,6 mln zł i 57,6 mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego.

Analiza scenariuszy skrajnych, w której testowano różne wartości zachorowalności wykazała, że wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach wyniesie:

- w wariantcie maksymalnym: [redacted]
18,8 mln zł, 37,6 mln zł i 62,6 mln zł bez uwzględnienia RSS;
- w wariantcie minimalnym: [redacted]
16,4 mln zł, 32,7 mln zł i 54,4 mln zł bez uwzględnienia RSS;

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano szereg zmian, z czego największy wpływ na wyniki miało uwzględnienie alternatywnych udziałów RAM+PAK w rynku leków. Przy założeniu 20% udziałów (zamiast wykorzystanych w analizie podstawowej 38,33%) wydatki NFZ oszacowano na [redacted] 9,1 mln zł, 18,1 mln zł oraz 30,1 mln zł (wariant bez RSS). Założenie 50% RAM+PAK w przyszłym rynku leków wskazało na inkrementalne wydatki NFZ w wysokości [redacted] 22,6 mln zł, 45,1 mln zł oraz 75,1 mln zł (bez uwzględnienia RSS) w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Wariant uwzględniający alternatywne wartości udziałów powinien być uwzględniony w analizie scenariuszy skrajnych, a nie jedynie w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ przede wszystkim duża niepewność dotycząca odsetka pacjentów, u których będzie stosowany ramucyrumab – opinie ekspertów przedstawione w analizie wnioskodawcy wskazują na wartości od 20% do 50%. Wariant analizy wrażliwości wskazuje, że parametr ten może mieć duży wpływ na końcowe wyniki analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że pomimo zaimplementowania zaproponowanego RSS terapia ramucyrumabem pozostaje wysoce kosztowo-nieefektywna. Zasadnym byłoby zaproponowanie w ramach RSS takiego mechanizmu, dzięki któremu możliwe byłoby osiągnięcie efektywności kosztowej. Jednocześnie, z uwagi na nieliczne dowody naukowe, umiarkowany efekt zdrowotny oraz brak dowodów na skuteczność praktyczną, warte rozważenia byłoby uwzględnienie instrumentu opartego o wyniki leczenia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu lekowego nie są spójne z badaniem rejestracyjnym RAINBOW. Do badania kwalifikowały się osoby, u których wystąpiła progresja w trakcie (lub do 4 miesięcy po) I linii leczenia, podczas gdy w treści programu nie wskazano, że progresja dotyczy pierwszej linii leczenia. Zapis taki oznacza, że proponowana terapia może być stosowana również w kolejnych liniach leczenia, dla których nie przedstawiono dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo.

Niespójności kryteriów kwalifikacji do programu pomiędzy badaniem rejestracyjnym a projektem programu lekowego dotyczą również stężenia hemoglobiny, stężenia kreatyniny w osoczu oraz braku w programie zapisu dotyczącego warunku braku obecności działań niepożądanych stopnia ≥ 2 wg NCI-CTCAE wcześniejszych terapii.

Wśród kryteriów wyłączenia z programu uwzględniono „utrzymujące się obniżenie sprawności do stopnia 3. lub 4. według kryteriów WHO lub ECOG”, ale nie określono w kategoriach czasowych co oznacza wyrażenie „utrzymujące się”. W programie brak jest zapisów dotyczących konieczności monitorowania skuteczności leczenia w oparciu o stopień sprawności.

W projekcie programu lekowego nie uwzględniono niektórych kryteriów zakończenia leczenia ramucyrumabem, które uwzględnione zostały w badaniu RAINBOW. Dotyczy to:

- niehematologicznych zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, które w ocenie lekarza powiązane są z ramucyrumabem;
- zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 zgodnych z zastoinową niewydolnością serca;
- nowego wystąpienia encefalopatii lub zespołu wątrobowo-nerkowego wynikających z marskości wątroby;
- wystąpienia dowolnego AE wymagającego modyfikacji leczenia w zakresie modyfikacji dawki większej niż dwie redukcje lub wstrzymanie dawkowania na dłużej niż 28 dni od ostatniego podania - zdarzenie takie musi być w opinii lekarza bezpośrednio związane z leczeniem ramucyrumabem.

Wskazane powyżej, możliwe do zastosowania kryteria zakończenia leczenia ramucyrumabem mogą być traktowane jako „analiza możliwości wprowadzenia dodatkowych kryteriów, które w uzasadnionych przypadkach będą podstawą do zakończenia leczenia i wyłączenia pacjentów z programu lekowego”, o którą prośba została zawarta w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 17.05.2016 r. (znak pisma: PLR.4600.310.2015.7.KKU).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku przy obejmowaniu refundacją leku po raz kolejny. W analizie przyjęto, że obniżka ta wynosiłaby 1,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Wskazano, że realizacja rozwiązania pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości ok. 134 mln zł w analizowanym, 3-letnim horyzoncie czasowym, co po uwzględnieniu łącznych wydatków wariantu maksymalnego mogłoby wygenerować dodatkowe oszczędności w wysokości ok. 36 mln zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano następujące rekomendacje kliniczne dotyczące ocenianego zagadnienia:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016, USA);*
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013, Polska);*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO 2013, Europa).*

Terapiami zalecanymi do stosowania w rozważanym wskazaniu były najczęściej docetaksel, paklitaksel oraz irynotekan. Ramucyrumab w skojarzeniu z paklitaksellem wymieniony został w najnowszych wytycznych (NCCN 2016) jako jedna z preferowanych terapii w II linii leczenia – obok terapii DOC, PAK, IRY i monoterapii ramucyrumabem. Pozostałe wytyczne informują o pozytywnych wynikach badania klinicznego dla ramucyrumabu bez jednoznacznego zalecenia jego stosowania.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii medycznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016) –* negatywna z powodu braku efektywności kosztowej;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2015) –* pozytywna pod warunkiem poprawy jej opłacalności do akceptowalnego poziomu. Uznano, że ramucyrumab zapewnia umiarkowaną korzyść kliniczną;
- *Haute Autorité de Santé (HAS 2015, Francja) –* pozytywna, z uwagi na korzyść kliniczną (istotne klinicznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, korzystny profil jakości życia pacjentów oraz możliwa do opanowania toksyczność) oraz na potrzebę dostępu do skuteczniejszych terapii w analizowanej populacji chorych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cyramza jest refundowany w 13 krajach na 30 wskazanych. Spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, na Węgrzech i Słowacji lek Cyramza refundowany jest w ramach „refundacji indywidualnej”.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.310.2015.7.KKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345);, po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Cyramza (ramucyrumab) kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie

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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Cyramza (ramucyrumab) kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie doroślých chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.
2. Raport nr OT.4350.20.2016, 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; Data ukończenia: 30 czerwca 2016 r.