



Rekomendacja nr 82/2015

z dnia 19 października 2015 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga (abirateroni acetat), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga (abirateroni acetat), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa, że proponowane warunki finansowe objęcia refundacją abirateronu stanowią główną przesłankę dla wydania negatywnej rekomendacji. Modelowanie kosztów i efektów wykazało, że terapia abirateronem jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego. Ponadto zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie pozwoli na zabezpieczenie całkowitego budżetu płatnika publicznego, przeznaczzonego na refundację produktu leczniczego Zytiga.

Należy mieć na względzie, że w populacji pacjentów chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg Eastern Cooperative Oncology Group i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona, dopuszcza się możliwość nie stosowania aktywnego leczenia farmakologicznego.

Wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazały wpływ terapii na wydłużenie przeżycia całkowitego w stosunku do komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, że wskazaną alternatywą było placebo, co znacznie obniża użyteczność badania. Jeżeli stosuje się u pacjenta inne aktywne leczenie farmakologiczne, można spodziewać się innej różnicy efektów.

W związku z brakiem alternatywnego swoistego leczenia, mając na uwadze szansę na uzyskanie potencjalnego wydłużenia przeżycia całkowitego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (abirateroni acetat), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)” pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Zytiga (abirateroni acetate), tabl., 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363, cena zbytu netto [redacted].

we wskazaniu: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się z komórek gruczołu krokowego, najczęściej umiejscowiony w tzw. obwodowej strefie gruczołu.

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (w wolniejszym tempie wzrasta wskaźnik umieralności). Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na te nowotwory wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku 9 000 przypadków.

Według danych z lat 2003-2005, 5-letnie przeżycie wśród pacjentów z nowotworami gruczołu krokowego wynosi 76,4%, co stanowi wyższą wartość w porównaniu z danymi z lat 2000 - 2002, kiedy 5-letnie przeżycie wynosiło 65,2%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku 3 940 przypadków.

Przebieg naturalny i rokowanie

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór może być ograniczony do narządu i pozostawać niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się zwykle po 18-36 miesiącach od czasu włączenia terapii hormonalnej. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczone zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsianym (przerzutowym) nowotworem gruczołu krokowego od 1 roku do 3 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Wybór strategii leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu, przynależności do grupy ryzyka, a także oczekiwanej długości życia. Możliwe do zastosowania metody leczenia obejmują: leczenie chirurgiczne (jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat.), radioterapię (brachyterapia i/lub teleradioterapia; u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+)) oraz leczenie hormonalne. Leczenie hormonalne, zabiegi poprawiające jakość życia (np. elektroresekcja przezcewkowa stercza), oraz rzadziej – paliatywna radioterapia dotyczą chorych w bardziej zaawansowanych stadiach (często brak możliwości leczenia radykalnego). W przypadku wystąpienia hormonooporności stosuje się chemioterapię (CHT), leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub radioterapię przerzutów. Celem CHT (docetaksel) jest zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).

Dodatkowo pacjentom może być podawane leczenie wspomagające na które składają się: radioterapia, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniary.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27) w leczeniu raka gruczołu krokowego u pacjentów, u których rozważa się leczenie chemioterapeutyczne dostępne są leki zawierające substancje czynne: docetaksel, flutamid, bikalutamid oraz deksametazon. Leki zawierające docetaksel oraz flutamid znajdują się w katalogu chemioterapii, zaś bikalutamid oraz deksametazon dostępne są na receptę.

We wnioskowanym wskazaniu dopuszcza się nie stosowanie aktywnego leczenia farmakologicznego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym bierze udział w biosyntezie androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. Enzym CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, abirateron jest zarejestrowany w dwóch wskazaniach, z czego wnioskowana technologia odnosi się do pierwszego ze wskazań:

- leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Abirateron jest aktualnie finansowany w tym wskazaniu w ramach programu lekowego

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.

Ocena kliniczna została oparta na jednym pierwotnym, randomizowanym badaniu (COU-AA-302), w którym porównywano abirateron+prednizon (ABI+PRE) z placebo+prednizon (PLA+PLE). Populacja w badaniu wynosiła w ramieniu ABI+PRE 546 osób, zaś w ramieniu PLA+PRE 543 osób. Mediana okresu obserwacji dla analizy końcowej wyniosła 49,2 miesiąca. Mediana czasu leczenia w grupie ABI+PRE wyniosła 13,8 miesiąca oraz 8,3 miesiąca w grupie PLA+PRE. Badanie zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.

Wykazano istotnie statystycznie różnice na korzyść ABI+PRE względem PLA+PRE dotyczących następujących punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Radiologiczna progresja choroby (rPFS)
- Progresja antygenu gruczołu krokowego (PSA)
- Obniżenie PS o ≥ 1 pkt wg ECOG
- Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P: podskala dla raka prostaty (PCS-Prostate Cancer Subscale)
- Zastosowania opioidów
- Rozpoczęcia chemioterapii

Wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ABI+PRE i PLC+PRE w odniesieniu do:

- Czasu do progresji bólu wg BPI-SF w populacji docelowej:
 - Progresja średniego nasilenia bólu
 - Progresja średniego nasilenia bólu (2 pkt)
 - Potwierdzona progresja bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym
 - Progresja nasilenia najgorszego bólu (2 pkt)
 - Progresja bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym
 - Progresja nasilenia najgorszego bólu
- Czasu do pogorszenia stanu funkcjonalności wg skali FACT-P (kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego) w następujących obszarach:
 - Wynik (ogólny) wg FACT-P
 - Wynik kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (FACT-G)
 - Wynik TOI (indeks wyników badania; TOI = pogorszenia stanu funkcjonalnego obliczony wg skali dla raka prostaty+ stan fizyczny + funkcjonowanie w życiu codziennym.)
 - Podskala dot. stanu fizycznego
 - Podskala dot. funkcjonowanie w życiu codziennym
 - Podskala dot. życia towarzyskiego/rodzinne [HR= 0,82 (0,64; 1,07)]
 - Podskala dot. stan emocjonalny

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została dokonana na podstawie włączonego badania COU-AA-302, z którego wynika, że istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Zdarzenia te występowały istotnie częściej w grupie PLC niż w grupie ABI, wskaźnik

W grupie pacjentów otrzymujących ABI+PRE najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane to: nadciśnienie tętnicze, obrzęk, biegunka, hipokaliemia oraz złamania. Istotnie statystycznie różnice zanotowano również w odniesieniu do częstości występowania nadciśnienia – na niekorzyść wnioskowanej technologii

Z informacji zawartej w ChPL wynika, że najczęstszymi ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi są: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wskazanymi w dokumencie FDA (u $\geq 10\%$ pacjentów) związanymi z przyjmowaniem wnioskowanej technologii medycznej należą: zmęczenie, obrzęk stawów lub dyskomfort, obrzęk, uderzenia gorąca, biegunka, wymioty, kaszel, nadciśnienie, duszność, zakażenia dróg moczowych i stłuczenia/kontuzje. Jako najczęstsze nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (> 20%) wymieniono: niedokrwistość, zwiększenie aktywności fosfatazy

zasadowej, hipertriglicydemia, limfopenia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, zwiększenie AST, hipofosfatemia, podwyższone ALT i hipokaliemia.

Ograniczenia:

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

- Leczenie ABI+PRE porównywano z PLC+PRE, nie można wykluczyć, że przy porównaniu z leczeniem aktywnym uzyskano by inne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie
- Ze względu na brak badań porównujących ABI+PRE z PLC+PRE w populacji dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg Eastern Cooperative Oncology Group i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona, do analizy klinicznej włączono niepublikowane dane pochodzące z analizy post hoc Wnioskodawcy. Ograniczeniem analizy wyników może być fakt, przedstawienia danych w formie wykresów, co uniemożliwiało dokładne odczytanie poszczególnych wartości. Wskazane w analizie dane mogą zatem odbiegać od danych rzeczywistych.
- Do analizy włączono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w analizowanej populacji chorych. Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania dodatkowego w celu odnalezienia badań niższej jakości, które mogłyby stanowić uzupełnienie analizy klinicznej i stanowić dodatkowe źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie
- W badaniu włączonym do analizy klinicznej po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia u pacjentów stosowane były : kabazytaksel (ok. 20% pacjentów), enzalutamid (10-15%), sipuleucel-T (6-8%), które w warunkach polskich nie są opcją terapeutyczną.
- Zgodnie z protokołem badania przed zakończeniem III analizy okresowej dopuszczono przejście pacjentów z grupy PLC+PRE do grupy ABI+PRE. Zastosowana modyfikacja miała wpływ na wyniki analizy końcowej (19% vs. 26% ryzyko zgonu) w związku z czym w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie zdarzenia, które wystąpiły przed przejściem pacjentów do grupy ABI+PRE.

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 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem techniki analizy kosztów-żyteczności, z założeniem 20-letniego horyzontu czasowego i perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy z perspektywy wspólnej dla terapii ABI+PRE w porównaniu z PLC+PRE ICUR wynosi [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] w wariancie bez RSS.

Oszacowana cena progowa wnioskowanej technologii medycznej wynosi [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że w 20-letnim horyzoncie czasowym średni wzrost QALY wyniósł 0,57, natomiast średnia różnica całkowitych kosztów stosowania ABI w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią PRE wyniosła 157 023 zł w tym okresie.

Ograniczenia:

Na wiarygodność oszacowań ma wpływ:

- W analizie wrażliwości przyjęto założenie o zwiększeniu użyteczności stanu od progresji choroby o 20%, co powoduje uzyskanie wartości bliskich pełnemu zdrowiu. Ze względu na stan zaawansowania choroby oraz wiek pacjentów założenie takie charakteryzuje się niską wiarygodnością w warunkach rzeczywistych
- Porównanie oszacowanych przez wnioskodawcę użyteczności z wartościami wskazanymi w publikacji Diels 2015 wskazuje na rozbieżności szczególnie w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, progression-free survival) i po progresji choroby (PPS, post progression survival) Różnica w użyteczności wynosi 0,08 w stanie PFS, zaś w stanie PPS 0,06 w trakcie chemioterapii i 0,02 po chemioterapii. W analizie nie wskazano danych, z których korzystano przy oszacowaniu użyteczności, co uniemożliwia weryfikację przedstawionych oszacowań. I z tego względu wskazuje na ich niską użyteczność i wiarygodność.
- W analizach Wnioskodawcy wskazano dodatkowy efekt (użyteczność) związany z zastosowaniem abirateronu. Został on uzasadniony wynikami analizy regresji wielokrotnej, które nie zostały przedstawione analitykom Agencji, co uniemożliwia ich weryfikację. Dodatkowo w innym miejscu Wnioskodawca opisuje wyniki pomiaru użyteczności w badaniu COU-AA-302, wskazując iż średnie wartości użyteczności uzyskane na koniec badania były wyższe w grupie prednizonu w porównaniu do grupy abirateronu. Można zatem uznać przyjęcie dodatkowego efektu związanego ze stosowaniem abirateronu za niezasadne.

Na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- Koszty leków stosowanych po progresji zostały określone w oparciu o opinię eksperta klinicznego i nie zostały zwalidowane. Założenie to pozostaje zgodne z wynikami badania COU-AA-302.

- Koszty enzalutamidu zostały oszacowane w oparciu o cenę abirateronu, przy czym wnioskodawca uwzględnił cenę abirateronu bez instrumentów dzielenia ryzyka. Należy zauważyć, iż Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją enzalutamidu „pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu”, co oznacza rzeczywiście ponoszone koszty (tj. z RSS).
- Ze względu na konstrukcję modelu, tj. brak wyszczególnienia stanów dotyczących linii leczenia w stanie PPS, naliczanie kosztów odbywa się bez uwzględnienia dyskontowania. Zarówno terapie mniej (docetaksel) jak i bardziej kosztowe (octan abirateronu po docetakselu) zostały naliczone w tym samym czasie pomimo faktu, iż w ścieżce terapeutycznej będą podawane sekwencyjnie. Podejście takie powoduje zawyżenie oszacowań kosztów leczenia w grupie prednizonu (ze względu na stosowanie abirateronu po docetakselu).

Obliczenia własne Agencji:

Zgodnie ze wskazanymi ograniczeniami przyjęto alternatywne wartości użyteczności (dla PFS: 0,70, dla PPS: 0,60) z Diels 2015, usunięto dodatkowy wzrost użyteczności związany ze stosowaniem abirateronu, przyjęto koszty enzalutamidu na poziomie kosztów abirateronu (tj. z RSS, zgodne ze wcześniejszą rekomendacją Prezesa Agencji dla enzalutamidu).

Zgodnie z oszacowaniami z perspektywy wspólnej dla terapii ABI+PRE w porównaniu z PLC+PRE ICUR wynosi [redacted] w wariancie z RSS, zaś cena progowa została obliczona na [redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w związku z czym nie zachodzą okoliczności o których mowa w 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej. Oszacowanie populacji docelowej zostało wykonane z wykorzystaniem modelu populacyjnego.

Scenariusz podstawowy zakładał 931 i 999 chorych odpowiednio w I i II roku analizy. Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 776 i 833 odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio 1 086 i 1 166 osób.

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły w wariantach bez RSS (z RSS):

W 1. roku finansowania programu lekowego z perspektywy NFZ:

- [] ([]) w scenariuszu podstawowym,
- [] ([]) w scenariuszu minimalnym,
- [] ([]) w scenariuszu maksymalnym,

W 2. roku finansowania programu lekowego:

- [] ([]) w scenariuszu podstawowym,
- [] ([]) w scenariuszu minimalnym,
- [] ([]) w scenariuszu maksymalnym,

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że największy wpływ na oszacowanie kosztów inkrementalnych w wariantach z RSS i bez RSS ma zmiana długości terapii z [] z analizy podstawowej na [] w dwóch kolejnych latach refundacji oraz zmiana długości terapii na [] w II roku refundacji leku Zytiga.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ:

- Uwzględniony w oszacowaniach populacji docelowej odsetek pacjentów spełniających określone kryteria został wyznaczony na podstawie 1 publikacji. Istnieje niepewność, że założona liczebność populacji docelowej może nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji. W związku z tym w wariantach maksymalnych analizy należałoby przyjąć populację szerszą.
- W oszacowaniach analizy wpływu na budżet przyjęto czas trwania terapii [] [] wyznaczony na podstawie progresji ECOG, natomiast czas terapii wyznaczony przez radiologiczną progresję ([]) został uwzględniony dopiero w analizie wrażliwości. W związku z faktem, że mediana czasu do wystąpienia rPFS była pierwszorzędowym punktem końcowym oraz w analizie ekonomicznej, przyjęto, że czas leczenia w badaniu był zbliżony do czasu rPFS, okres terapii wynoszący [] powinien zostać wzięty pod uwagę w wariantach podstawowych analizy wpływu na budżet. Przyjęcie takiego założenia może zmienić oszacowania dotyczące wielkość wydatków ponoszonych na refundację wnioskowanej technologii medycznej w II roku finansowania programu lekowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument ryzyka proponuje obniżenie kosztów jednostkowych natomiast nie zabezpiecza całkowitego budżetu płatnika publicznego. Przy prognozowanych wysokich wydatkach proponuje się dodanie kolejnego IDZR, który zabezpieczy całkowity budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w programie lekowym informacje mogą budzić wątpliwości w odniesieniu do:

- użytego w kryteriach kwalifikacji zapisu „wskazane klinicznie”. Stwierdzenie to powinno zostać dokładnie zdefiniowane, gdyż w obecnej formie może spowodować kwalifikowanie do programu pacjentów w oparciu o subiektywną ocenę lekarza .
- określonego w kryteriach kwalifikacji sposobu rozpoznania raka gruczołu krokowego, który zakłada trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych

odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych. Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 kryteria kwalifikacji obejmowały progresję PSA zgodnie z kryteriami PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group), tj. seria rosnących wartości PSA, bez wskazywania wielkości wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych. Natomiast wskazane w programie kryteria odpowiadają definicji oporności na kastrację zgodnie z wytycznymi EAU 2015.

- Kryterium wyłączenia z programu dotyczące progresji choroby w trakcie stosowania leku definiowanej jako występowanie zdarzeń: progresja kliniczna, progresja PSA, progresja radiologiczna. Zgodnie z opisem badania COU-AA-302 leczenie kontynuowane było do wystąpienia progresji radiologicznej i/lub progresji klinicznej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „wprowadzeniu na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji” co spowoduje obniżenie limitu finansowania (założono zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej 25% redukcję obowiązującej urzędowej ceny zbytu leku). W analizie, w związku z terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej, uwzględniono następujące leki:

- rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0),
- etanercept (Enbrel; grupa limitowa 1050.2),
- trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez Wnioskodawcę rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości ok. [] w analizowanym horyzoncie czasowym.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne w ramach leczenia mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu. Wszystkie z nich zalecają stosowanie abirateronu. Ponadto zalecane są również: enzalutamid oraz docetaksel. Wytyczne The National Comprehensive Cancer Network 2015 wskazują także na stosowanie manipulacji hormonalnych (antyandrogeny takie jak bikalutamid, nilutamid oraz flutamid). Ponadto, NCCN zaleca utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy oraz stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, 2 z nich były pozytywne.

HAS rekomenduje objęcie refundacją abirateronu we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; przy poziomie refundacji 100%, zaś pan-Canadian Oncology Drug Review rekomenduje finansowanie octanu abirateronu pod warunkiem poprawy współczynnika kosztu-efektywności do akceptowalnego poziomu.

Pozostałe rekomendacje refundacyjne (Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group, National Centre for Pharmacoeconomics, National Institute for Health and Care Excellence) nie rekomendują finansowania octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu ze względu na brak opłacalności kosztowej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.07.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PL.4600.821.(4).2015/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Zytiga (abirateroni acetate), tabl., 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363 w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)” po uzyskaniu

Stanowiska Rady Przejrzystości nr 135/2015 z 2015 roku w sprawie oceny leku Zytiga (octan abirateronu), kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2015 z dnia 16 października 2015 roku w sprawie oceny leku Zytiga (octan abirateronu), kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”
2. Raport AOTMiT-OT-4351-36/2015, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zytiga (octan abirateronu) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”.