



Rekomendacja nr 84/2021

z dnia 6 lipca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) (uprzednia nazwa: Onivyde, irinotecani hydrochloridum trihydricum) w ramach programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) (uprzednia nazwa: Onivyde, irinotecani hydrochloridum trihydricum) w ramach programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) (uprzednia nazwa: Onivyde, irinotecani hydrochloridum trihydricum) w ramach programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”.

Wzięto przede wszystkim pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w ramach której przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) NAPOLI-1, bezpośrednio porównujące stosowanie nal IRI + 5FU/LV (irynotekan liposomowy + 5-fluorouracyl + leukoworyna) względem 5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna) w populacji 417 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) w grupie interwencji wyniosła 6,2 miesiąca, zaś w grupie komparatora 4,2 miesiąca. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 3,1 oraz 1,5 miesiąca. Zmiany w zakresie jakości życia były oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia odnotowano poprawę względem wartości początkowych w domenie odczuwanego bólu i bezsenności, lecz zarazem **w dłuższej obserwacji odnotowano pogorszenie względem komparatora w domenach występowania duszności, biegunek i pogorszenia sytuacji finansowej.** Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce 5FU/LV wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE). Podsumowując



otrzymane wyniki należy wskazać, że wynik z badania nie może być w całości przełożony na populację chorych w Polsce z uwagi na stosowaną w praktyce inną linię leczenia oraz że efekt w postaci przeżycia całkowitego wiązał się z częstszym występowaniem działań niepożądanych i obniżeniem jakości życia.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie nal-IRI + 5FU/LV ze schematem FOLFOX (oksalipatyna + 5-fluorouracyl + leukoworyna), która należy do grupy terapii wskazywanych jako najczęściej stosowane w populacji docelowej. Wnioskodawca odstąpił od wykonania porównania pośredniego wskazując na wysoką heterogeniczność badań przedstawiających wyniki dla porównania 5FU/LV względem FOLFOX.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce 5FU/LV oraz w miejsce FOLFOX jest [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV wyniósł [redacted], zaś dla porównania względem FOLFOX [redacted]

Oszacowana najniższa wartość progowa ceny zbytu netto w porównaniu względem schematu 5FU/LV wynosi [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto. Dla porównania z FOLFOX zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana najniższa urzędowa cena zbytu wynosi [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną. Analiza jednokierunkowa wykazała, że [redacted] leczenie schematem nal-IRI + 5FU/LV w miejsce komparatorów jest [redacted]. W analizie probabilistycznej wykazano, że [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted]

Rekomendacje kliniczne w populacji wnioskowanej (tj. progresja choroby po terapii opartej na gemcytabinie) wskazują stosowanie irynotekanu liposomowego w skojarzeniu z 5-FU/LV jako jeden z rekomendowanych schematów leczenia u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) (AHS 2020, ASCO 2020, NCCN 2021). Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych: jedną warunkowo pozytywną (pCODR 2017) i cztery negatywne (HAS 2017, NICE 2020, PBAC 2018 i SMC 2017) – głównym argumentem jest brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że choć stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce 5FU/LV wiąże się z wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o około 2 miesiące, to jednocześnie częściej występują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz obniżeniu ulega możliwość pełnienia ról społecznych oraz ogólna ocena stanu zdrowia. Brak jest dowodów naukowych bezpośrednio porównujących stosowanie nal-IRI + 5FU/LV względem FOLFOX, który należy do grupy najczęściej stosowanych schematów leczenia w przedmiotowej populacji. Oszacowana wartość ICUR [redacted]

[redacted]. W rekomendacjach refundacyjnych [redacted] podkreśla się brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN 03664898104065, proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach nowego programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”, w ramach nowej grupy limitowej.

Jednocześnie należy wskazać, że w zleceniu MZ przekazany pismem o znaku PLR.4600.2883.2018.12.KK dnia 17 stycznia 2019 r. zastosowano obowiązującą ówczas nazwę leku, tj. „Onivyde, irinotecani hydrochloridum trihydricum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909991308438”. W piśmie z dnia 30 kwietnia 2021 r. wnioskodawca przekazał informacje dotyczące dostosowania brzmienia wniosku refundacyjnego do stanu faktycznego, który obejmował m.in. następujące zmiany: nazwa produktu, kod GTIN, postać farmaceutyczna, dawka i jednostka dawki. Aktualną nazwą produktu jest „Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy)”.

Problem zdrowotny

Gruczolakorak trzustki (ang. *pancreatic adenocarcinoma*) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego. W większości przypadków (80-90%) w chwili rozpoznania nowotworu jest on w stadium zaawansowanym uniemożliwiającym chirurgiczne usunięcie. Gruczolakoraki trzustki stanowią 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

Zapadalność na raka trzustki w Polsce w 2013 roku wynosiła 6,2 na 100 tysięcy mężczyzn oraz 4,2 na 100 tysięcy kobiet. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – jest rzadko rozpoznawany do 30 r.ż., ponad 80% przypadków występuje po 50 r.ż., zaś średni wiek zachorowania to około 70 lat.

Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Stan ten wynikać może z braku wczesnych objawów, w wyniku czego nowotwór jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20-30% przypadków jest możliwe podjęcie próby leczenia operacyjnego.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Wytyczne praktyki klinicznej jako możliwe schematy leczenia u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i po niepowodzeniu terapią opartą na gemcytabina wymieniają schematy oparte na 5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna), w tym na-IRI + 5FU/LV oraz FOLFOX (5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna). Rzadziej wspomina się o FOLFIRI i FOLFIRINOX.

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego przedstawia wyniki ankiety przeprowadzonej u lekarzy, dotyczącej rozpowszechnienia stosowanych terapii we wnioskowanym wskazaniu. Najczęściej we wskazanej populacji stosuje się schemat 5FU/LV oraz schemat FOLFOX. Ankietowani lekarze wskazali, że schemat FOLFOX jest stosowany u 38% pacjentów w II linii i 25% pacjentów w III

linii leczenia. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowanej technologii spodziewane jest zastępowanie nią schematów wykorzystywanych najczęściej, tj. FOLFOX i 5FU/LV.

Jako komparatory rozpatrzono także schematy FOLFIRI oraz FOLFIRINOX. Stwierdzono jednak brak wiarygodnych źródeł dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną stosowania w II linii leczenia. W związku z tym, wnioskodawca uznał powyższe schematy jako terapie eksperymentalne.

Biorąc pod uwagę powyższe, wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal jest irynotekan otoczony lipidowym dwuwarstwowym pęcherzykiem lub liposomem. Irynotekan jest inhibitorem topoizomerazy I, czyli enzymu biorącego udział w replikacji DNA. Irynotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38, który w badaniach *in vitro* wykazywał silniejsze działanie hamujące topoizomerazę I. Irynotekan i SN-38 wiążą się odwracalnie z kompleksem topoizomeraza I-DNA i powodują zmiany jednoniciowego DNA, które blokują widełki replikacji DNA oraz odpowiadają za cytotoksyczność.

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.

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (GEM w monoterapii lub terapii skojarzonej), stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki. Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badanie kliniczne z randomizacją NAPOLI-1, w którym bezpośrednio porównywano nal-IRI + 5FU/LV (irynotekan liposomowy + 5-fluorouracyl + leukoworyna) względem 5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna). Do NAPOLI-1 włączonych zostało 417 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapią oparta na gemcytabinie. Okres obserwacji wyniósł 25 miesięcy. Ocenianymi punktami końcowymi było m.in.: przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*), dotyczące jakości życia oraz punkty z zakresu bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie nal-IRI + 5FU/LV ze schematem FOLFOX (oksaliplatyna + 5-fluorouracyl + leukoworyna). W związku z wysoką heterogenicznością wyników dostępnych badań wnioskodawca zrezygnował z wykonania porównania pośredniego ocenianej interwencji ze schematem FOLFOX.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV (NAPOLI-1)

Przeżycie całkowite (OS)

Dla okresu obserwacji 127 tygodni mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) w grupie nal-IRI + 5FU/LV wyniosła 6,2 miesiąca (95%CI: 4,8; 8,4), zaś w grupie 5FU/LV 4,2 miesiąca (95%CI: 3,3; 5,3). Mediana

w grupie interwencji była o 2,0 miesiące dłuższa niż w grupie komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,75 (95%CI: 0,57; 0,99; p = 0,039).

Przedstawiono również wartości median OS dla analizy populacji, która stosowała interwencję zgodnie z protokołem (PP, ang. *per protocol*), tj. pacjenci spełnili kryteria włączenia, byli leczeni zgodnie z randomizacją, nie otrzymali żadnej terapii wykluczającej z badania oraz otrzymali $\geq 80\%$ dawki terapii zdefiniowanej w protokole, z nie więcej niż jedną redukcją dawki naI-RI. W grupie naI-RI + 5FU/LV wyniosła 8,9 miesiąca (95%CI: 6,4; 10,5), zaś w grupie 5FU/LV 5,1 miesiąca (95%CI: 4,0; 7,2). Mediana w grupie interwencji była o 3,8 miesiąca dłuższa niż w grupie komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,57 (95%CI: 0,37; 0,88; p = 0,011).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla okresu obserwacji 127 tygodni mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie naI-RI + 5FU/LV wyniosła 3,1 miesiąca (95%CI: 2,7; 4,2), zaś w grupie 5FU/LV 1,5 miesiąca (95%CI: 1,4; 1,8). Mediana w grupie interwencji była o 1,6 miesiąca dłuższa niż w grupie komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,57 (95%CI: 0,43; 0,76; p < 0,001).

Jakość życia oceniana w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, który zawiera 30 pytań pogrupowanych w 5 podskalach funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, poznawcze oraz społeczne. Kwestionariusz zawiera także 3 skale objawowe badające odpowiednio zmęczenie, nudności/wymioty i ból oraz 6 pytań oceniających natężenie duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia biegunki i trudności finansowych. Im niższy wynik EORTC-QLQ-C30 tym jakość życia pacjenta lepsza.

Wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji odnotowano w domenach: większy odsetek osób zgłaszających poprawę w zakresie odczuwanego bólu (zmiana względem *baseline* naI-RI + 5FU/LV vs. 5FU/LV: -8,0 vs. +9,0; p = 0,006); większy odsetek osób zgłaszających poprawę w zakresie bezsenności (-10,3 vs. 9,5; p = 0,0023); **pełnienie ról społecznych ogółem (zmiana względem *baseline* naI-RI + 5FU/LV vs. 5FU/LV: -0,3 vs. -11,7; p = 0,0346); ogólna ocena stanu zdrowia (+0,6 vs. -8,2; p = 0,0318).**

Wynik istotny statystycznie na niekorzyść interwencji odnotowano w domenach: większy odsetek osób zgłaszająca stabilizację lub pogorszenie odczuwanych duszności; mniejszy odsetek osób zgłaszających stabilizację w zakresie biegunki przy jednoczesnym zwiększeniu odsetka osób zgłaszających pogorszenie; mniejszy odsetek osób zgłaszających stabilizację finansową przy jednoczesnym wyższym odsetku osób zgłaszających pogorszenie.

Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w następujących domenach: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, pamięć i koncentracja, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, nudności i wymioty, utrata apetytu i zaparcie.

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) dla naI-RI + 5FU/LV nad FOLFOX (Kieler 2019)

W badaniu RWD Kieler 2019 porównywano stosowanie naI-RI + 5FU/LV względem FOLFOX w populacji chorych z rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.

Mediana OS w grupie naI-RI + 5FU/LV wyniosła 7,41 miesiąca, zaś w grupie FOLFOX 6,16 miesiąca. Mediana w grupie interwencji była o 1,25 miesiąca dłuższa niż w grupie komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,68 (95%CI: 0,39; 1,20; p = NS).

Mediana PFS w grupie naI-RI + 5FU/LV wyniosła 4,49 miesiąca, zaś w grupie FOLFOX 3,44 miesiąca. Mediana w grupie interwencji była o 4,05 miesiąca dłuższa niż w grupie komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,47 (95%CI: 0,27; 0,81; p = 0,0070).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednio nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV (NAPOLI-1)

Zdarzenia niepożądane ogółem (AE, ang. *adverse events*) występowały z podobną częstością w grupie nal-IRI + 5FU/LV i w grupie 5FU/LV (RR 1,01; 95%CI: 0,98; 1,03; p = NS).

Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV względem 5FU/LV wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem AE związanych z leczeniem stopnia ≤ 3 (RR 2,89; 1,86; 4,49) oraz stopnia ≥ 3 (RR 3,01; 95%CI: 2,02; 4,48).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse event*) stopnia ≥ 3 istotnie statystycznie częściej występowały w grupie ocenianej interwencji (RR 1,44; 95%CI: 1,21; 1,71).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Komunikat URPL odnosił się do zmiany zapisu mocy produktu leczniczego Onivyde. Zmiana postaci z trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (5 mg/ml) na wolną zasadę (4,3 mg/ml) wiąże się z obniżeniem zalecanej początkowej dawki produktu z 80 mg/m² na 70 mg/mg². Producent informuje o ryzyku błędu medycznego i konieczności sprawdzenia czy dawka produktu leczniczego została obliczona poprawnie. Zastosowanie nieprawidłowego algorytmu dawkowania może spowodować 16% błąd dawkowania, dla którego kliniczne efekty oraz dane dotyczące bezpieczeństwa nie zostały jeszcze poznane.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z drugim z komparatorów, tj. z FOLFOX.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4331.3.2019).

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach której porównywano stosowanie irynotekanu liposomowego (nal-IRI) ze schematem 5FU/LV (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia)) oraz schematem FOLFOX (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia) oraz oksaliplatyną). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (10 lat). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wskazując na brak współpłacenia za leki przez pacjentów.

Uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów: leki, ich podanie, monitorowanie terapii, monitorowanie po zakończeniu aktywnej terapii, koszty po progresji (kolejne linie, opieka paliatywna), opieka terminalna, leczenie zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce 5FU/LV oraz w miejsce FOLFOX jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV wyniósł [redacted], zaś dla porównania względem FOLFOX [redacted].

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, w porównaniu względem schematu 5FU/LV wynosi [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, [redacted] – leczenie schematem nal-IRI + 5FU/LV w miejsce komparatorów jest [redacted].

W analizie probabilistycznej wykazano, że [redacted].

Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia analizy ekonomicznej, gdyż efektywność interwencji została przyjęta na podstawie wyników badania NAPOLI-1 oraz Kieler 2019.

Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, z tego względu zastosowano wartości z zagranicznych źródeł literaturowych.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4331.03.2019).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523);

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

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego NAPOLI-1, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (nal-IRI + 5FU/LV) nad komparatorem (5FU/LV) nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości ocenianego leku nad refundowanym komparatorem (tj. nad FOLFOX), zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal, fiolka 43 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [redacted]. Oszacowane ceny progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) co uzasadniono brakiem współpłacenia za terapię przez pacjenta. W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że dostępne są jedynie terapie aktualnie finansowane ze środków publicznych, tj. łącznie 11 schematów: 5-FU/LV, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, GEM (monoterapia), GEM+nabPTX, GEM+CIS, GEM+CPE, GEM+OXA, GEM+ERL, CPE (monoterapia). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Onivyde pegylated liposomal, stosowany w skojarzeniu z 5-FU/LV (nal-IRI + 5-FU/LV), zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego i w ramach nowej grupy limitowej.

Wielkość populacji stosującej Onivyde pegylated liposomal w scenariuszu nowym oszacowano na 289 osób w pierwszym roku i 289 osób w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal w perspektywie NFZ spowoduje

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że

Obliczenia własne Agencji

W wariantcie podstawowym dla danych przedstawionych przez profesora Krzakowskiego (1 200 pacjentów rocznie, z których 30% korzystałoby z leku Onivyde pegylated liposomal)

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4331.3.2019).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

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.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione następujące rekomendacje kliniczne, które odnoszą się do leczenia gruczolakoraka trzustki: AHS 2020, ASCO 2020, NCCN 2021, NCI-NIH 2020, NICE 2018, PTOK 2015, ESMO 2015 oraz SEOM 2021. Odnalezione wytyczne kliniczne dla populacji z uogólnionym rakiem trzustki zalecają stosowanie terapii opartych na gemcytabinie i/lub nabpaklitakselu, 5-fluorouracylu, leukoworynie, oksaliplatynie i irynotekanie (schematy FOLFOX, FOLFIRINOX). Ocenianą technologię lekową we wnioskowanym wskazaniu zalecają 4 wytyczne kliniczne: AHS 2020, ASCO 2020, NCCN 2021 oraz SEOM 2021. W przypadku progresji choroby po terapii opartej na gemcytabinie (populacja wnioskowana) stosowanie irynotekanu liposomowego w skojarzeniu z 5-FU wskazywane jest jako alternatywna opcja terapeutyczna (SEOM 2021) zaś w skojarzeniu z 5-FU/LV jest jednym z rekomendowanych schematów leczenia u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) (AHS 2020, ASCO 2020, NCCN 2021).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną warunkowo pozytywną (pCODR 2017) i cztery negatywne (HAS 2017, NICE 2020, PBAC 2018 i SMC 2017). Rekomendacja warunkowo pozytywna wskazuje na konieczność poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Głównymi argumentami rekomendacji negatywnych jest wysoki koszt inkrementalny oraz niskie i niepewne korzyści kliniczne, w tym podkreśla się brak danych dla porównania z komparatorami (m.in. FOLFOX, FOLFIRINOX).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 stycznia 2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4600.2883.2018.12.KK, data wpływu do AOTMiT: 17.01.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) w ramach programu lekowego: Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD 10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9), 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”.

Dnia 10 listopada 2021 r. rekomendacja została skorygowana w zakresie przywołania wyników dotyczących jakości życia w domenach pełnienia ról społecznych ogółem i ogólnej oceny stanu zdrowia, ocenianych w 6 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Wprowadzono także następczą zmianę w uzasadnieniu, wskazując na prawidłowe domeny, w których następuje obniżenie jakości życia.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”.
2. Raport nr OT.4331.3.2019 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) w ramach programu lekowego: leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD 10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9) Analiza weryfikacyjna”.