Rekomendacja nr 6/2016

z dnia 2 lutego 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk,
- Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk,
- Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk,

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.

Dostępne badanie kliniczne porównujące nintedanib+docetaksel z docetakselem w monoterapii wykazało istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej dla punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wynosiła 12,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej 10,3 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie badanej wynosiła 4,2 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,8 miesiąca.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej (nawet po uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka) względem podstawowego komparatora jakim była monoterapia docetakselem.

Ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowany lek w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, gdzie

populacja w obydwu latach pozostawała na tym samym poziomie, co może nie odpowiadać rzeczywistości płatnika publicznego.

Dodatkowo należy wskazać na niekorzystny profil bezpieczeństwa zwłaszcza odnośnie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (u około 42,8% pacjentów). Zgodnie z badaniem LUME-Lung 1, stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z monoterapią docetakselem wiązało się z ponad czternastokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej o stopniu nasilenia ≥3 oraz ponad siedmiokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginowej o stopniu nasilenia ≥3. Interpretując te wyniki należy mieć na uwadze fakt, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel, u pacjentów z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropenicza, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vargatef dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, kod EAN 5909991203887 –
- Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, kod EAN 5909991203894 –
- Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, kod EAN 5909991203900 –

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak gruczołowy stanowi 40% wszystkich rozpoznań nowotworów płuca. W odróżnieniu od innych niedrobnokomórkowych nowotworów płuc, rozwija się on obwodowo (w drobnych drogach oddechowych), a nie w dużych oskrzelach (tzw. zmiana „przywnękowa").

W początkowej fazie rozwój nowotworu przebiega bezobjawowo. Wraz z rozwojem nowotworu pojawiają się objawy podmiotowe, które można podzielić na 3 grupy:

- objawy związane z miejscowym wzrostem guza np.: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie
- objawy związane z przerzutami odległymi np.:
    - ból i złamania kości na skutek przerzutów do kości,
    - zaburzenia neurologiczne na skutek przerzutów do mózgu,
    - ból w nadbrzuszu, nudności, utrata masy ciała, w stadium schyłkowym żółtaczka na skutek przerzutów do wątroby,
- zespoły paranowotworowe związane z czynnością wydzielniczą komórek nowotworowych (występują stosunkowo rzadko, ale mogą być nasilone).

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem osiągając szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia.

Rokowanie pacjentów z rozpoznanym nowotworem zależą przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory płuca w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 34,7% u mężczyzn i 41,6% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych osiągnął wśród mężczyzn 34,9%, wśród kobiet do 41,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami płuca w ciągu pierwszej dekady XXI u mężczyzn wzrosły z 10,8% do 11.9%, natomiast u kobiet wzrosły z 15,7 % do 16,9%.

W Polsce zapadalność na nowotwory płuc według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) szacuje się na 17,8/100 000 osób w populacji kobiet i 51,2/100 000 osób w populacji mężczyzn. Zgodnie z KRN w 2012 odnotowano 21 837 zachorowań na nowotwory złośliwe płuc (współczynnik surowy 56,67, współczynnik standaryzowany 46,15, ryzyko skumulowane 4,18). Zakładając, że 40% stanowią raki gruczołowe, w 2012 r. rozpoznano te nowotwory u około 8 735 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych podstawowym lekiem wykorzystywanym we wnioskowanej populacji jest docetaksel. Dodatkowo możliwe jest zastosowanie pemetreksedu. Jednakże jest on czesto wykorzystywany w 1 linii leczenia, co uniemożliwa jego zastosowanie w 2 linii terapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz. Oddziaływuje na kinazy receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i ß) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Vargatef posiada jedno wskazanie rejestracyjne:

- jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym (tj. w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu), przy czym w programie lekowym dokonano ograniczenia populacji wskazanej w ChPL do zgodnej z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego.

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 ramach analizy klinicznej przedstawiono jedno randomizowane badanie dotyczące porównania nintedanib + docetaksel vs docetaksel:

- LUME-Lung 1 - w badaniu wzięło udział 1314 pacjentów, jednakże 658 odpowiadało wnioskowanej populacji, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 4 z 5 punktów w skali Jadad (brak opisu zaślepienia).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił 8 badań klinicznych, które zostały włączone ze względu na przeprowadzone porównanie sieciowe terapii nintedanib + docetaksel vs pemetreksed. Jednakże ze względu na fakt, iż docetaksel jest podstawowym komparatorem, a porównanie sieciowe cechuje duże ograniczenie wiarygodności, odstąpiono od przedstawienia wyników tego porównania.

Terapia nintedanibem (NINT) podawanym z docetakselem (DOC) była skuteczniejsza w porównaniu z terapią docetakselem w zakresie:

- przeżycia całkowitego: iloraz hazardów (HR – ang. *hazard risk*) wynosił 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), mediany przeżycia całkowitego dla nintedanibu podawanego z docetakselem i docetakselu wyniosły odpowiednio 12,6 i 10,3 miesięcy,
- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*):
    - dla pierwszej analizy HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), a mediana wynosiła 4,0 vs 2,8 miesiąca;
    - dla drugiej analizy HR=0,84 (95% CI: 0,71; 1,00), a mediana wynosiła 4,2 vs 2,8 miesiąca;
- prawie dwukrotnego zwiększenia szansy uzyskania kontroli nad chorobą – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 1,92 (95% CI: 1,41; 2,63), a różnica ryzyk (RD – ang. *risk difference*) wynosiła 16,18 (95% CI: 8,62; 23,74).

Ocenę jakości życia pacjentów z badania LUME-Lung 1 przeprowadzono przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 oraz EuroQol (EQ-5D i EQ-VAS).

Zgodnie z wynikami, dla oceny jakości życia wg EORTC w grupie pacjentów z gruczolakorakiem dla większości domen nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Nieliczne obserwowane różnice na korzyść NINT obejmowały następujące elementy:

- czas do pogorszenia się bólu rąk i ramion – HR=0,79 (95% CI: 0,63; 1,00),
- czas do pogorszenia ogólnej jakości życia – HR=0,82 (95% CI: 0,68; 1,00),

Istotny statystycznie efekt na niekorzyść NINT zaobserwowano dla:

- czasu do wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym:
    - biegunki, HR= 1,86 (95% CI: 1,51; 2,29),
    - nudności, HR=1,27 (95% CI: 1,03; 1,57),
    - wymiotów, HR=1,42 (95% CI: 1,11; 1,81).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących kaszlu, duszności i bólu.

Analiza skal funkcyjnych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami, w tym dla takich domen jak:

- ogólna jakość życia / QoL;
- funkcjonowanie poznawcze;
- funkcjonowanie emocjonalne;
- funkcjonowanie fizyczne;
- funkcjonowanie w rolach życiowych;

- funkcjonowanie społeczne.

Bezpieczeństwo

Stosowanie NINT + DOC vs DOC wiązało się z istotnym statystycznie na korzyść wnioskowanej terapii:

- zmniejszeniem o 35% szansy wystąpienia kaszlu – iloraz szans (OR – ang. odds ratio) wynosił 0,65 (95% CI: 0,42; 0,99), a różnica ryzyk (RD – ang. *risk difference*) miała wartość -5,79 (95% CI: -11,40; -0,19);
- zmniejszeniem o 44% szansy wystąpienia zaparć – OR=0,56 (95% CI: 0,32; 0,96), a, RD= -4,84, 95% CI= (-9,27; -0,41).

Stosowanie NINT + DOC vs DOC wiązało się z istotnym statystycznie na niekorzyść wnioskowanej terapii:

- zwiększeniem o 45% szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥3 – OR=1,45 (95% CI: 1,03; 2,05), a RD=7,47 (95% CI: 0,62; 14,31);
- dwukrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem – OR=2,00 (95% CI: 1,25; 3,18), a RD= 7,89 (95% CI: 2,66; 13,12);
- prawie trzykrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu niezwiązanych z progresją choroby – OR= 2,71 (95% CI: 1,18; 6,24), a RD= 3,85 (95% CI: 0,73; 6,97);
- prawie czterokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki nintedanibu/placebo – OR=3,89 (95% CI: 2,34; 6,46), a RD=14,96 (95% CI: 9,72; 20,19);
- prawie sześciokrotnym zwiększeniem szansy podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) – OR=5,92 (95% CI: 3,84; 9,14), a RD=28,50 (95% CI: 22,34; 34,67);
- ponad czternastokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższenia aktywności ALT o stopniu nasilenia ≥3 – OR=14,38 (95% CI: 4,39; 47,14), a RD=10,66 (95% CI: 7,01; 14,31);
- prawie sześciokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) – OR=5,60 (95% CI: 3,47; 9,04), a RD=23,11 (95% CI: 17,35; 28,86);
- ponad siedmiokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższonej aktywności AST o stopniu nasilenia ≥3 – OR=7,01 (95% CI: 1,57; 31,31), a RD=3,46 (95% CI: 1,15; 5,78);
- ponad dwukrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia biegunki – OR=2,35 (95% CI: 1,68; 3,28), a RD=18,81 (95% CI: 11,68; 25,95);
- prawie dwukrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia nudności – OR=1,85 (95% CI: 1,27; 2,68), a RD=1,85 (95% CI: 1,27; 2,68);
- prawie dwukrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia zmniejszenia apetytu – OR=1,65 (95% CI: 1,12; 2,45),a RD=7,82 (95% CI: 1,76; 132,88);
- prawie dwukrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia wymiotów – OR=1,71 (95% CI: 1,11; 2,63), a RD=7,06 (95% CI: 1,48; 12,65).

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem podawanym z docetakselem, a docetakselem w zakresie takich zdarzeń niepożądanych jak: zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane z progresją choroby, ciężkie zdarzenia niepożądane, biegunka w stopniu nasilenia ≥3, zmęczenie, zmęczenie w stopniu nasilenia ≥3, nudności w stopniu nasilenia ≥3, neutropenia ogółem i w stopniu nasilenia ≥3, leukopenia ogółem i w stopniu nasilenia ≥3, spadek poziomu neutrofilów ogółem, i w stopniu nasilenia ≥3, łysienie, duszności, gorączka, anemia, i zapalenie żołądka.

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w ChPL Vargatef pokrywają się z wyżej przedstawionymi.

Ograniczenia

Wnioskowanie na temat efektywności terapii skojarzonej nintedanibu z docetakselem cechują następujące ograniczenia dotyczące niepewności:

- w podstawowym badaniu dla nintedanibu PFS był oceniany w dwóch analizach (pierwsza, końcowa). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena PFS według niezależnego komitetu w pierwszej analizie. Wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie dla ryzyka względnego (HR) progresji bez wskazywania wartości bezwzględnych (mediany przeżycia bez progresji). Dodatkowo wnioskodawca nie wskazał wyników PFS dla analizy końcowej, choć były one dostępne.
- w badaniu LUME Lung 1 populacja główna w badaniu obejmowała poza gruczolakorakiem również znaczną grupę pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (ok. 42%), a analiza statystyczna została zmodyfikowana po uzyskaniu wstępnych wyników z innego badania dla nintedanibu;
- wyniki dla przeżycia całkowitego były badane hierarchicznie przy czym wyniki dla populacji ogólnej badania były oceniane najpóźniej. Zgodnie z odnalezionymi informacjami (EPAR) zmiana planu analizy statystycznej nastąpiła w trakcie badania, ale przed odślepieniem i zamknięciem bazy (*database lock*);
- w wynikach badań wnioskodawca przedstawił kontrolę choroby, przy jednoczesnym braku uwzględnienia tego punktu końcowego w kryteriach włączenia do przeglądu. Dodatkowo, odpowiedź na leczenie przedstawiono jedynie jako kontrolę choroby (tj. odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby), pominięto natomiast odpowiedź obiektywną (odpowiedź całkowita+odpowiedź częściowa). Należy zauważyć, iż przewaga nintendanibu objawia się głównie w wyższym odsetku pacjentów uzyskujących stabilizację choroby, podczas gdy odsetek odpowiedzi obiektywnych był porównywalny.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach wniosku została złożona propozycja instrumentu podziału ryzyka polegająca na

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 PLN (3 x 41 985 PLN).

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono ocenę efektywności kosztowej stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w ramach programu lekowego w II linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W tym celu wykorzystano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (15 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego. W analizie uwzględnione zostały koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty związane z progresją choroby (III linia terapii i leczenie zachowawcze) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy ICUR wynosi:

- z perspektywy wspólnej:
  - 287 147 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
  - [redacted]/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- z perspektywy NFZ:
  - 287 083 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
  - [redacted]/QALY – z uwzględnieniem RSS.

Natomiast cena progowa wyliczona przez wnioskodawcę wynosi:

- z perspektywy wspólnej:
  - 4 311,52 PLN – Vargatef 100 mg x 120;
  - 3 233,64 PLN – Vargatef 150 mg x 60;
  - 2 155,76 PLN – Vargatef 100 mg x 60;
- z perspektywy NFZ:
  - 4 314,40 PLN – Vargatef 100 mg x 120;
  - 3 235,80 PLN – Vargatef 150 mg x 60;
  - 2 157,20 PLN – Vargatef 100 mg x 60.

<u>Ograniczenia</u>

Wnioskowanie na temat efektywności kosztowej terapii skojarzonej nintedanibu z docetakselem cechują następujące ograniczenia dotyczące niepewności:

- wnioskodawca w swych analizach uwzględnił użyteczności pochodzące z danych zebranych w trakcie przeprowadzania badań klinicznych LUME-Lung 1, w którym ocenę jakości życia zebrano z pomocą kwestionariusza EQ-5D. Uzyskano w ten sposób wartości użyteczności dla poszczególnych cykli leczenia dla pacjentów w stanie bez progresji choroby, przy czym średnia z przedstawionych 10 cykli to 0,688. Dla stanu po progresji choroby przyjęto średnią wartość użyteczności na poziomie 0,64, natomiast w ramach analizy wrażliwości użyto wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013 wynoszącej 0,46. Przyjmując niższą wartość użyteczności ICUR zwiększa się o 32% (wynosi 378 275 PLN/QALY z perspektywy wspólnej)
- wnioskodawca przedstawił oszacowania dla porównania NINT+DOC vs DOC w analizie podstawowej w oparciu o analizę przeżycia według krzywych z najlepszym dopasowaniem wg kryterium AIC, tj. rozkładem logarytmiczno-logistycznym dla OS i rozkładem logarytmiczno-

normalnym dla PFS. Zmieniając modelowanie przeżycia na KM+LUCADA wartość ICUR przyjmuje wartość wyższą o 23% (wynosi 353 096 PLN/QALY z perspektywy wspólnej)

- uwzględnienie obydwu powyższych ograniczeń powoduje wzrost wartości ICUR o 60% (wynosi 459 235 PLN/QALY z perspektywy wspólnej)

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 najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach złożonego wniosku przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanym komparatorem, dlatego też nie 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.

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.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania, prezentujące spodziewane skutki finansowe objęcia refundacją leku Vargatef. Wyliczenia przedstawił z perspektywy pacjenta oraz płatnika publicznego w 2 letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków (nintedanib, docetaksel, pemetreksed), koszt podania leków (docetaksel, pemetreksed), koszty związane z monitorowaniem leczenia oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka leczonych w II linii chemioterapią wyniesie ok. 1 000 osób. Z czego w ramach programu lekowego leczonych będzie 500 pacjentów (300 wnioskowaną terapią, a 200 pemetreksedem), a pozostałe 500 przyjmować będzie docetaksel.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy Vargatef spowoduje identyczny wzrost wydatków w 1 i 2 roku analizy:

- z perspektywy NFZ:

  - o 18,7 mln PLN – bez uwzględnienia RSS;
  - o 16,3 mln PLN – z uwzględnieniem RSS;
- z perspektywy pacjenta o 500 PLN.

Ograniczenia

Przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet cechują następujące ograniczenia wpływające na niepewność przedstawionych oszacowań:

- brak jest dokładnych danych co do wielkości populacji w związku z tym wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów w oparciu o opinię ekspertów klinicznych;
- wyniki oszacowań w BIA wnioskodawcy wskazują na identyczne wielkości populacji i kosztów refundacji dla I i II roku refundacji. Wielkości dostaw wskazane we wniosku w opinii analityków Agencji nie będą wystarczające dla oszacowanej populacji docelowej. Wskazana we wniosku wielkość dostaw, zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, wskazuje na ok. 50 pacjentów w 2016 r. oraz ok. 100 w 2017 r., nie zaś dla ok. 300 pacjentów rocznie, jak wynikałoby to z BIA wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej dla porównania z głównym komparatorem. Zasadnym jest aby przy pomocy RSS wnioskowana technologia stała się opłacalna.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedłożony projekt programu lekowego jest zgodny z zapisami badania klinicznego LUME-Lung 1, a zapisy programu lekowego są uzasadnione dostępnymi danymi. Wątpliwości jednak budzą zapisy w kryteriach włączenia do programu. Stanowią one, że pacjent może wziąć udział w programie o ile wyniki testów wątrobowych będą następujące:

- stężenie bilirubiny w granicach normy,
- stężenie aminotransferaz nieprzekraczające 3,5-krotnie górnej granicy normy,
- stężenie fosfatazy zasadowej nieprzekraczające 6-krotnie górnej granicy normy.

Natomiast kryteria wyłączenia z badania klinicznego LUME-Lung 1 obejmowały:

- bilirubina powyżej GGN,
- aminotransferaza alaninowa (ALT) i/lub aminotransferaza asparaginowa (AST) > 1,5 × GGN.

Kryteria włączenia opisane powyżej są mniej restrykcyjne niż kryteria wyłączenia z omawianego badania klinicznego. Biorąc pod uwagę niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii odnośnie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, może wiązać się to ze stworzeniem zagrożenia dla zdrowia i życia pacjentów uczestniczących w programie.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w wyniku wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji (założono zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej 25% redukcję obowiązującej urzędowej ceny zbytu leku). W analizie wykorzystano przykład trastuzumabu, w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji. Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności

pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013
- European Society for Medical Oncology 2014
- National Comprehensive Cancer Network 2015

Żadne z przedstawionych powyżej wytycznych nie odnoszą się do stosowania nintedanibu. Wnioskodawca wskazał na następujące organizacje zalecające stosowanie nintedanibu: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Treatment Pathways) oraz Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DHGO). W algorytmie wskazanym wg DGHO 2015 oprócz terapii nintedanib + docetaksel, wymienione są również: docetaksel, pemetreksed, erlotynib, BSC. W algorytmie wskazanym przez NICE oprócz terapii nintedanib + docetaksel wymienione są również: docetaksel oraz erlotynib (pod warunkiem, że koszt stosowania będzie odpowiadał kosztowi stosowania docetakselu).

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii:

- 2 pozytywne: NICE 2015, Scottish Medicines Consortium 2015;
- 2 negatywne:
    - Haute Autorité de Santé 2015 – w ramach rekomendacji zwrócono uwagę, że korzyść kliniczna nie jest wystarczająca (ze względu na niska wiarygodność wyników) do uzasadnienia decyzji o objęciu refundacją;
    - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015 – negatywną rekomendację uzasadniano brakiem wykazania niegorszej (*non-inferior*) skuteczności niż pemetreksed, a analiza ekonomiczna była niezgodna z wnioskami z analizy klinicznej.

Dodatkowo Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen w 2015 r. wskazał, iż w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu istnieje wskazanie w kierunku mniejszych korzyści, natomiast u pacjentów bez przerzutów do mózgu istnieją małe dodatkowe korzyści z terapii nintedanibem w połączeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub wznową miejscową niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym po pierwszej linii chemioterapii.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę:

- Vargatef 150 mg x60 kapsułek oraz Vargatef 100 mg x120 kapsułek są refundowane w 6 krajach (na 30 przedstawionych): Dania, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania;
- Vargatef 100 mg x60 kapsułek jest refundowany w 4 krajach (na 30 przedstawionych): Dania, Holandia, Niemcy, Szwecja.

Lek ten nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita.*

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.09.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1672.2015.10.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, kod

EAN 5909991203887, Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, kod EAN 5909991203894, Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, kod EAN 5909991203900 w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)", 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 nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203894, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203900, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 10/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203887, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203894, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203900, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203887, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu
4. Raport nr AOTMiT-OT-4351-43/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Analiza weryfikacyjna.