

## Rekomendacja nr 96/2015

z dnia 15 grudnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek,  
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na  
zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry  
wismodegibem (ICD-10 C44)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych uważa, że finansowanie ze środków publicznych wismodegibu nie znajduje uzasadnienia.

Przedstawione dowody naukowe uniemożliwiają przeprowadzenie porównania bezpośredniego czy też pośredniego przez wspólny komparator w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w odniesieniu do technologii alternatywnej, wobec czego wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest niepewnością.

Analiza kliniczna dla wismodegibu prezentuje niejednoznaczne wyniki w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie – odsetek pacjentów z odpowiedzią według niezależnego panelu ekspertów był o około 20 punktów procentowych niższy od odsetka oszacowanego przez badaczy w subpopulacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC). Dane dotyczące wpływu terapii na przeżycie pacjentów są szacunkowe – pochodzą z jednego badania, w którym tylko dla jednej z subpopulacji (rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi, dmBCC) możliwe było oszacowanie całkowitego przeżycie chorych (w przypadku laBCC jego mediana nie została osiągnięta).

Jednocześnie wismodegib charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W badaniu ERIVANCE każdy z pacjentów doświadczył występowania zdarzeń niepożądanych, w badaniach STEVIE i US-EAP zdarzeń niepożądanych doświadczyło ok. 98% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w 15-35% przypadków (w różnym czasie

obserwacji). Jednocześnie dyskusyjna pozostaje kwestia wpływu terapii na jakość życia pacjentów. W badaniu ERIVANCE wykazano spadek jakości życia (skrócony kwestionariusz SF-36), zaś w badaniu STEVIE wskazano na poprawę funkcjonowania emocjonalnego (kwestionariusz Skindex), ale nie przedstawiono danych liczbowych.

W analizie ekonomicznej zidentyfikowano istotne ograniczenia modelu, dotyczące między innymi niespójności pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w zakresie stanu wejściowego pacjentów, przypisania wartości przeżycia całkowitego, które wpływają na wiarygodność uzyskiwanych wyników, gdyż związane są z zawyżeniem dodatkowego efektu zdrowotnego wismodegibu. Jednocześnie walidacja zewnętrzna wyników analizy ekonomicznej wykazała, że wartość QALY szacowana na podstawie danych klinicznych o niskiej jakości może nie być możliwa do uzyskania w rzeczywistości. Odnaleziona rekomendacja kanadyjska wskazuje, że wartość QALY może być nawet 3-8 krotnie niższa niż wykazuje wnioskodawca w zależności od populacji, dla której była szacowana.

Z uwagi na wysoką cenę leku nawet najmniejsze niedoszacowanie populacji wiąże się z istotną zmianą struktury wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianego leku. Oszacowania ekspertów, którzy przedstawili Agencji opinię w przedmiotowej sprawie, wskazują, że rozbieżności w tym zakresie mogą być znaczące. Wobec powyższego trudno jest przewidzieć realny wpływ na budżet pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wismodegibu.

Ponadto Prezes podziela wątpliwości Rady Przejrzystości wyrażone w przedstawionym stanowisku, dotyczące marginalizowania przez wnioskodawcę możliwości zastosowania w populacji pacjentów określonej wnioskiem refundacyjnym chemioterapii opartej na pochodnych platyny i terapii fotodynamicznej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

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

### **Problem zdrowotny**

Rak podstawnokomórkowy (BCC, basal cell carcinoma) jest powolnie rosnącym, miejscowo złośliwym nowotworem skóry wywodzącym się z nierogowaciejących komórek w warstwie podstawnej naskórka.

Wnioskowane wskazanie dotyczy dwóch subpopulacji chorych z BCC – są to pacjenci z:

- 1) miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym niespełniający kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii (laBCC, ang. locally advanced basal cell carcinoma),
- 2) objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (dmBCC, ang. distant metastasis basal cell carcinoma).

Rak podstawnokomórkowy bardzo rzadko tworzy przerzuty odległe i zazwyczaj ma bardzo dobre rokowanie. W przypadku nielicznych pacjentów z postacią miejscowo zaawansowaną nowotworu (laBCC), gdzie brak jest możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego rokowanie

znacznie się pogarsza. W przypadku występowania przerzutów (dmBCC) rokowanie oceniane jest jako bardzo złe, a czas przeżycia dla pacjentów skraca się do maksymalnie 12 miesięcy

Schorzenie dotyczy głównie osób powyżej 65 r.ż. rasy białej. Brak jest danych epidemiologicznych opisujących zapadalność lub chorobowość uwzględniających postać miejscowo zaawansowaną nowotworu. Według oszacowań ekspertów klinicznych, poproszonych o opinię w przedmiotowej sprawie, liczba pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym oraz rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami może wahać się od 20 do 50 osób (jeden z ekspertów wskazał, iż może to być nawet 200 osób).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Komparatorem wybranym przez wnioskodawcę jest zindywidualizowane leczenie paliatywne obejmujące interwencje stosowane u pacjentów w zależności od przebiegu choroby:

- leczenie wspomagające (BSC – best supportive care), w tym leczenie ran, uśmierzanie bólu, opieka psychologiczna oraz przypadki, w których odstąpiono od aktywnego leczenia („brak leczenia”);
- leczenie miejscowe imikwimodem lub 5-fluorouracylem;
- leczenie miejscowe w postaci terapii fotodynamicznej;
- chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

Aktualne międzynarodowe wytyczne kliniczne w zaawansowanej postaci BCC zalecają zastosowanie wismodegibu lub włączenie do badań klinicznych. Polskie wytyczne praktyki klinicznej rekomendują poza wismodegibem w ramach indywidualizowania leczenia w przypadku przerzutów odległych (najczęściej płuca i węzły chłonne) raka podstawnkomórkowego, interwencje takie jak: leczenie chirurgiczne, radioterapię (RTH) i chemioterapię (CTH) zawierającą cisplatynę. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie w programie lekowym zawężone jest do populacji z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego i radioterapii, jako interwencję alternatywną dla wismodegibu w tej subpopulacji należy uznać CTH zawierającą cisplatynę (zaliczoną w analizach wnioskodawcy do zindywidualizowanego leczenia paliatywnego).

Obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu żaden produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych. Wybrany przez wnioskodawcę komparator (zindywidualizowane leczenie paliatywne) obejmuje procedury medyczne finansowane ze środków publicznych.

Z datą 14 września 2015 r. zarejestrowany został produkt leczniczy Odomzo (sonidegib) ze wskazaniem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczniczej operacji chirurgicznej lub radioterapii.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wismodegib, substancja czynna produktu leczniczego Erivedge, jest dostępnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog (ang. Hedgehog pathway). Przekazywanie sygnałów szlakiem Hedgehog poprzez białko SMO (ang. Smoothed transmembrane protein) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (Glioma-Associated Oncogene) oraz indukcji docelowych genów szlaku Hedgehog. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem Hedgehog.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Erivedge w miejscowo zaawansowanym raku podstawnkomórkowym skóry (IaBCC) lub objawowym raku podstawnkomórkowym skóry z przerzutami odległymi (dmBCC), w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”, którego kryteria kwalifikacji obejmują pacjentów z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem, u których:

- 1) nowotwór jest w stadium nieoperacyjnym lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (...);
- 2) stwierdzono progresję po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii;
- 3) przerzuty odległe są histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego – w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, Erivedge jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono:

- objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami;
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę kliniczną wismodegibu z uwzględnieniem obu wnioskowanych wskazań przeprowadzono na podstawie 5 badań dla ocenianej interwencji i 3 badań dla komparatora (indywidualizowane leczenie paliatywne), w tym:

- 3 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (single-arm) dla ocenianej interwencji:
  - ERIVANCE (laBCC: N=63, dmBCC: N=33) -mediana okresu obserwacji 30 miesięcy od momentu przeprowadzenia pierwszej oceny efektów leczenia; mediana czasu leczenia, miesiące (zakres): laBCC: 9,7 (1,1-18,7), dmBCC: 10,0 (0,7-16,4),
  - STEVIE (laBCC: N=468, dmBCC: N=31) - mediana okresu obserwacji (miesiące): laBCC: 12,7, dmBCC: 12,9; mediana czasu leczenia (miesiące): 8,6: laBCC: 8,5, dmBCC: 12,1,
  - US-EAP (laBCC: N=62, dmBCC: N=57) - mediana okresu obserwacji (miesiące): 6,5 (1,4-20,6); mediana czasu leczenia, miesiące (zakres): laBCC: 5,7 (1,0; 19,6), dmBCC: 5,4 (0,4; 19,3);
- 2 badań obserwacyjnych dla ocenianej interwencji, których jakość oceniono na 6/9 pkt w skali NOS:

- retrospektywnego Demirci 2015 (przegląd kart pacjentów, laBCC: N=6) - mediana okresu obserwacji (miesiące): 9,5, mediana czasu leczenia: 34,8 tygodni,
- prospektywnego Gill 2013 (opis serii przypadków, dmBCC: N=7) - mediana okresu obserwacji (miesiące): 8, mediana czasu leczenia: 10 tygodni;
- 1 opisu serii przypadków Viscusi 2015 dla ocenianej interwencji (laBCC: 24 pacjentów, 31 zmian nowotworowych) – dane z abstraktu włączone do analizy przez Agencję;
- 1 opisu serii przypadków Eibenschutz 2008 dla komparatora, tj. zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – w tym wypadku dla terapii fotodynamicznej z zastosowaniem aminolewulinianu metylu (pacjenci z olbrzymim rakiem podsatawnokomórkowym, laBCC: N=14);
- 1 przeglądu opisów/serii przypadków Moeholt 1996 dla komparatora, tj. zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – w tym wypadku dla leczenia systemowego z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny (laBCC: N=27);
- 1 przeglądzie opisów przypadków z analizą przeżycia McCusker 2014 dla komparatora, tj. zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – w tym wypadku dla BSC lub chemioterapii (CTH) opartej w większości przypadków na związkach platyny (dmBCC: N=19).

#### Skuteczność i bezpieczeństwo wismodegibu

W badaniu ERIVANCE u pacjentów leczonych wismodegibem w okresie 30 miesięcy od daty przeprowadzenia pierwszej analizy wyników w populacji laBCC mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta, a w populacji dmBCC wyniosła 33,4 m-ca. Odnotowano spadek jakości życia wg skróconej wersji kwestionariusza SF-36.

W badaniach STEVIE i US-EAP nie oceniano przeżycia całkowitego, natomiast jakość życia oceniana w badaniu STEVIE wg kwestionariusza Skindex uległa „istotnej klinicznie poprawie w zakresie funkcjonowania emocjonalnego” (brak danych liczbowych).

Wyniki jednoramiennych badań klinicznych (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP) sugerują, że wismodegib może wykazywać się pewną skutecznością pod względem uzyskania odpowiedzi na leczenie: wskaźnik ORR dla populacji laBCC wyniósł od 43% do 67%, dla populacji dmBCC od 30% do 49%, w zależności od badania i tego, czy był oceniany przez badaczy czy przez niezależny panel ekspertów. Z tym że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w populacji laBCC wynosił od 11% do 34%, a w populacji dmBCC większość pacjentów nie osiągnęła CR (CR od 0% do 7% pacjentów). Ponadto odpowiedź na leczenie jest surogatowym punktem końcowym. Nie przedstawiono dowodów, aby przekładał się na przeżycie całkowite pacjentów.

Badania obserwacyjne, zarówno włączone do AKL wnioskodawcy (Demirci 2015, Gill 2013), jak i dodatkowe badanie odnalezione przez analityków (Viscusi 2015) w populacji laBCC (brak badań dla populacji dmBCC) wskazują na wyższą odpowiedź, niż osiągnięto w badaniach eksperymentalnych, gdyż odpowiedź na leczenie ogółem uzyskano u wszystkich lub u większości pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczebność próby w badaniach Demirci 2015 – 6 pacjentów i Gill 2013 – 7 pacjentów (Viscusi 2015 – 24 pacjentów, 31 guzów).

W badaniu ERIVANCE podczas leczenia wismodegibem każdy z pacjentów doświadczył występowania zdarzeń niepożądanych. Zbliżone wyniki otrzymano w badaniach STEVIE i US-EAP (ok. 98%).

W badaniu ERIVANCE w blisko 10-miesięcznym okresie leczenia zmarło 15% pacjentów, po 30 miesiącach od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych, odsetek zgonów wyniósł blisko 32%. W badaniach STEVIE i US-EAP odsetki zgonów były niższe.

W badaniach ERIVANCE, STEVIE i US-EAP u pacjentów z rakiem podstawnomórkowym przyjmujących wismodegib do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, łysienie, biegunka, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała. Podobne wyniki otrzymano w badaniach obserwacyjnych, w których najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były skurcze mięśni, łysienie i zaburzenia smaku.

W badaniach obserwacyjnych u większości pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnomórkowym (laBCC) przyjmujących wismodegib wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych to były zdarzenia I i II stopnia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były skurcze mięśni, łysienie i zaburzenia smaku. W badaniu Gill nie odnotowano zgonów, w badaniu Demirci 2015 zgon wystąpił u jednego z 6 pacjentów opisanych w badaniu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Erivedge, najczęściej występujące działania niepożądane leku występujące u  $\geq 30$  % pacjentów obejmowały: skurcze mięśni (74,6 %), łysienie (65,9 %), zaburzenia smaku (58,7 %), zmniejszenie masy ciała (50,0 %), zmęczenie (47,1 %), nudności (34,8 %) i biegunka (33,3%).

#### Skuteczność i bezpieczeństwo zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Wskazać należy, że niepełne dane i różnorodność interwencji ujętych jako zindywidualizowane leczenie paliatywne utrudnia określenie skuteczności komparatora i uniemożliwia przeprowadzenie porównania z wismodegibem. Wobec powyższego, w niniejszej rekomendacji wyłącznie omówiono wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach.

W badaniu Eibenschutz 2008 całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u blisko 40% pacjentów przyjmujących terapię fotodynamiczną.

W badaniu Moeholt 1996 odpowiedź na leczenie (częściową - PR lub całkowitą - CR) uzyskano łącznie u blisko 80% pacjentów u pacjentów przyjmujących leczenie systemowe z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny (u 46% pacjentów odpowiedź całkowitą).

W badaniu McCusker 2014 spośród 13 pacjentów przyjmujących BSC u 8 pacjentów zaobserwowano bardzo krótki czas przeżycia całkowitego: 0-2 m ce, u 4 pacjentów przeżycie całkowite było dłuższe i wynosiło 7-19 m-cy, najdłuższy zaobserwowany czas przeżycia całkowitego wynosił 48 m-cy (pacjent pozostawał przy życiu w momencie zakończenia obserwacji). Spośród pacjentów otrzymujących CTH przeżycie mieściło się w zakresie 2-24 miesiące, jednakże tylko jeden pacjent w momencie zakończenia obserwacji pozostawał przy życiu. Ogółem spośród 19 pacjentów w badaniu odnotowano tylko 1 CR (5,3%), chorobę progresywną (PD) lub nawrót (R) odnotowano w 4 przypadkach (21,1%).

Jedynie w pracy Eibenschutz 2008 podano informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych towarzyszących zastosowanej terapii, aczkolwiek dla całej populacji pacjentów (N=17), tj. z uwzględnieniem chorych ze zmianami o mniejszej rozległości - nie wyłącznie olbrzymich BCC. Leczeniu towarzyszyło uczucie dyskomfortu oraz dolegliwości bólowe o łagodnym (45%) oraz ciężkim (55%) stopniu nasilenia. Stopień nasilenia bólu był skorelowany z wielkością oraz umiejscowieniem zmian. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu towarzyszących dolegliwości bólowych, żaden też nie poprosił o podanie środków znieczulających. W większości przypadków ból ustępował po chłodzeniu (za pomocą wody w atomizerze) miejsca naświetlania/ lub chwilowym zaprzestaniu naświetlania.

#### Ograniczenia

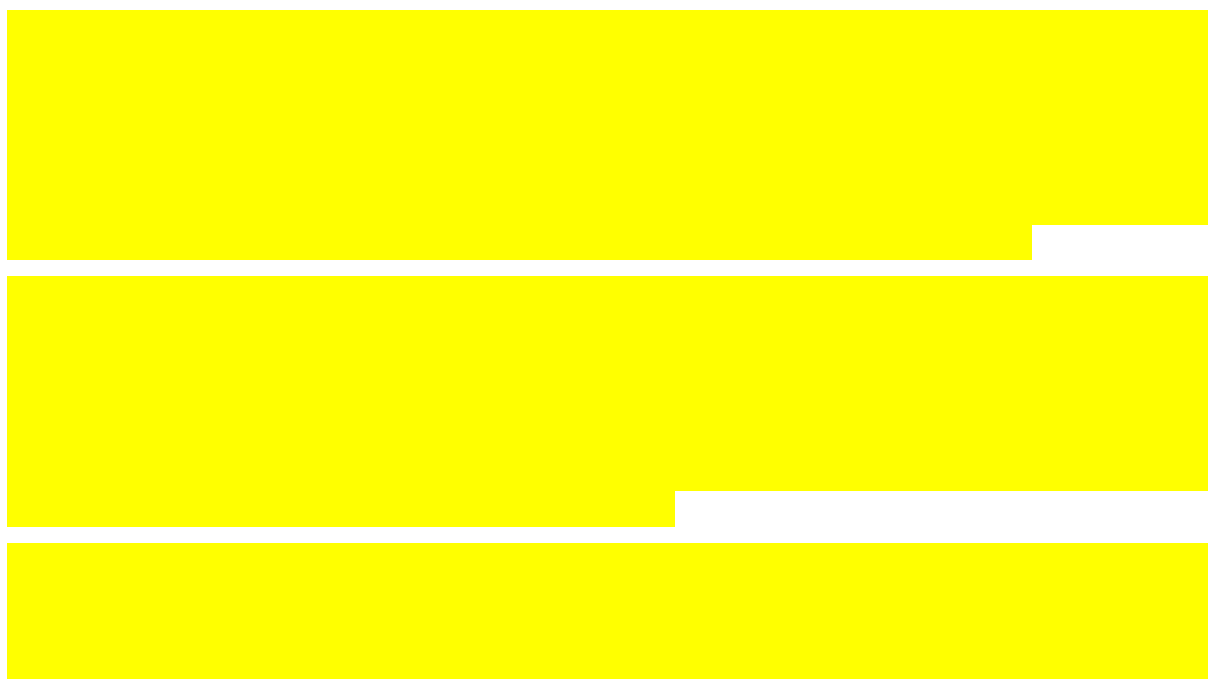
Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Dowody naukowe włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy cechuje ograniczona wiarygodność, ponieważ brak jest badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną dot. wismodegibu a analiza została przeprowadzona w oparciu o badania prospektywne typu single-arm. Dla komparatora włączono badania opisowe (serie i przeglądy opisów pojedynczych przypadków), które są nisko klasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych. Ograniczona wiarygodność wnioskowania z wyników opartych na opisach przypadków wynika przede wszystkim z retrospektywnego charakteru oceny, braku jednolitych dla całej grupy przypadków kryteriów rozpoznania laBCC/dmBCC i oceny efektów leczenia, jak również braku jednolitego dla wszystkich opisywanych pacjentów standardu opisu przebiegu leczenia i wyników. Należy mieć też na uwadze, że tego typu badania (opis przypadków) mogą w dużym stopniu obejmować pacjentów nietypowych, u których obserwowano nietypowy przebieg choroby lub nieoczekiwane wyniki leczenia, co ogranicza możliwość uogólniania opisywanych efektów leczenia.
- Liczebność chorych spełniających kryteria włączenia była niska, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji – ograniczone.

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

- Brak określenia odsetka pacjentów objawowych w grupie chorych z dmBCC w odnalezionych badaniach, przez co nie jest możliwe stwierdzenie czy populacja uczestnicząca w badaniach odpowiada populacji docelowej określonej we wniosku refundacyjnym.
- Jedynie w jednym z trzech badań klinicznych (ERIVANCE) oprócz oceny odpowiedzi na leczenie przez badaczy przedstawiono ocenę niezależnego panelu ekspertów. Może to mieć pewne znaczenie dla wiarygodności wyników, gdyż wskaźnik ORR w ocenie niezależnego panelu ekspertów był znacznie niższy niż w ocenie badaczy (laBCC: 43% vs 60%, dmBCC: 30% vs 45%), niższe wartości oszacowano również dla CR w populacji laBCC (w populacji dmBCC nie odnotowano pacjentów z CR).
- Tylko w jednym z badań (ERIVANCE) i tylko dla jednej populacji (dmBCC) oszacowano całkowite przeżycie pacjentów (mediana 33,4 m-ca), co mogło wynikać z krótkiego okresu obserwacji w pozostałych badaniach.

### 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 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

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

Ocenę opłacalności terapii wismodegibu względem zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (obejmującego zróżnicowane interwencje w tym uśmierzanie bólu, leczenie ran, opiekę psychologiczną, leczenie miejscowe, terapię fotodynamiczną oraz chemioterapię z udziałem pochodnych platyny) przeprowadzono wykorzystując technikę użyteczności kosztów (CUA). Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie wismodegibu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry (laBCC) oraz pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry z przerzutami odległymi (dmBCC) w miejsce zindywidualizowanego leczenia paliatywnego jest droższe i bardziej skuteczne.

### laBCC

ICUR oszacowany w analizie podstawowej w wariancie uwzględniającym RSS wyniósł [redacted] zł/QALY z perspektywy płatnika oraz [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej, zaś bez uwzględnienia RSS: 114 108 zł/QALY (perspektywa płatnika) oraz 114 297 zł/QALY (perspektywa wspólna). Niezależnie od uwzględnienia RSS, ICUR jest niższy od ustawowego progu opłacalności, czyniąc technologię efektywną kosztowo.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała dużą zależność wyników analizy od wykorzystanych wartości klinicznych. Stosowanie ocenianego leku w populacji laBCC staje się nieopłacalne kosztowo przy uwzględnieniu: skrócenia horyzontu czasowego do 4 lat (okres obserwacji w badaniach) i alternatywnych wartości PFS (ocena badaczy) w wariancie z RSS, a dla wariantu bez RSS dodatkowo dla zwiększenia stopy dyskontowej dla efektów klinicznych (do 5%).



Wartość progowej ceny zbytu netto leku, 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, wynosi z perspektywy płatnika 20 722,29 zł [redacted] a z perspektywy wspólnej 20 690,68 zł [redacted].

Z uwagi na ograniczenia dotyczące konstrukcji modelu oraz wykorzystanych danych klinicznych, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, zgodnie z którymi ICUR wyniósł [redacted] z RSS i 136 289 zł/QALY bez RSS. Obliczenia Agencji w ramach analizy wrażliwości wykazały, że zmiana wszystkich wątpliwych parametrów skutkowałą uzyskaniem ICUR (z uwzględnieniem RSS) w wysokości [redacted].

#### dmBCC

ICUR oszacowany w analizie podstawowej w wariancie uwzględniającym RSS wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika oraz [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś bez uwzględnienia RSS: 150 271 zł/QALY (perspektywa płatnika) oraz 150 551 zł/QALY (perspektywa wspólna). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS, ICUR jest niższy od ustawowego progu opłacalności, czyniąc technologię efektywną kosztowo.

Analiza wrażliwości wykazała, że zmiana parametrów uwzględnionych w obliczeniach dla populacji pacjentów z dmBCC nie zmienia wniosku - terapia wismodegibem jest efektywna kosztowo przy uwzględnieniu RSS i nieefektywna kosztowo bez uwzględnienia RSS. Wskazać należy, że [redacted]

Wartość progowej ceny zbytu netto leku, 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, wynosi z perspektywy płatnika [redacted] z uwzględnieniem RSS i 14 845,49 bez uwzględnienia RSS, a z perspektywy wspólnej odpowiednio: [redacted] (z RSS) i 14 809,97 zł (bez RSS).

Z uwagi na ograniczenia dotyczące konstrukcji modelu oraz wykorzystanych danych klinicznych, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, zgodnie z którymi ICUR wyniósł [redacted] z RSS i 189 972 zł/QALY bez RSS. Obliczenia Agencji w ramach analizy wrażliwości wykazały, że zmiana wszystkich wątpliwych parametrów skutkowałą uzyskaniem ICUR (z uwzględnieniem RSS) w wysokości [redacted].

#### Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań mają wpływ czynniki wymienione poniżej.

- Przyjęcie różnych stanów wejściowych dla interwencji i komparatora - pacjenci z grupy interwencji włączani są do modelu w stanie „brak progresji”, podczas gdy pacjenci z grupy komparatora włączani są w stanie „progresja” i jedynym innym stanem, o którego mogą się przemieścić jest „zgon”. Przyjęcie tego założenia w istotny sposób zawyża dodatkowy efekt zdrowotny wismodegibu (QALYG) nie tylko poprzez zaniżenie jakości życia pacjentów w ramieniu komparatora, ale również poprzez zaniżenie ich oczekiwanej długości życia.
- Nieprawidłowo przypisana wartość OS w stanie „brak progresji” dla interwencji, nie uwzględniająca przeżycia z badania Erivance (wykorzystano wartości śmiertelności z populacji ogólnej), co zawyża przeżycie pacjentów z ramienia interwencji – pacjenci z ramienia komparatora nie trafiają do tego stanu w modelu.
- Brak uwzględnienia w modelu spadku użyteczności z powodu działań niepożądanych terapii wismodegibem. Mimo wykazania w analizie klinicznej, że u wszystkich pacjentów przyjmujących wismodegib zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych, a 25% z nich

doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, w modelu uwzględniono jedynie te spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (III i IV st.), które występowały u więcej niż 2% pacjentów.

- Biorąc pod uwagę wykorzystanie danych klinicznych pochodzących z badań jednoramiennych na małych populacjach i opinii ekspertów (na podstawie abstraktu konferencyjnego ISPOR Mikudina 2014), a także wykorzystanie do obliczeń dla komparatora w dmBCC danych z populacji nieidentycznej z populacją uwzględnioną w analizie klinicznej (AKL), wyniki analizy ekonomicznej należy traktować jako mało wiarygodne, tym bardziej, że niemożliwe było bezpośrednie czy też pośrednie porównanie wismodegibu z komparatorem. Jednocześnie wynik QALY, obliczony przez wnioskodawcę w oparciu o ww. dane kliniczne niskiej jakości, jest znacznie wyższy od wartości oszacowanej w kanadyjskiej rekomendacji pCODR 2014 ( [redacted] vs 0,403 do 0,679 QALY dla pacjentów z laBCC oraz od 0,729 do 0,773 QALY dla pacjentów z dmBCC).
- Biorąc pod uwagę znacznie krótszy horyzont czasowy badań uwzględnionych w analizie klinicznej, stosunkowo krótki oczekiwany czas przeżycia chorych (z uwagi na stopień zaawansowania) oraz niepewność wyników klinicznych należałoby rozważyć zastosowanie w modelu krótszego horyzontu czasowego niż dożywni. W kanadyjskiej rekomendacji pCODR 2014 wskazano, że właściwym horyzontem czasowym analizy byłby horyzont 10-letni.

**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.*

W związku z brakiem danych z randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wismodegibu nad technologią alternatywną dla każdej z subpopulacji (laBCC i dmBCC) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariacie uwzględniającym RSS, w subpopulacji pacjentów z dmBCC progowa cena zbytu netto opakowania leku Erivedge wynosi [redacted] z perspektywy NFZ lub [redacted] z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, bez uwzględnienia dodatkowych kosztów związanych z wykonaniem programu lekowego (koszty diagnostyki i przyjęcia w ramach programu lekowego przyjęto jako równe 0 zł), progowa cena zbytu netto opakowania leku Erivedge w subpopulacji pacjentów z laBCC wynosi z perspektywy NFZ [redacted] lub z perspektywy wspólnej [redacted].

**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.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii wismodegibem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 4-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Populację docelową (pacjenci z laBCC i dmBCC) oszacowano na 55, 69, 33, 34 osoby w kolejnych latach analizy.

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym wskazują, że refundacja leku Erivedge na wnioskowanych warunkach spowoduje wzrost wydatków NFZ [redacted] w wariantcie z RSS i o 6,3 mln zł w 2016 r., 15,9 mln zł w 2017 r., 15,0 mln zł w 2018 r. i 13,0 mln zł w 2019 r. w wariantcie bez RSS.

Natomiast scenariusz maksymalny, w którym przetestowano alternatywne wskaźniki epidemiologiczne, wskazuje na wzrost wydatków o [redacted] (z RSS).

#### Ograniczenia

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej. Należy mieć na uwadze, że przy wysokiej cenie leku nawet niewielkie niedoszacowanie populacji może znacznie zaniżyć rzeczywiste wydatki płatnika. Alternatywne obliczenia Agencji, przeprowadzone dla średniej z liczebności populacji wskazanej w opiniach eksperckich (tj. ok. 78 osoby rocznie), wykazały, że dla wariantu uwzględniającego RSS w rozważanym horyzoncie czasowym dodatkowe wydatki NFZ rosną [redacted].

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Według uwag zgłoszonych przez ekspertów klinicznych należy zwrócić uwagę, aby pacjenci byli kwalifikowani do tej terapii, dopiero po dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego w najbardziej wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgii onkologicznej.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród lekarzy i pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach poprzez takie działania jak np. „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu, ogłoszenia społeczne w mediach”. W opinii Agencji nie jest to rozwiązanie dotyczące refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Należy również podkreślić, że informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji).

Wobec powyższego odstąpiono od prezentacji wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 dokumentów zawierających wytyczne kliniczne dotyczące leczenia BCC, jednak tylko 4 z nich (London Cancer 2013, European Dermatology Forum - EDF 2012, National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2015, Onkologia kliniczna 2015) odnosiły się do zaawansowanej postaci raka podstawnokomórkowego.

Rekomendacje London Cancer 2013 i EDF 2012 uznają za zasadne zastosowanie inhibitorów szlaku hedgehog, do których należy wismodegib, u pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym, którzy nie spełniają kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapeutycznego oraz pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami, w ramach badań klinicznych.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2015 dla pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry z przerzutami odległymi rekomenduje się rozważenie leczenia wismodegibem lub włączenie do badania klinicznego.

Polskie wytyczne wskazują natomiast, że w przypadku przerzutów odległych (najczęściej płuca i węzły chłonne) leczenie jest indywidualizowane (chirurgia, RTH, CTH zawierająca cisplatynę czy nowo zarejestrowana terapia wismodegibem)

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dla wismodegibu. Trzy rekomendacje (Haute Autorité de Santé - HAS 2013, Gemeinsame Bundesausschuss / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - G-BA/IQWiG 2014 oraz Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / pan-Canadian Oncology Drug Review - CADTH/pCODR 2013) pozytywnie odnosiły się do finansowania leku, zwracając uwagę na brak innej skutecznej metody leczenia u rozpatrywanej grupy pacjentów oraz możliwą do uzyskania korzyść kliniczną.

Cztery negatywne rekomendacje dla leku (brytyjskie: All Wales Medicines Strategy Group – AWMSG 2013, Scottish Medicines Consortium – SMC 2013, irlandzka National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2014 oraz nowozelandzka Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – PTAC 2015) wydano z powodu niespełnienia wymogów formalnych w zakresie wymaganej dokumentacji (SMC, AWMSG) lub zbyt wysokiej ceny terapii (NCPE). Natomiast PTAC, w rekomendacji dla zawężonej populacji z zespołem Gorlina-Goltza, wskazał na potrzebę kontynuacji badań nad wismodegibem, które pozwolą na najlepsze wykorzystanie kliniczne leku oraz rozważenie zastosowania terapii w szerszej populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym oraz rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Erivedge jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Finansowanie Erivedge jest ograniczone do leczenia szpitalnego w 5 krajach (Belgia, Holandia, Luksemburg, Słowacja, Szwecja), natomiast w 2 krajach (Francja, Słowenia) lek finansowany jest wyłącznie w leczeniu aptecznym. Nieograniczona refundacja w leczeniu zarówno szpitalnym, jak i aptecznym występuje w 6 krajach (Szwajcaria, Niemcy, Norwegia, Liechtenstein, Finlandia, Austria). Ponadto w Wielkiej Brytanii lek finansowany jest z funduszu Cancer Drug Fund. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.08.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1661.2.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”, 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. Nr 122, poz.

696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 153/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Erivedge (wismodegib), kod EAN 5902768001020, we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnocomórkowy skóry z przerzutami odległymi.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Erivedge (wismodegib), kod EAN 5902768001020, we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnocomórkowy skóry z przerzutami odległymi
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351/37/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnocomórkowy skóry z przerzutami odległymi. Analiza weryfikacyjna.