



Rekomendacja nr 104/2015

z dnia 30 grudnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w odniesieniu do takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji a terapia stanowiłaby wartościowe uzupełnienie dostępnych metod leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Jednakże koszty terapii pertuzumabem za uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka prawie 5-krotnie przewyższają próg opłacalności kosztowej, wskazując na wysoką kosztochłonność terapii.

Mediana przeżycia całkowitego wynosząca 56,5 miesiąca wskazuje, że pacjenci mogą być leczeni wnioskowaną technologią przez długi okres czasu. Przy uwzględnieniu wnioskowanej ceny leku, jego refundacja stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, tym bardziej, że z roku na rok liczba pacjentów będzie się kumulować.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na wydatki z budżetu płatnika publicznego sięgające prawie 150 mln PLN w 4 roku analizy. Należy mieć na uwadze, iż podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Tymczasem udział w rynku leku Perjeta oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów, które są rozbieżne (np. po 9 miesiącach Czechy 70%, Hiszpania – 22%). Niepewnym jest, czy sytuacja w Polsce odpowiadać będzie uśrednionej wartości wskazanych przez wnioskodawcę innych krajów europejskich. Ze



względu na znaczny jednostkowy koszt terapii, mała zmiana w liczebności populacji może powodować relatywnie duże zmiany we wpływie na budżet płatnika publicznego.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany 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 piersi należy do najczęściej występujących nowotworów u kobiet na świecie (25%) i jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu (14%). Chore na raka piersi stanowią 36% kobiet żyjących z nowotworem. Około połowa (47%) zachorowań występuje w krajach uprzemysłowionych.

W Polsce na przestrzeni ostatnich lat rak piersi stał się jednym z największych zagrożeń powodujących przedwczesną umieralność kobiet. Od połowy lat 70. stanowi on około 20% zachorowań na nowotwory. W 2010 roku odnotowano ok. 16,5 tys. nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,8/100 000 osób) i 5 437 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 14,9/100 000 osób). Nowotwór ten bardzo rzadko występuje u mężczyzn (współczynnik zachorowalności wynosi ok. 0,5/ 100 000 osób).

Najwyższą zapadalność notuje się u kobiet pomiędzy 45 a 69 rokiem życia, ponad 60% wszystkich chorych stanowią kobiety w grupie wiekowej: 50-69 lat. Odsetek chorych na raka piersi, u których pierwszym rozpoznaniem jest choroba w IV stopniu zaawansowania wynosi od 5 do 10%.

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe stanowią: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu), zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wyciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne w brodawce wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Rokowanie zależy głównie od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu oraz stopnia zaawansowania. Szacuje się, że 85% nawrotów choroby występuje w ciągu 5 lat po leczeniu. W zależności od stopnia zaawansowania choroby (I-IV) odsetki 5-letnich przeżyć są następujące: I - 95%, II - 50%, III - 25%, IV <5%.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie we wnioskowanym wskazaniu finansowane jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Program zakłada leczenie: adjuwantowe raka piersi trastuzumabem; przerzutowego raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem, paklitakselem lub inhibitorem aromatazy; uogólnionego raka piersi: lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Jako główny komparator wnioskodawca wybrał leczenie skojarzone trastuzumabem z docetakselem. Wybór ten pokrywa się z wytycznymi oraz zdaniem ekspertów klinicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pertuzumab wpływa na sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch szlaków sygnałowych: może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta, wnioskowany lek posiada dwa zarejestrowane wskazania:

- w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieinwazyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej;
- w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego pokrywają się ze wskazaniem rejestracyjnym dotyczącym raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieinwazyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

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.

Skuteczność kliniczną pertuzumabu oparto o jedno pierwotne badanie z randomizacją – badanie CLEOPATRA, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem względem placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego, przerzutowego lub z nieoperacyjnym nawrotem miejscowym, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Do badania włączono 808 pacjentów oraz testowano hipotezę *superiority*. Jakość badania oceniono na 5 punktów w 5 punktowej skali Jadad.

Mediana okresu obserwacji wynosiła:

- główna analiza – 19,3 miesiąca;

- aktualizacja analizy – 29,7 (IQR: 24,6-36,9) pertuzumab vs 30,1 (IQR: 23,9-36,4) miesięcy placebo;
- końcowa analiza – mediana 50 miesięcy: 49,5 (zakres: 0-70) pertuzumab vs 50,6 (zakres: 0-69) placebo.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania CLEOPATRA stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu dla następujących punktów końcowych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej:

- 19,3 miesiąca:
 - o 36% zmniejszało ryzyko zgonu – iloraz hazardów (HR- ang. *hazard ratio*) wynosił 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88);
 - w niezależnej opinii o 38% zmniejszało ryzyko progresji – HR = 0,68 (95% CI: 0,51; 0,75);
 - w opinii badaczy o 35% zmniejszało ryzyko progresji – HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78);
 - o 23% zmniejszało ryzyko pogorszenia jakości życia zgodnie ze skalą Breast Cancer Subscale – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk, risk ratio*) wynosiło 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93);
- 30 miesięcy:
 - o 34% zmniejszało ryzyko zgonu – HR=0,66 (95% CI: 0,52; 0,84);
 - w opinii badaczy o 31% zmniejszało ryzyko progresji – HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81);
 - o 16% zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR – ang. *objective response ratio*) – korzyść względna (RB – ang. *relative benefit*) wynosiła 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27), a NNT (liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, korzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (NNT – ang. *number needed to treat*) wynosiła 10 (95% CI: 4,2; 17,5);
 - o 15% zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi częściowej (PR – ang. *partial response*) – RB=1,15 (95% CI: 1,04; 1,27), a NNT=11 (95% CI: 7; 40);
 - o 55% zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby (PD – ang. *progression disease*) – RR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,85), a NNT = 23 (95% CI: 12; 101);
- 50 miesięcy:
 - zgodnie z analizą główną o 32% zmniejszało ryzyko zgonu (mediana przeżycia wynosiła 56,5 miesięcy (95% CI: 49,3; no.) u pacjentów przyjmujących pertuzumab vs 40,8 miesięcy (95% CI: 35,8; 48,3) u pacjentów przyjmujących placebo) – HR=0,68 (95% CI: 0,56; 0,84);
 - o 32% zmniejszało ryzyko zgonu, w przypadku uwzględnienia wyników do ewentualnej zmiany terapii – HR=0,63 (95% CI: 0,52; 0,78);
 - o 45 % zmniejszało ryzyko zgonu w sytuacji gdy nie uwzględniano w analizie chorych zmieniających terapię – HR=0,55 (95% CI: 0,45; 0,67);
 - w opinii badaczy o 32% zmniejszało ryzyko progresji – HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,80).

Dodatkowo w badaniu CLEOPATRA dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy wykazano, że stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wykazano, że istotnie statystycznie o 30% zmniejsza prawdopodobieństwo stabilizacji choroby (SD – ang. *stable disease*) – RB = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,97), a NNT = 16 (95% CI: 9; 194).

Natomiast stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź całkowita dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy;
- pogorszenie jakości życia według skali Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,3 miesiąca.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania CLEOPATRA stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem dla najdłuższej mediany okresu obserwacji (50 miesięcy) wiązało się z:

- o 40% wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki – RR=1,40 (95% CI: 1,25; 1,59), a NNH (liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, negatywnego efektu klinicznego w określonym czasie (NNH – ang. *number needed to harm*) wynosiła 6 (95% CI: 4; 8);
- o 56% wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki – RR=1,56 (95% CI: 1,26; 1,94), a NNH=8 (95% CI: 6; 14);
- o 36% wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia błon śluzowych – RR=1,36 (95% CI: 1,06; 1,76), a NNH=14 (95% CI: 8; 73);
- o 34% wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy – RR=1,34 (95% CI: 1,03; 1,74), a NNH=16 (95% CI: 9; 130);
- o 45% wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych – RR=1,45 (95% CI: 1,07; 1,97), a NNH=16 (95% CI: 9; 86);
- o 75% wyższym ryzykiem wystąpienia świądu – RR=1,75 (95% CI: 1,22; 2,51), a NNH=14 (95% CI: 9; 36);
- o 81% wyższym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej – RR=1,81 (95% CI: 1,19; 2,76), a NNH=17 (95% CI: 10; 53);
- o 86% wyższym ryzykiem wystąpienia suchości skóry – RR= 1,86 (95% CI:;), a NNH= 20 (95% CI: 11; 75);
- ponad dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni – RR= 2,04 (95% CI: 1,23; 3,40), a NNH= 20 (95% CI: 12; 63);
- o 35% wyższym ryzykiem wystąpienia objawów skórnych lub tkanki podskórnej wymagających leczenia farmakologicznego – RR= 1,35 (95% CI:1,14; 1,61), a NNH= 9 (95% CI: 6; 20);
- o 54% wyższym ryzykiem wystąpienia powtórzonych epizodów działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną – RR= 1,54(95% CI: 1,17; 2,02), a NNH= 12 (95% CI: 7; 30).

Wyniki dla krótszych okresów obserwacji były zbliżone do zaprezentowanych powyżej.

Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 . stopnia, zgodnie z wynikami badania CLEOPATRA stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wiązało się z wyższym:

- o ponad 80% ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej:
 - RR = 1,82 (95%CI: 1,20; 2,77) dla mediany okresu obserwacji 19,3 m-ce;
 - RR = 1,81 (95%CI: 1,19; 2,76) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy;
 - RR = 1,81 (95%CI: 1,19; 2,76) dla mediany okresu obserwacji 50 m-cy;
- $\geq 80\%$ ryzykiem wystąpienia biegunki:
 - RR = 1,80 (95%CI: 1,07; 3,03) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy;
 - RR = 1,84 (95%CI: 1,10; 3,10) dla mediany okresu obserwacji 50 m-cy;
 - dla okresu obserwacji 19,3 m-ce nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania CLEOPATRA wykazała, że stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wiązało się z niższym:

- o 38% ryzykiem wystąpienia zaparcia – RR=0,62 (95% CI: 0,47; 0,82), a NNT=8 (95% CI: 6; 14);
- o 63% ryzykiem wystąpienia zaburzenia czynności skurczowej lewej komory;
 - RR = 0,37 (95%CI: 0,14; 0,99) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy;
 - dla mediany okresu obserwacji 19,3 oraz 50 m-cy różnice nie były istotne statystycznie.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: łysienie, neutropenia, nudności, zmęczenie, astenia, zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, wymioty, ból mięśni, objawy ze strony paznokci;
- ≥ 3 . stopnia: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, poważne działania niepożądane ogółem, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie, astenia, neuropatia obwodowa, granulocytopenia, duszność, nadciśnienie, zapalenie płuc, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, łysienie, nudności, wysypka, zmniejszenie apetytu, zapalenie błon śluzowych, wymioty, obrzęk obwodowy, świąd, zaparcia, suchość skóry.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej;
- do badania CLEOPATRA zostało włączonych około 60% pacjentów rasy białej, a pozostałą część w większości stanowili pacjenci rasy azjatyckiej, Ze względu na różnice w zachorowalności na raka piersi i w odsetku zgonów zaobserwowane między rasami, wyniki uzyskane w badaniu mogą nie mieć odzwierciedlenia w populacji polskiej;
- mediana wieku pacjentów włączonych do badania CLEOPATRA wynosiła 54 lata i była nieco niższa niż mediana wieku chorych na raka piersi - 60 lat.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku załączono propozycje instrumentu podziału ryzyka (RSS, ang. Risk sharing scheme), gdzie wnioskodawca

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 wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w 20 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy społecznej. Ze względu na brak kosztów po stronie świadczeniobiorcy, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) była tożsama z perspektywą NFZ. Uwzględniono następujące koszty: koszty interwencji (pertuzumab, trastuzumab, docetaksel), koszt podania leków, koszt monitorowania leczenia i diagnostyki, koszt leczenia działań niepożądanych 3-4 stopnia.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosił:

- w wariacie bez uwzględnienia RSS:
 - 595 741 PLN z perspektywy NFZ;
 - 555 013 PLN z perspektywy społecznej;
- w wariacie z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] z perspektywy NFZ;
 - [redacted] z perspektywy społecznej.

Wykorzystując powyższy ICUR wnioskodawca oszacował cenę progową wynoszącą:

- w wariacie z uwzględnieniem RSS:
 - 10 819,95 PLN z perspektywy NFZ;

- 12 864,31 PLN z perspektywy społecznej;
- w wariancie bez uwzględnienia RSS:
 - 383,50 PLN z perspektywy NFZ;
 - 1 234,54 PLN z perspektywy społecznej.

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ:

- przekroczenie progu opłacalności w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego RSS nastąpiło przy wykorzystaniu do obliczeń: :
 - oszacowania czasu trwania leczenia (TTOT – ang. *time to off-treatment*) za pomocą krzywych z modelu: Weibulla, gamma, KM+ekstrapolacji parametrycznej,
 - minimalnej użyteczności w stanie PFS,
 - horyzontu równego 15 lat;
- wnioskodawca, w ramach wyliczeń bez uwzględnienia RSS, wyliczył koszt docetakselu na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 23/04.2015), a w wariancie uwzględniającym RSS na podstawie komunikatów DGL (styczeń-luty 2015); brak jest uzasadnienia dla nie wykorzystywania ceny rzeczywistej dla docetakselu (na podstawie komunikatów DGL) w obu wariantach, co pozwoliłoby na porównanie rzeczywistych kosztów terapii;
- oszacowania z perspektywy społecznej bazują na założeniu, że pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi będą dłużej pracować o tyle, o ile stosowanie leku Perjeta przedłuży ich życie; zakładanie takiej samej produktywności pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi jak pacjentów zdrowych może odbiegać od rzeczywistości i zawyżać oszacowane oszczędności związane ze stosowaniem pertuzumabu;
- zaproponowany RSS [redacted];
- inkrementalny efekt zdrowotny oszacowany przez wnioskodawcę (0,98 QALY), jest wyższy niż efekt wskazany w innych publikacjach ekonomicznych;
- niezasadne uwzględnienie w obliczeniach wartości użyteczności stanu PFS wartości stanu progresja będące skutkiem nieprawidłowego oszacowania użyteczności przypisanych do stanu PFS w ramieniu interwencji (0,811) i komparatora (0,799); według Agencji wartość użyteczności w stanie PFS powinna być wspólna dla obu ramion i wynosić 0,82;
- przyjęte wartości masy i powierzchni ciała pacjenta są nieznacznie niższe niż przyjmowane w innych raportach dotyczących raka piersi ocenianych przez Agencję, co może wynikać z faktu, że w badaniu CLEOPATRA stosunkowo duży odsetek stanowili pacjenci rasy azjatyckiej, którzy charakteryzują się mniejszą średnią masą ciała.

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 2015 r., 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.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii, dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

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 w 4 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono następujące koszty: koszty leków (pertuzumab, trastuzumab, lapatynib, inhibitory aromatazy, substancje czynne stosowane w chemioterapii), koszty podania / przepisania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia. Wnioskodawca w swojej analizie założył, że liczebność populacji rozpoczynającej wnioskowaną terapię wyniesie w założonym horyzoncie czasowym od 143 w roku 2016 do 403 osób w roku 2019. Zgodnie z przedstawionymi założeniami lek Perjeta spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS o: 19 281 362 PLN w 1 roku, 57 619 027 PLN w 2 roku, 99 869 830 PLN w 3 roku, 147 193 604 PLN w 4 roku;
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS o: [redacted] w 1 roku; [redacted] w 2 roku, [redacted] w 3 roku, [redacted] w 4 roku.

Na niepewność oszacowań wnioskodawcy wpływają następujące czynniki:

- wnioskodawca w swoich analizach oszacował udział w rynku wnioskowanej technologii na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów; udziały pertuzumabu w rynku leków w innych krajach są rozbieżne (np. po 9 miesiącach Czechy 70%, Hiszpania – 22%); sytuacja w Polsce może odbiegać od uśrednionej wartości wskazanych przez wnioskodawcę innych krajów europejskich;
- podobnie jak w analizie ekonomicznej, wnioskodawca w ramach wariantu bez RSS nie uwzględnił rzeczywistej ceny docetakselu (na podstawie komunikatu DGL); wnioskodawca uzyskał w ten sposób większą różnicę pomiędzy wariantami z RSS vs bez RSS, co może sugerować większą redukcję wydatków niż w rzeczywistości wynika z zaproponowanego mechanizmu; [redacted]

- [REDACTED];
- oszacowana przez wnioskodawcę roczna liczebność populacji, w której można byłoby zastosować terapię z udziałem pertuzumabu wynosi ok. 650 pacjentów, natomiast dane zebrane od ekspertów klinicznych wskazują na liczbę od 300 do nawet 720 pacjentów; ze względu na znaczny jednostkowy koszt terapii, bardzo ważne jest przedstawienie oszacowań populacji jak najbliższych rzeczywistej liczbie pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zostały omówione w ramach ograniczeń do analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na:

- objęciu refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (wybór leków uzasadniono bliskim upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych - Enbrel);
- działaniach prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, w szczególności tych, których cena detaliczna za DDD jest niższa, niż preparatu będącego podstawą limitu w danej grupie limitowej.

Obliczenia wnioskodawcy wskazują, że uzyskane środki przewyższają inkrementalny wzrost wydatków płatnika przedstawiony w analizie wpływu na budżet, zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej/Polska Unia Onkologii 2014;
- National Comprehensive Cancer Network 2016;
- European School of Oncology – European Society for Medical Oncology 2014;
- American Society of Clinical Oncology 2014;
- Sociedad Española de Oncología Médica 2013.

W pięciu odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wnioskowana interwencja jest wymieniana wśród rekomendowanych interwencji (w niektórych rekomendacjach jest wskazana jako preferowana). Dodatkowo odnaleziono rekomendację Prescrire 2013 dotyczącą bezpośrednio pertuzumabu, wg której wymaga on dalszych badań (z tym, że rekomendacja powstała przed opublikowaniem końcowych wyników z badania CLEOPATRA).

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- 3 pozytywne: Haute Autorité de Santé 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss 2013, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2014;
- 2 negatywne:
 - Scottish Medicines Consortium 2014 – powołano się na brak wystarczająco dobrej analizy ekonomicznej oraz niewystarczające uzasadnienie relacji kosztów terapii do efektów zdrowotnych;
 - National Centre for Pharmacoeconomics 2013 – powalono się na brak efektywności kosztowej;

Dodatkowo na spotkaniu Pharmaceutical Benefits Advisory Committee w 2014 roku odroczone wydanie rekomendacji do czasu ustalenia opłacalności komparatora (trastuzumab + docetaksel).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Perjeta refundowany jest w 23 krajach UE i EFTA: Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. W każdym z nich finansowanie odbywa się w ramach refundacji szpitalnej (poziom refundacji 100%), a w pięciu krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka: Belgia, Finlandia, Irlandia, Słowacja, Szwecja. Perjeta jest finansowana w 4 krajach o PKB *per capita* zbliżonym do Polski: Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2248.2015.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, kod EAN: 5902768001006 stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, 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 165/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab), kod EAN 5902768001006, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab), kod EAN 5902768001006, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi.
2. Raport Nr: AOTMiT-OT-4351-51/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna.