

Rekomendacja nr 53/2016

z dnia 26 sierpnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości stwierdza, że objęcie refundacją leku Farydak na podstawie dostępnych wyników badań i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę byłoby niezasadne.

Analiza kliniczna wskazuje, że w porównaniu do schematu bortezomib+deksametazon oceniana technologia medyczna powoduje istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jednakże nie powoduje istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Brak jest badań dotyczących oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych, co jest ważne w przypadku omawianego leku, który wywołuje częste i poważne działania niepożądane, takie jak m.in. neutropenia, małopłytkowość i hipokaliemia.

Francuska agencja *Haute Autorité de Santé* w rekomendacji z 2016 roku uznała, że stosowanie leku Farydak nie wiąże się z poprawą rzeczywistej korzyści pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Niemieckie *Gemeinsame Bundesausschuss* w 2016 roku uznało, że zakres wartości dodanej panobinostatu w ocenianym wskazaniu jest niewymierny.

W porównaniu ze schematem bortezomib+deksametazon oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo - nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki porównania wskazującego na efektywność kosztową ocenianego schematu względem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem należy traktować z ostrożnością, gdyż bazują na wynikach porównania pośredniego, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika, wynoszący od 19 mln zł do 22 mln zł rocznie.

Lek jest refundowany jedynie w dwóch, na 31 wskazanych, krajach UE i EFTA, które mają wyższy od Polski poziom PKB *per capita*.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 6 kaps.; w trzech prezentacjach: 10 mg, kod EAN: 5909991231545, 15 mg, kod EAN: 5909991231590 oraz 20 mg, kod EAN: 5909991231620, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi: [redacted] dla każdego z opakowań.

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

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny.

Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka plazmocytozowego: oporny i nawrotowy, oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy wcześniej osiągnęli co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie, po czym nastąpił postęp w przebiegu ich choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na jakąkolwiek terapię. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, mediana wieku zachorowania wynosi 70 lat. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Szpiczak mnogi jest nieuleczalną chorobą, w której ok 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio, dzięki wprowadzeniu nowych leków, wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne zalecają indywidualny dobór leczenia. Spośród opcji terapeutycznych wymienia się m.in. włączenie do badania klinicznego, przeprowadzenie powtórnego autologicznego przeszczepienia

krwiotwórczych komórek macierzystych, zastosowanie chemioterapii opartej na bortezomibie, lenalidomidzie, talidomidzie lub o nowe leki.

Obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- lenalidomid w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, pleriksaforum i bortezomib;
- w ramach katalogu świadczeń dodatkowych dostępne są substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski, dzięki czemu dostępna jest procedura podania talidomidu.

Wszystkie powyższe substancje są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują, że w ostatnich latach w rozpoznaniu C 90.0 największy udział w wartości zrefundowanych jednostek rozliczeniowych miał: lenalidomid oraz bortezomib.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazują różne schematy leczenia, z których najczęściej wskazywano lenalidomid z deksametazonem (LEN+DEX), bortezomib z deksametazonem (BOR+DEX) oraz bortezomib z deksametazonem i talidomidem (BOR+DEX+TAL). W analizie jako terapię alternatywną oprócz ww. schematów przyjęto dodatkowo schemat podawania bendamustyny z prednizonem (BEN+PRED).

Opis wnioskowanego świadczenia

Farydak jest inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC), *In vitro* panobinostat powodował kumulację acetylowanych histonów i innych białek, co prowadziło do zatrzymania cyklu komórkowego i (lub) apoptozy niektórych zmienionych komórek. W przeszczepach międzygatunkowych pobranych od myszy leczonych panobinostatem obserwowano zwiększone stężenia acetylowanych histonów. Panobinostat wykazuje większe działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych.

Zarejestrowane wskazanie leku Farydak dotyczy leczenia w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BOR+DEX) dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym. Szczegółowe zapisy programu doprecyzowują populację kwalifikującą się do ocenianej terapii.

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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT):

- PANORAMA1 – wieloośrodkowe RCT III fazy, porównujące panobinostat z placebo (PLC), tzn. PAN+BOR+DEX (N=387) vs PLC+BOR+DEX (N=381), okres obserwacji wynosił do 48 tyg., wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 5/5 pkt. w skali Jadada;

Ponadto przedstawiono wyniki opracowania wtórnego (wewnętrzny dokument wnioskodawcy), w ramach którego przeprowadzono porównanie pośrednie PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX (*Krishna 2015*, *Krishna 2015a*).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również jednoramienne badanie PANORAMA2 oraz opis przypadku *Ocio 2015*, ale w niniejszej rekomendacji ograniczono się do przedstawienia wyników charakteryzującego się największą wiarygodnością badania PANORAMA1 oraz wyników porównania pośredniego z LEN+DEX. Nie odnaleziono publikacji pozwalających na przeprowadzenie porównania PAN+BOR+DEX z TAL+BOR+DEX oraz BEN+PRED.

Skuteczność

Przedstawione poniżej wyniki dotyczą subpopulacji pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach ocenianego programu lekowego, tzn. pacjentów którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Należy podkreślić, że pacjenci tacy stanowili jedynie 19% pacjentów zrandomizowanych do badania PANORAMA1.

PAN+BOR+DEX vs PLC+BOR+DEX

Stosowanie panobinostatu w schemacie z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z placebo w schemacie z BOR i DEX przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji o 7,8 miesiąca (mediana 12,5 m-ca vs 4,7 m-ca). W grupie PAN+BOR+DEX zaobserwowano obniżenie o 53% ryzyko wystąpienia progresji choroby:

- hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) (95% przedział ufności, ang. *confidence interval*, CI) = 0,47 (0,31; 0,72).

Istotnie statystycznie mniej pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX (26%) w porównaniu z pacjentami z grupy PLC+BOR+DEX (59,5%) wycofało się z badania z powodu progresji choroby:

- ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) (95% CI) = 0,44 (0,28; 0,66), co wskazuje na ok. 2,3-krotnie (1/0,44) mniejsze prawdopodobieństwo wycofania z badania z powodu progresji choroby; NNT (ang. *number needed to treat* – liczba pacjentów, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego pozytywnego punktu końcowego) (95% CI) = 3 (3; 6)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

W niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do wystąpienia progresji/nawrotu/zgonu, czasu trwania leczenia oraz czasu wolnego od leczenia, gdyż nie wskazano, czy osiągnęły one poziom istotności statystycznej.

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanej populacji chorych.

PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX – porównanie pośrednie

Dla subpopulacji pacjentów zgodnych w wnioskowaną populacją nie wykazano istotnych statystycznie

różnic między interwencjami w zakresie żadnego z ocenianych punktów końcowych, tzn. OS oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS).

Bezpieczeństwo

Istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX (28,8%) w porównaniu z pacjentami z grupy PLC+BOR+DEX (12,2%) wycofało się z badania z powodu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE):

- RR (95% CI) = 2,37 (1,19; 4,80), co wskazuje na ok. 2,4-krotnie większe prawdopodobieństwo wycofania z badania z powodu wystąpienia AE; NNH (ang. *number needed to harm* – liczba pacjentów, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego negatywnego punktu końcowego) (95% CI) = 7 (4; 28);

Stosowanie PAN+BOR+DEX względem PLC+BOR+DEX CHEM istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- o 14% zwiększyło ryzyko wystąpienia AE stopnia 3-4: RD (95% CI) = 0,14 (0,05; 0,22), RR (95% CI) = 1,16 (1,05; 1,28);
- o 18% zwiększyło ryzyko wystąpienia AE prowadzących do zmiany dawki: RD (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,30), RR (95% CI) = 1,24 (1,06; 1,44)
- leukopenii ogółem: RR (95% CI) = 1,52 (1,22; 1,95), co wskazuje na 1,52-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 4 (3; 8);
- neutropenii ogółem: RR (95% CI) = 1,84 (1,43; 2,47), co wskazuje na 1,84-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 3 (2; 5);
- neutropenii 3-4 stopnia: RR (95% CI) = 2,45 (1,39; 4,43), co wskazuje na 2,45-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 5 (3; 11);
- trombocytopenii 3-4 stopnia: RR (95% CI) = 1,55 (1,16; 2,13), co wskazuje na 1,55-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 5 (3; 13);
- biegunki ogółem: RR (95% CI) = 1,64 (1,26; 2,20), co wskazuje na 1,64-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 4 (3; 8);
- biegunki 3-4 stopnia: RR (95% CI) = 2,21 (1,20; 4,18), co wskazuje na 2,21-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 6 (4; 23);
- nudności ogółem: RR (95% CI) = 1,71 (1,02; 2,90), co wskazuje na 1,71-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 7 (4; 150);
- nudności 3-4 stopnia: RR (95% CI) = 8,11 (1,37; 49,40), co wskazuje na 8,11-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 11 (6; 44);
- wymiotów ogółem: RR (95% CI) = 2,61 (1,20; 5,80), co wskazuje na 2,61-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 7 (4; 32);
- hipokaliemii 3-4 stopnia: RR (95% CI) = 3,04 (1,22; 7,75), co wskazuje na 3,04-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 8 (4; 35);
- infekcji dróg oddechowych 3-4 stopnia: RR (95% CI) = 7,82 (1,08; 56,68), co wskazuje na 7,82-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 19 (8; 413);
- bólu brzucha ogółem: RR (95% CI) = 2,15 (1,02; 4,63), co wskazuje na 2,15-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia AE po stronie PAN+BOR+DEX; NNH (95% CI) = 8 (4; 308).

Nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa schematu PAN+BOR+DEX w pośrednim

porównaniu z LEN+DEX.

Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Farydak, do bardzo często ($\geq 1/10$) raportowanych w czasie trwania badań klinicznych nad lekiem zdarzeń niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, pancytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, limfopenia, zmniejszony apetyt, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokaliemia, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, niedociśnienie, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie, zmniejszenie masy ciała.

Ograniczenia analizy

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

- brak jest dostępnych danych dotyczących jakości życia w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Jest to tym bardziej istotne, że stosowanie panobinostatu związane jest z występowaniem wielu działań niepożądanych oraz faktu, że nie zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego, a jedynie przeżycia bez progresji choroby. Z uwagi na fakt, że skuteczność leku wyraża się jedynie poprzez opóźnienie progresji, potrzebna byłaby informacja, czy ma to realny wpływ na stan pacjenta. Ponadto, wyniki dotyczące jakości życia pomogłyby ustalić, czy opóźnienie progresji jest dla pacjenta korzyścią niwelującą negatywny efekt związany z toksycznością leku;
- porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z lenalidomidem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów zostało przeprowadzone tylko w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego. Nie przeprowadzono porównania pośredniego z LEN+DEX w zakresie innych punktów końcowych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa;
- nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w porównaniu do wybranych jako komparatory schematów BOR+DEX+TAL oraz BEN+PRED.

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

- mniej niż 20% pacjentów włączonych do badania PANORAMA1 miało charakterystykę zgodną z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego;
- w ramach drugorzędowego porównania pośredniego z LEN+DEX wyodrębniono subpopulację nieidentyczną z populacją wnioskowaną, tzn. pacjentów z nawrotowym/lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia, które niekoniecznie zawierały BOR lub/i lek immunomodulujący;
- wyniki porównania pośredniego z LEN+DEX opisano na podstawie opracowania wtórnego, który jest wewnętrznym, nieopublikowanym dokumentem wnioskodawcy, co obniża jego wiarygodność;
- na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję obliczono, że średnia wieku pacjentów leczonych na szpiczaka w Polsce wynosi 67 lat. Mediana wieku subpopulacji pacjentów w badaniu PANORAMA1 odpowiadających zapisom była niższa i wynosiła 61 lat. Wyniki badania, które dotyczyły pacjentów młodszych mogą być zawyżone w stosunku do populacji, która uczestniczyłaby w proponowanym programie lekowym.

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 2016 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 stosowania schematu PAN+BOR+DEX względem schematu BOR+DEX oraz LEN+DEX dokonano wykorzystując analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA), którą przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ, która dla ocenianej technologii jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent). Uwzględniono koszt leków z analizowanych schematów chemioterapii, koszt świadczeń diagnostycznych, koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni i pobytów w szpitalu związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności, koszt leczenia działań niepożądanych oraz dodatkowy koszt opieki nad pacjentami. Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wyniki analizy wskazują, że dla porównania z BOR+DEX wartość ICUR wynosi 526 328 zł/QALY, a przy uwzględnieniu RSS: [REDACTED]. Obie wartości wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii. Dla porównania z LEN+DEX obliczono ICUR w wysokości 329 979 zł/QALY, a przy uwzględnieniu RSS: [REDACTED], co wskazuje na efektywność kosztową panobinostatatu przy proponowanym RSS.

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku porównania z BOR+DEX żaden ze scenariuszy nie skutkował zmianą wniosków niezależnie od uwzględnienia RSS. W przypadku porównania do LEN+DEX oceniana technologia stawała się opłacalna bez uwzględnienia RSS m.in. w wariantach pomijających względną intensywność dawki czy koszty kolejnej linii chemioterapii oraz przy wykorzystaniu alternatywnych krzywych dopasowania PFS i OS. Oceniana terapia stawała się natomiast nieopłacalna pomimo zastosowanego RSS m.in. w przypadku uwzględnienia cen z DGL (Departamentu Gospodarki Lekami) NFZ oraz alternatywnych oszacowań OS.

W przypadku porównania PAN+BOR+DEX vs BOR+DEX wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, jest równy wysokości progu efektywności kosztowej (125 955 zł/QALY) wynosi 3 339,32 zł bez RSS [redacted] z RSS. Oszacowana wartość jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Z uwagi na ograniczoną wiarygodność dowodów naukowych, na których opierała się analiza CUA dla porównania z LEN+DEX, w niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawienia wartości ceny progowej dla tego porównania.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- analiza użyteczności kosztów dla porównania z LEN+DEX bazuje na porównaniu pośrednim, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych, ale wyniki CUA wskazują na dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,082 QALY; Należy zdawać sobie sprawę, że ograniczenia wiarygodności wyników analizy klinicznej dla tego porównania przekładają się na niską wiarygodność wyników analizy ekonomicznej.
- brak jest możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej interwencji z TAL+BOR+DEX i BEN+PRE, wynikający z braku odnalezienia danych klinicznych;
- ze względu na brak danych dotyczących względnej intensywności dawki, kosztów leczenia działań niepożądanych, schematów kolejnej linii i wag użyteczności dla schematu LEN+DEX przyjęto takie same wartości jak dla schematu BOR+DEX.

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

- zestaw użyteczności został określony na podstawie szerszej niż wnioskowana populacji;
- niewielka liczba pacjentów z wnioskowanej populacji wpływa na stosunkowo wysoką zmienność modeli parametrycznych dla OS czy PFS;
- możliwe przeszacowanie cen komparatorów wynikające z nieuwzględnienia zawartych prawdopodobnie RSS, które obniżają rzeczywiste koszty ich stosowania;
- zgodnie z danymi NFZ średnia powierzchnia ciała jest niższa niż w przypadku założeń wnioskodawcy, co może wpływać na zawyżenie kosztów bortezomibu, którego dawkowanie oparte jest na powierzchni 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. 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 związku z odnalezieniem RCT wykazującego wyższość schematu PAN+BOR+DEX w porównaniu do schematu BOR+DEX, który jest technologią aktualnie refundowaną we wnioskowanym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet refundacji leku Farydak wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Populację, w której stosowana będzie wnioskowana technologia docelową oszacowano na [redacted]. Roczne koszty poszczególnych terapii zaczerpnięto z modelu ekonomicznego.

Skorygowane przez Agencję wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków NFZ o tj. 18,8 mln zł, w I roku, 20,4 mln zł w II roku i 22,2 mln zł w III roku, a przy uwzględnieniu RSS [redacted]. Analiza scenariuszy skrajnych, w której testowano skrajne oszacowania populacji wskazała szerokie zakresy wyników, wynoszące w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego: 6,4-30,0 mln zł w I roku, 6,8-32,8 mln zł w II roku oraz 7,2-36,5 mln zł w III roku, a w wariancie z RSS: [redacted].

Ograniczenia analizy

Dane wejściowe dotyczące kosztów określono na podstawie wyników modelu ekonomicznego co oznacza, że ograniczenia modelu ekonomicznego mają zastosowanie również w analizie wpływu na budżet.

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ następujące ograniczenia:

- przy oszacowaniu populacji docelowej przyjęto kilka założeń (takich jak np. stały przyrost pacjentów ze szpiczakiem, mimo że zachorowalność na niego wzrasta od początku lat 90.), które mogły wpłynąć na zniżenie jej liczebności, a tym samym na zniżenie wyniku analizy. Jakość wykorzystanych danych może mieć również wpływ na oszacowania liczebności populacji;
- nie uwzględniono możliwości kontynuacji leczenia schematem LEN+DEX w kolejnych latach.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ brak informacji dotyczącej RSS dla komparatorów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że zaproponowany RSS nie jest wystarczający do uzyskania poziomu efektywności kosztowej względem terapii BOR+DEX. Nie zapobiega również najważniejszym ryzykom związanym ze stosowaniem panobinostatu, takim jak: nadmierne obciążenie budżetu płatnika oraz niepewność oczekiwanego efektu zdrowotnego, wynikająca z braku danych wskazujących na wpływ panobinostatu na twarde punkty końcowe.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do zapisów ocenianego programu lekowego warto byłoby dodać:

- w części dotyczącej badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu:
 - RTG klatki piersiowej w ramach badań przy kwalifikacji, aby wykluczyć ostrą rozlaną naciekową chorobę płuc i osierdzia, która stanowi kryterium niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo;
 - oznaczanie stężenia hormonów (np. wolnej T4 i TSH), aby umożliwić monitorowanie czynności tarczycy i przysadki. Jak wskazano w ChPL w badaniu D2308 u pacjentów otrzymujących PAN+BOR+DEX zgłaszano łagodną niedoczynność tarczycy, dlatego należy nadzorować pacjenta w tym kierunku;
 - wartość stężenia białka monoklonalnego, jaką należy osiągnąć, w ramach badań przy kwalifikacji;
 - dwukrotne wykonywanie pomiaru białka monoklonalnego - zgodnie z PGSz 2015 takie postępowanie jest zalecane, aby stwierdzić nawrót choroby;
 - oznaczanie stężenia elektrolitów we krwi (zwłaszcza potasu, magnezu i fosforu), szczególnie u pacjentów z ciężkim działaniem niepożądanym dotyczącym układu pokarmowego, które według ChPL należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i okresowo kontrolować;
 - monitorowanie w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń zgodnie z ChPL;
- w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:
 - definicję schyłkowej choroby nerek (tj. wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <15 ml/min/1,73 m²);
 - czynne zakażenia (raportowano ciężkie przypadki, które były przyczyną zgonu, np. zapalenie płuc prowadzące do posocznicy lub niewydolności oddechowej czy wielonarządowej) wg ChPL;
 - ciężkie zaburzenia czynności wątroby (brak doświadczenia i danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji) na podstawie ChPL.
- w części dotyczącej kryteriów zakończenia udziału w programie:
 - definicję progresji choroby.

Warte rozważenia byłoby dodanie w badaniach diagnostycznych pomiaru stężenia wolnych łańcuchów lekkich (ang. *Free Light Chains*; FLC) w surowicy przy użyciu metody nefelometrycznej opartej na poliklonalnych przeciwciałach, co jest zalecanym badaniem wg PGSz 2015, zarówno w diagnostyce wstępnej, jak i podczas oceny skuteczności leczenia przeciwszpiczakowego. Metoda ta jest znacznie bardziej czuła w porównaniu z immunofiksacją, przez co weryfikuje większość przypadków szpiczaka niewydzielającego i umożliwia dokładną ocenę remisji choroby.

Ponadto, warto byłoby ujednoclić określaną ciężkość działań niepożądanych, gdyż w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo stosuje się cyfry arabskie, a w kryteriach zakończenia udziału w programie – rzymskie.

W ramach propozycji kryteriów zakończenia leczenia w programie innych niż progresja choroby, warto byłoby rozważyć poniższe:

- nawrót choroby, z jednoczesnym podaniem jego definicji;
- wartość QTcF (odstęp QT) kiedykolwiek >500 msec;
- rozpoznanie zakażenia lub ciężkiej, uporczywej neutropenii, pomimo modyfikacji dawkowania i włączenia G-CSF (ang. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) i/lub ciężkich zakażeń wtórnych.

W nawiązaniu do propozycji wykreślenia z kryteriów kwalifikacji do programu sformułowania dotyczącego braku oporności na leczenie BOR w ostatniej linii leczenia, należy pamiętać, że badanie rejestracyjne PANORAMA1 dotyczyło pacjentów z opornością na BOR, brak jest więc wysokiej jakości dowodów na skuteczność ocenianej terapii w tej grupie pacjentów. Istnieją przesłanki wskazujące na możliwą skuteczność ocenianej terapii u pacjentów opornych na leczenie bortezomibem, wynikające

z badania PANORAMA2 i *Catley 2006*, ale bazowanie na nich przy decyzji o rozszerzeniu populacji kwalifikowanej do wnioskowanego programu lekowego jest dyskusyjne.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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

Zaproponowane w ramach analizy racjonalizacyjnej rozwiązanie polega na objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczzonego na refundację cen leków oryginalnych. Do analizy wybrano te leki, dla których kończył się okres ochrony patentowej, tj.: etanercept (produkt oryginalny Enabrel), paliwizumab (produkt oryginalny Synagis), cynakalcet (produkt oryginalny Mimpara), pemetreksed (produkt oryginalny Alimta). Oszacowano, że spowoduje to uzyskanie oszczędności w wysokości 105,8 mln zł w 3-letnim horyzoncie czasowym, co przewyższa inkrementalne wydatki oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 14 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim:

- *Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2015, Polska)*
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013, Polska)*
- *Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT 2013, Polska)*
- *International Myeloma Working Group (IMWG 2016, Świat)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO 2013, Europa)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016, Wielka Brytania)*
- *British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum (BCSH UKMF 2014, Wielka Brytania)*
- *Grupa Ekspertów (GE 2015, Szwajcaria)*
- *Society of Hematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (SIE, SIES, GITMO 2012 Włochy)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016, USA)*
- *Alberta Health Services (AHS 2015, Kanada)*
- *Cancer Care Ontario (CCO 2013, 2012, Kanada)*
- *Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2015, Australia)*

Większość wytycznych zaleca indywidualny dobór leczenia w zależności od wielu czynników, m.in. stanu pacjenta czy wcześniej zastosowanych terapii. Przede wszystkim zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, przeprowadzenie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zastosowanie chemioterapii opartej na bortezomibie, lenalidomidzie, talidomidzie lub o nowe leki, takie jak np. pomalidomid, karfilzomib. Jedynie dwie wytyczne zalecają zastosowanie panobinostatenu z bortezomibem i deksametazonem – amerykańska (NCCN 2016) jako jednego ze schematów preferowanych u pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim oraz

międzynarodowa (IWMG 2016) do rozważenia u pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym i opornym na lenalidomid i bortezomib lub podobne skojarzenia. W polskich, europejskich, szwajcarskich i australijskich wytycznych poinformowano tylko, że trwają badania nad nowymi lekami, w tym inhibitorami deacetylazy histonów (m.in. panobinostatem). Należy podkreślić, że panobinostat jest lekiem nowym (data rejestracji w Unii Europejskiej to sierpień 2015 r.), co wyjaśnia brak zalecenia do jego stosowania w wytycznych z lat poprzednich.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii medycznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2016, Wielka Brytania)
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2016, Szkocja)
- *Haute Autorité de Santé* (HAS 2016, Francja)
- *Gemeinsame Bundesausschuss, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (G-BA 2016, IQWiG 2015, Niemcy)

Wszystkie powyższe rekomendacje odnoszą się pozytywnie do finansowania panobinostatu ze środków publicznych, z czego NICE 2016 oraz SMC 2016 warunkują pozytywną rekomendację zastosowaniem RSS obniżającego koszt terapii. Jako powód pozytywnych opinii wskazywana była najczęściej skuteczność leku oraz status leku sierocego. Warto zauważyć, że HAS 2016 określiło rzeczywistą korzyść jako umiarkowaną oraz uznało, że z uwagi na wysoką toksyczność oraz brak dostępności do przekonujących danych dotyczących skuteczności panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, stosowanie panobinostatu nie wiąże się z poprawą rzeczywistej korzyści. G-BA 2016 uznało, że zakres wartości dodanej jest niewymierny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Farydak jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (Niemcy i Norwegia) na 31 wskazanych. Nie jest finansowany w żadnym z krajów o poziomie PKB *per capita* zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.06.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.161.2016.3.ISU IK 510330), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231545, Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231590, Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231620 we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”, 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 90/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231545, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 91/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231590, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231545, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231590, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.
4. Raport nr OT.4351.24.2016, Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”, Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 11.08.2016 r.