



Rekomendacja nr 54/2018

z dnia 8 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 5909991256388 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”, we wnioskowanym brzmieniu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji (definiowanej przez omawiany program lekowy) za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do całej populacji wnioskowanej oraz potwierdzających skuteczność karfilzomibu (dodanego do lenalidomidu i deksametazonu) jako terapii poprzedzającej przeszczep komórek macierzystych.

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dowody naukowe, opinię ekspertów klinicznych w tym też Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, dostrzega możliwe korzyści z wprowadzenia terapii karfilzomibem skojarzonej z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Dlatego też wartym jest rozważnie możliwości refundacji terapii trójlekowej w populacji dla której dowody naukowe wskazują na największą korzyść z leczenia.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne porównujące terapię trójlekową (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) z dwulekową (lenalidomid + deksametazon). Jednakże niektóre kryteria wykluczenia z badania są kryteriami włączenia do programu lekowego, co oznacza częściową sprzeczność analizowanych populacji (np. do badania ASPIRE nie kwalifikowali się pacjenci wcześniej leczeni LEN+DEX jeśli była to ostatnio stosowana linia leczenia i w trakcie jest stosowania wystąpiła progresja, a do programu kwalifikują się chorzy, u których stwierdzono progresję, po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia LEN i DEX, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia). Z badania ASPIRE wykluczano chorych wcześniej leczonych bortezomibem jeśli w trakcie leczenia wystąpiła progresja, a do programu kwalifikują się chorzy, którzy nie uzyskali remisji



częściowej po 4 cyklach bortezomibu, więc populacje przynajmniej częściowo się wykluczają. Mając na uwadze powyższe równice wnioskodawca wyodrębnił dwie podgrupy, które określił jako najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej, zdefiniowanej przez zapisy ocenianego programu lekowego. Wyodrębnianie podgrup po przeprowadzonej randomizacji mogło zaburzyć dobór losowy i doprowadzić do nierównego rozkładu.

Istotnym jest, że wnioskodawca posłużył się nieopublikowanymi danymi (wskazując je jako tajemnicę przedsiębiorstwa), co ogranicza ich wiarygodność poprzez brak możliwości ich weryfikacji.

Przedstawiona analiza ekonomiczna uwzględniająca proponowany instrument dzielenia ryzyka wskazuje na opłacalność wnioskowanej interwencji względem terapii dwulekowej. Jednakże należy pamiętać o tym, że została ona oparta na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia. Dodatkowo do modelowania efektów zdrowotnych wykorzystano niepublikowane dane wewnętrzne od wnioskodawcy (*data on file*) z badania ASPIRE. Wybrane dane dotyczą subpopulacji wskazanej w analizie klinicznej chorych w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN, podzielonej na dwie kolejne, modelowane odrębnie, podgrupy. Wykorzystywanie danych dotyczących podgrupy z podgrupy chorych obniża ich wiarygodność. Są to też dane sztucznie ucięte (zaczepnięto dane pacjentów z niepełnego okresu obserwacji). W ramach modelu ekonomicznego efekty przeszczepienia w grupie chorych, którzy są mu podawani wykorzystano niesystematycznie wyszukaną publikację Veltri 2017. Dane z wybranej publikacji dotyczą populacji innej niż większość chorych w badaniu ASPIRE, ponieważ u ponad 50% pacjentów w badaniu ASPIRE przeszczepienie było już wykonane przed włączeniem do badania. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania Veltri 2017 dotyczące tylko pacjentów „non-double refractory”, czyli opornych na bortezomib albo lek immunomodulujący. Nie brano pod uwagę wyników dla chorych z opornością na bortezomib i lek immunomodulujący, mimo że tacy pacjenci mogą również kwalifikować się do programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 5909991256388 – wnioskowana cena zbytu netto ██████████.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (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 (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: 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 osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej 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 mnogi 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, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego 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 pozostaje 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. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji.

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, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Alternatywna technologia medyczna

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” lenalidomid;
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa 2B, melfalan, winkrystyna, a także bendamustyna (w drugiej i następnym liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib.

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 26/2018/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 8,0340.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest refundowany w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z następujących warunków:

- stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2. stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3. stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
- u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Populacja wnioskowana to również pacjenci z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, natomiast warunki szczegółowe, które muszą być spełnione łącznie, są następujące:



Subpopulacja wnioskowana, wcześniej leczona bortezomibem i populacja, w której jest refundowany wybrany komparator (LEN+DEX) są więc zbieżne, ale występują też pewne różnice:

- skojarzenie LEN + DEX może być stosowane w III i kolejnych liniach leczenia, a w II w wyszczególnionych przypadkach związanych z wystąpieniem polineuropatii obwodowej, podczas gdy interwencja wnioskowana, tj. KAR+LEN+DEX dedykowana jest pacjentom w II, III lub IV linii leczenia, przy czym w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia musiał być zastosowany bortezomib (i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid));
- co do subpopulacji pacjentów wcześniej leczonej bortezomibem, w przypadku interwencji ocenianej wymagany jest brak remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib, a także wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia KAR+LEN+DEX muszą kwalifikować się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, zaś w przypadku komparatora trzecie z możliwych kryteriów kwalifikacji jest następujące: „u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib”.

Porównywanie zestawianych populacji utrudnia fakt, że w przypadku LEN+DEX wymagane jest spełnienie jednego z warunków kwalifikacji, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX mają być spełnione łącznie. Z powyższego zestawienia widać jednak, że populacja wnioskowana i populacja, w której jest refundowany dobrany komparator są częściowo zbieżne, ale występują też różnice. W szczególności wnioskodawca jako główną populację analizy, w której oceniana interwencja będzie stosowana w praktyce klinicznej, wskazał populację po niepowodzeniu leczenia bortezomibem w I linii. Komparator zaś w takiej populacji, tj. w pierwszym rzucie leczonej bortezomibem (nie sprecyzowano czy skutecznie czy nieskutecznie), jest refundowany jeśli u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych. Jest to wymóg niezgodny z zasadami stosowania interwencji ocenianej, gdyż chorzy ją stosujący muszą kwalifikować się do przeszczepienia.

Natomiast w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, KAR+LEN+DEX miałby być porównany z innymi niż LEN+DEX refundowanymi w Polsce opcjami terapeutycznymi w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazanymi przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.

Pierwotnie (przez wezwaniem do uzupełnienia wymagań minimalnych) wnioskodawca w tej subpopulacji jako komparator również dobrał LEN + DEX. Sprowadzało się to do założenia, że u chorych,

u których wystąpiła progresja choroby na LEN + DEX w dalszym ciągu będzie stosowane nieskuteczne leczenie, co jest niezasadne. W uzupełnionych analizach wnioskodawca dla przedmiotowej subpopulacji wskazał wymienione wyżej komparatory, ale porównawczej analizy z nimi jednak nie wykonał. Wnioskodawca taki stan rzeczy argumentuje następująco: „wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib. Populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie więc chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX, jeszcze przed zrefundowaniem schematu KAR+LEN+DEX.” Należy jednak zauważyć, że LEN+DEX jest refundowany – jeśli w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib – u chorych, u których nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych, a chorzy kwalifikujący się do leczenia KAR+LEN+DEX mają kwalifikować się do przeszczepienia.

Ogólnie, wydaje się, że dobór komparatora przez wnioskodawcę jest podyktowany dostępnością badania klinicznego ASPIRE, które porównuje KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX. Taki dobór komparatora jest logiczny biorąc pod uwagę, że karfilzomib jest terapią dodaną do LEN+DEX, sytuację komplikują jednak specyficzne kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego dla LEN+DEX jak i programu wnioskowanego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcją na proteazy inne niż proteasomalne.

Kyprolis w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Wersje ChPL do dnia 29.06.2016 r. nie zawierały skojarzenia tylko z deksametazonem (bez lenalidomidu).

[redacted] karfilzomib miałby być stosowany w terapii skojarzonej z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4)

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa badanie kliniczne:

- 1 randomizowane badanie kliniczne ASPIRE – dotyczące stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (vs LEN+DEX) u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 uprzednich terapiach. Liczebność populacji wynosiła po 396 chorych w grupie badanej oraz kontrolnej. Mediana okresu obserwacji wynosiła ok. 30-32 miesięcy (mediana okresu obserwacji różniła się w zależności od grupy oraz ocenianego punktu końcowego). Czas trwania głównej fazy badania wynosił 3 lata i 11 miesięcy (47 miesięcy). Ryzyko błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook zostało w większości ocenione jako niskie, jedynie w przypadku zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko zostało ocenione jako wysokie (ze względu na brak zaślepienia);
- 1 eksperymentalne otwarte badanie jednoramienne Wang 2013 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu KAR+LEN+DEX u chorych ze szpiczakiem mnogim, stosujących uprzednio od 1 do 3 schematów leczenia. Włączono 52 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła ok. 24,4 (95% CI: 10,6; 37,3) mies. (od czasu zakończenia włączania chorych do badania – luty 2010 r. do daty odcięcia danych – 8 maja 2013 r.).

Należy podkreślić, że niektóre kryteria wykluczenia z badania są kryteriami włączenia do programu lekowego, co oznacza częściową sprzeczność analizowanych populacji (np. do badania ASPIRE nie kwalifikowali się pacjenci wcześniej leczeni LEN+DEX jeśli była to ostatnio stosowana linia leczenia i w trakcie jest stosowania wystąpiła progresja, a do programu kwalifikują się chorzy, u których stwierdzono progresję, po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia LEN i DEX, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia). Z badania ASPIRE wykluczano chorych wcześniej leczonych bortezomibem jeśli w trakcie leczenia wystąpiła progresja, a do programu kwalifikują się chorzy, którzy nie uzyskali remisji częściowej po 4 cyklach bortezomibu, więc populacje przynajmniej częściowo się wykluczają.

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji ogólnej z badania ASPIRE (jako najlepsze dostępne dowody), a w ramach uzupełnienia analizy uwzględnił dodatkowe, niepublikowane dane do badania ASPIRE dla podgrup chorych, które określił jako najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej, zdefiniowanej przez zapisy ocenianego programu lekowego („Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)“):

- podgrupa A – chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN (N= [redacted] chorych);

- podgrupa B – chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowany lek immunomodulujący, inny niż LEN (N= [redacted] chorych).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne.

W celu oceny jakości życia posłużono się następującymi kwestionariuszami

- EORTC QLQ-C30 – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC QLQ-C30, ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire) zawiera 30 pytań i składa się z pięciu skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, społeczne, poznawcze), trzech skal objawowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL, ang. Global Health Status and Quality of Life scale). Pozostałe pojedyncze pytania oceniają inne najczęściej zgłaszane objawy przez chorych na raka (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), a także wpływ choroby i leczenia na sytuację finansową (dwa ostatnie pytania dotyczą oceny ogólnego stanu zdrowia). Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w postaci kilkupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100;
- dodatkowe podskale kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20 – ocena odpowiedzi podskali EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20 (kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego, ang. EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma; kwestionariusz pomocniczy dla QLQ-C30, obejmujący 4 skale związane z obrazem ciała, przyszłych perspektyw, działaniami niepożądanymi, objawami choroby; wszystkie wyniki są następnie liniowo przekształcone do skali od 0 do 100) dla kategorii: QLQ-C30 takich jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych oraz QLQ-MY20: działania niepożądane, skala objawów choroby.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania ASPIRE stosowanie KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX wiązało się ze statystycznie istotnie (jeśli nie zaznaczono inaczej podano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- niższym ryzykiem zgonu w badanym okresie obserwacji:
 - Populacja ogólna – ryzyko niższe o 21% – HR=0,79 (95% CI: 0,67; 0,95), a mediany przeżycia wynosiły 48,3 msc vs 40,4 msc;
 - Podgrupa A – ryzyko niższe o [redacted]
 - Podgrupa B – ryzyko niższe o [redacted]
- dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS – ang. *progression free survival*);
 - Populacja ogólna – 26,3 msc vs 17,6 msc, ryzyko niższe o 31% – HR=0,69 (95% CI: 0,57; 0,83);
 - Podgrupa A – ryzyko niższe [redacted]
 - Podgrupa B – ryzyko niższe [redacted]

- wyższą szansą uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR, ang. *stringent complete response*):
 - populacja ogólna – prawie czterokrotnie wyższa – OR=3,67 (95% CI: 2,09; 6,44);
 - podgrupa A – prawie trzykrotnie wyższa – [redacted]
- ponad czterokrotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *complete response*) w populacji ogólnej – OR=4,04 (95% CI: 2,40; 6,78);
- wyższą szansą uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, ang. *very good partial response*):
 - populacja ogólna: wyższa o 37% - OR=1,37 (95% CI: 1,02; 1,84);
 - podgrupa A – wyższa o 87% - [redacted]
- wyższą szansą uzyskania co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *very good partial response or better*):
 - populacja ogółem – ponad trzykrotnie wyższą – OR=3,43 (95% CI: 2,56; 4,61);
 - podgrupa A – prawie czterokrotnie wyższą – [redacted]
 - podgrupa B – prawie trzykrotnie wyższą – [redacted]
- niższą o 42% szansą uzyskania odpowiedzi częściowej (PR, ang. *partial response*) – OR=0,58 (95% CI: 0,41; 0,82).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- sCR – dla podgrupy B;
- CR – dla podgrupy A i B;
- VGPR – dla podgrupy B;
- PR – dla podgrupy A i B.

Jakość życia u pacjentów mierzono po 3, 6, 12 i 18 cyklu leczenia. Natomiast zgodnie z zapisem proponowanego programu czas leczenia [redacted]. Zgodnie z wynikami badania stosowanie KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (populacja ogólna) nie przynosi różnic istotnych statystycznie dla:

- poprawy ≥ 5 pkt: po 3 i 6 cyklu leczenia;
- poprawy ≥ 10 pkt: po 3 i 6 cyklu leczenia.

Wykazano natomiast różnice istotne statystycznie w zakresie:

- poprawa ≥ 5 pkt:
 - po 12 cyklu leczenia – szansa wyższa o 62% – OR= 1,62 (95% CI: 1,15; 2,29);
 - po 18 cyklu leczenia – ponad dwukrotnie wyższa szansa – OR=2,16 (95% CI: 1,49; 3,14);
- poprawa ≥ 10 pkt:
 - po 12 cyklu leczenia – szansa wyższa o 76% – OR= 1,76 (95% CI: 1,20; 2,60);
 - po 18 cyklu leczenia – szansa wyższa o 81% – OR=1,81 (95% CI: 1,20; 2,73).

Natomiast w przypadku oceny jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30/QLQ-MY20 stosowanie KAR+LEN+DEX w porównaniu z LEN+DEX wiązało się z istotnie statystycznie wyższą oceną:

- po 3 cyklu – o 3,2 pkt – MD=3,20 (95% CI: 0,52; 5,89);
- po 6 cyklu – o 3,34 pkt – MD=3,34 (95% CI: 0,51; 6,17);
- po 12 cyklu – o 5,56 pkt – MD=5,56 (95% CI: 2,42; 8,71);
- po 18 cykl – o 4,81 pkt – MD=4,81 (95% CI: 1,29; 8,33);
- ogółem – o 4,23 pkt – MD=4,23 (95% CI: 2,09; 6,37).

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że za poprawę istotną klinicznie (MCID, ang. *minimal clinically important difference*) uznaje się różnicę wynoszącą co najmniej 5 punktów. Jedynie w 12. cyklu różnica między grupami była istotna klinicznie.

Zgodnie z wynikami badania Wang 2013 mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (określona w analizie pierwotnej) wynosiła około 15 miesięcy. W analizie post-hoc mediana PFS u chorych opornych na BOR również wynosiła około 15 miesięcy. Z kolei mediana PFS u chorych opornych na LEN wynosiła około 8 miesięcy. U chorych nieleczonych uprzednio LEN mediana PFS nie została osiągnięta.

U 2% chorych zaobserwowano odpowiedź całkowitą na leczenie, a rygorystyczna odpowiedź całkowita wystąpiła u około 4% chorych. Bardzo dobrą odpowiedź częściową odnotowywano u 37% chorych, a odpowiedź częściową u 35% chorych.

Analiza post-hoc wykazała, że co najmniej częściową odpowiedź odnotowano najczęściej wśród chorych nieleczonych uprzednio LEN (ok. 86%). Z kolei u chorych opornych na BOR lub LEN odsetek chorych z ORR był zbliżony i wynosił odpowiednio 69% i 70% chorych.

Bezpieczeństwo

W badaniu ASPIRE zgony ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie KAR+LEN+DEX (7,7%) niż w grupie LEN+DEX (8,5%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu jednoramiennym Wang 2013, w kohorcie MPD, odnotowano 3 zgony (5,8%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu ASPIRE między grupami KAR+LEN+DEX względem grupy LEN+DEX nie różniła się istotnie statystycznie. Zdarzenia te odnotowano u zdecydowanej większości chorych w obu grupach (tj. u 97-98%). U wszystkich pacjentów z kohorty MPD badania Wang 2013 zaobserwowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Odsetki odnotowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia nasilenia były w obu grupach badania ASPIRE zbliżone (80-87% w zależności od okresu obserwacji), natomiast w badaniu Wang 2013 były nieco wyższe (94,2%). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w badaniu ASPIRE.

Jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądany o prawdopodobnym związku z leczeniem w badaniu ASPIRE był zespół uwalniania cytokin. Wystąpił on tylko u 1 chorego (0,3%) w grupie badanej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W badaniu Wang 2013 odnotowano u 1 pacjenta zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego 3. stopnia, który był prawdopodobnie związany z karfilzomibem.

Według publikacji Siegel 2018, spośród najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- biegunka o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 34% wyższa – OR=1,34 (95% CI: 1,01; 1,79),
- kaszel o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 92% wyższa – OR=1,92 (95% CI: 1,37; 2,68),
- gorączka o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 54% wyższa – OR=1,54 (95% CI: 1,12; 2,14),
- zakażenie górnych dróg oddechowych o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 64% wyższa – OR=1,64 (95% CI: 1,18; 2,27),
- hipokaliemia o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była ponad dwukrotnie wyższa – OR=2,4 (95% CI: 1,68; 3,42),
- hipokaliemia ≥ 3 . stopnia nasilenia – szansa wystąpienia była o 86% wyższa – OR=1,86 (95% CI: 1,09; 3,16),

- zapalenie płuc o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 48% wyższa – OR=1,48 (95% CI: 1,04; 2,11),
- nudności o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 57% wyższa – OR=1,57 (95% CI: 1,08; 2,28),
- nadciśnienie o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była ponad dwukrotnie wyższa – OR=2,15 (95% CI: 1,39; 3,34),
- nadciśnienie ≥ 3 . stopnia nasilenia – szansa wystąpienia była prawie trzykrotnie wyższa – OR=2,88 (95% CI: 1,32; 6,24),
- małopłytkowość o dowolnym stopniu nasilenia – szansa wystąpienia była o 37% wyższa – OR=1,36 (95% CI: 1,00; 1,86).

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), występujących u przynajmniej 1% pacjentów w dowolnej z grup badania ASPIRE, istotną różnicę pomiędzy grupami odnotowano jedynie w przypadku zakażenia dróg oddechowych (3,8% vs 1,5%), które zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX. Jednakże wartość OR nie była istotna statystycznie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania pozostałych SAE, występujących u przynajmniej 1% pacjentów w dowolnej z grup badania ASPIRE.

Skuteczność praktyczna

Brak danych odnośnie efektywności praktycznej.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis, zalicza się: działania kardiotoksyczne, toksyczny wpływ na układ oddechowy, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie włącznie z przełomem nadciśnieniowym, ostrą niewydolność nerek, zespół rozpadu guza, reakcje na infuzje, małopłytkowość, działania hepatotoksyczne, PRES i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardiotoksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, małopłytkowość, nudności, gorączka, duszność, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel i obrzęki obwodowe.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych zalicza się: zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia, hipokaliemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, bóle głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka, obrzęk obwodowy, osłabienie, zmęczenie, dreszcze.

Dodatkowo odnaleziono dwa dokumenty wydane przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – z 10 maja 2016 r. (PRAC 2016) oraz 9 czerwca 2016 r. (PRAC 2016a) odnoszące się do karfilzomibu:

- PRAC 2016 – w dokumencie Komisja wskazała na zwiększone ryzyko występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (na podstawie badań klinicznych) oraz potencjalnego ryzyka związanego z toksycznością rozrodczą i rozwojową. Zaleciła jednocześnie odniesienie się do tych zdarzeń w dokumencie dot. planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan). Komisja zaleciła również aktualizację RMP w stosunku do nowego wskazania do stosowania karfilzomibu, a mianowicie możliwości zastosowania karfilzomibu wyłącznie z deksametazonem, bez lenalidomidu. RMP powinien odnieść się

do ryzyka toksyczności rozrodczej i rozwojowej. Należy również rozważyć aspekty dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej.

- PRAC 2016a – w dokumencie Komisja wskazała, że podmiot odpowiedzialny powinien zaktualizować RMP odnośnie możliwości podawania większej dawki karfilzomibu w krótszym czasie infuzji (w ciągu 10 minut zamiast 30 minut), co powinno zostać uwzględnione w sekcji związanej z ryzykiem wystąpienia błędów medycznych. Konieczne jest również ścisłe monitorowanie działań niepożądanych związanych z takim podaniem leku. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR odniósł się do tej kwestii.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności wyników przedstawionych powyżej jest fakt, iż populacja głównego badania analizy (tj. ASPIRE) nie pokrywa się z populacją wnioskowaną (zgodną z zapisami ocenianego programu lekowego), co zostało dokładnie omówione w rozdziale odnoszącym się do technologii alternatywnych. Dodatkowo należy nadmienić, że wyniki przedstawione są w większości dla 18 cykli, a nie dla [redacted] leczenia (co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- ze względu na niepokrywanie się populacji głównego badania z populacją omawianą, wnioskodawca zdecydował się na wyodrębnienie subpopulacji, która będzie „najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej”. Dane dotyczące tej subpopulacji są danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę i nie ma możliwości ich weryfikacji;
- pewną wątpliwość budzi brak przestrzegania kryteriów włączenia/wykluczenia jaki miał miejsce w badaniach zarówno ASPIRE jak i Wang 2013 – np. pomimo tego, iż w obydwu badaniach jest określone, że mogą być włączani tylko pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali od 1 do 3 linii leczenia, to do badania ASPIRE włączono 2 pacjentów, którzy mieli 4 wcześniejsze linie leczenia, a do badania Wang 2013 9 pacjentów, którzy mieli wcześniej 4-5 linii leczenia.

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 próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 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.

Celem analizy opłacalności stosowania karfilzomibu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, jako terapii dodanej do lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu ze stosowaniem samego lenalidomidu i deksametazonu w subpopulacji chorych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg tego protokołu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- koszty podania leków;
- koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3. i 4., które wystąpiły co najmniej u 1% pacjentów;
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) wynosi odpowiednio:

- bez uwzględnienia RSS – 174 140,62 PLN/QALY;
- uwzględniając RSS – [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto wyliczona na podstawie powyżej przedstawionych współczynników ICUR wynosi:

[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej znaczny wpływ na wyniki analizy ma przyjęty horyzont czasowy – przy przyjęciu horyzontu 1 roku wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 1 700%-[REDACTED] do ponad 3 mln zł w wariacji bez RSS i ponad [REDACTED] w wariacji z RSS, w horyzoncie 2 lat o ponad 600% do ponad 1 mln zł w wariacji bez RSS i ponad [REDACTED] zł w wariacji z RSS, w horyzoncie 5 lat wzrost wciąż wynosi ponad 100% do ok. 390 tys. zł w wariacji bez RSS i ok. [REDACTED] w wariacji z RSS. Wnioskowanie z analizy w wariacji z RSS zmienia też przyjęcie założenia, że NFZ płaci nie tylko za podane pacjentowi mg substancji lecz za wszystkie zużyte – przy uwzględnieniu waste wartość współczynnika ICUR rośnie o [REDACTED] do kwoty [REDACTED] w wariacji z RSS. Bardzo duży wpływ na wyniki analizy i często zmieniający wnioskowanie mają też wysoce niepewne założenia dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, np. przyjęcie alternatywnej wartości HR OS dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [REDACTED] podwyższa ICUR o [REDACTED] w wariacji z RSS do wartości przekraczającej próg, tj. ok. [REDACTED] zł. Bardzo znaczący wpływ – podwyższający bądź obniżający ICUR o ponad [REDACTED] w wariacji z RSS - mają też założenia odnośnie mediany czasu do uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [REDACTED] w ramieniu KAR+LEN+DEX. Istotne są również odsetek chorych z co najmniej VGPR w ciągu [REDACTED] leczenia i czas aktywnej terapii dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX wynosi 33,7% w wariacji bez RSS i [REDACTED] w wariacji z RSS.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ aspekty odnoszące się do analizy klinicznej, która stanowi podstawę analizy ekonomicznej, ale również:

- do modelowania efektów zdrowotnych wykorzystano niepublikowane dane wewnętrzne od wnioskodawcy (*data on file*) z badania ASPIRE dotyczące porównania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX. Nie wykonano porównania z innymi komparatorami. Wybrane dane dotyczą subpopulacji chorych w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN, podzielonej na dwie kolejne, modelowane odrębnie, podgrupy:
 - chorych, którzy uzyskali co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (VGPR) w ciągu [redacted] leczenia i którzy zostaną poddani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa ASCT);
 - chorych, którzy nie uzyskali co najmniej VGPR i w związku z tym nie będą poddani przeszczepieniu (grupa non-SCT).

Aby określić odsetki grupy ASCT i non-SCT w ramieniu interwencji i komparatora wykorzystano dane wnioskodawcy o odsetkach pacjentów uzyskujących co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia wśród chorych z wybranej subpopulacji. Wykorzystywanie danych dotyczących podgrupy z podgrupy chorych obniża ich wiarygodność. Są to też dane sztucznie ucięte w [redacted] leczenia (uwzględniono dane medyczne pacjentów do tego momentu terapii, tj. uwzględniające wyłącznie leczenie karfilzomibem, bez później następującego ASCT);

- nie przedstawiono oceny opłacalności stosowania karfilzomibu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, jako terapii dodanej do lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu z innymi niż LEN+DEX refundowanymi w Polsce opcjami terapeutycznymi w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazanymi przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, w subpopulacji chorych, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez chorego protokół leczenia.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące fakty:

- niejasne jest czy prawidłowo wyznaczono wartości HR dla porównania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX dla OS, PFS i TTD na podstawie modelu regresji Coxa dostarczonego autorom analiz przez wnioskodawcę. Nie wyjaśniono czy analizowano i podjęto czynności minimalizujące wpływ wydzielenia subpopulacji i związaną z tym możliwą nierównowagą w charakterystyce pacjentów pomiędzy ramionami (utrata randomizacji);
- przebieg krzywych dla KAR+LEN+DEX modelowano w oparciu o wartość HR na podstawie krzywej dla LEN+DEX przy założeniu proporcjonalności hazardu. W ocenie NICE dotyczącej karfilzomibu stwierdzono, że wizualna inspekcja krzywych Kaplana-Meier’a w badaniu ASPIRE wskazuje na odstępstwa od proporcjonalności;
- w celu modelowania efektów przeszczepienia w grupie chorych, którzy są mu podawani wykorzystano niesystematycznie wyszukaną publikację Veltri 2017, gdzie analizowano retrospektywnie dane 233 pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie po raz pierwszy w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych. Dane z wybranej publikacji dotyczą populacji innej niż większość chorych w badaniu ASPIRE, ponieważ u ponad 50% pacjentów w badaniu ASPIRE przeszczepienie było już wykonane przed włączeniem do badania. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania Veltri 2017 dotyczące tylko pacjentów „non-double refractory”, czyli opornych na bortezomib albo lek immunomodulujący. Nie brano pod uwagę wyników dla chorych z opornością na bortezomib i lek immunomodulujący, mimo że tacy pacjenci mogą również kwalifikować się do programu lekowego);
- nie rozważano wpływu przeszczepienia na użyteczność życia chorych.

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 2017 r., poz. 1844 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 omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

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, analiza 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 przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta. Z tego względu perspektywa pacjenta nie została uwzględniona w niniejszej analizie. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 1 i 2 roku wnioskowaną technologię stosować będzie odpowiednio 149 i 166 pacjentów.

W ramach szacowania kosztów uwzględniono:

- koszty leków (schematów KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX podawanych w II, III i IV linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- koszty podania leków;
- koszt przeszczepienia komórek macierzystych;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana interwencja spowoduje zwiększenie wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - w 1 roku – 16,5 mln PLN;

- w 2 roku – 19,3 mln PLN;
- uwzględniając RSS:
 - w 1 roku – [REDACTED]
 - w 2 roku – [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników wpływa przede wszystkim fakt, iż nie przedstawiono szacowania populacji wychodząc od danych epidemiologicznych, z przedstawieniem odsetków chorych spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Szacowanie populacji docelowej ogranicza się w analizie wnioskodawcy do podania informacji, że panel ekspertów podczas [REDACTED] uznał, że do programu lekowego kwalifikować będzie się [REDACTED] chorych. W wariantcie prawdopodobnym przyjęto wartość średnią, tj. [REDACTED] chorych, a w wariantach maksymalnym i minimalnym wartości skrajne. Takie oszacowanie populacji utrudnia weryfikację.

Ponadto, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, liczebność populacji jest stała w obu latach (przyjęto przy tym odmienny udział w rynku w pierwszym i drugim roku), przy stopniowym napływie pacjentów do leczenia (co jeden cykl). Założenie o stałej wielkości populacji nie wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę, że obecnie pewna zastana populacja pacjentów oczekuje na leczenie (kiedy wyczerpie obecnie refundowane opcje terapeutyczne), a dodatkowo należy uwzględnić nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na niepewność dotycząca zarówno skuteczności jak i wielkości populacji docelowej, za zasadne wydaje się aby wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, który to pozwalałby zmniejszyć niepewność przedstawionych wyników np. poprzez mechanizmy oparte o *capping* bądź też oparte o uzyskane wyniki.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Tak jak zostało to przedstawione w powyższych akapitach wnioskowana interwencja jest odmienna od tej przedstawionej w badaniu ASPIRE. Prócz odmiennej populacji różnice istnieją w czasie terapii oraz założeniu, że zgodnie z omawianym programem celem leczenia jest poddanie pacjenta przeszczepowi komórek krwiotwórczych, natomiast w badaniu brak o tym wzmianki.

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.

Proponowane przez wnioskodawcę źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku (widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii), przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wskazują, że zaproponowane rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją Kyprolisu we wnioskowanym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia szpiczaka mnogiego:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS) 2017.

Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają karfilzomib jako opcję terapeutyczną w szpiczaku mnogim. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przytaczane są również inne schematy np. z cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, przy oporności na leczenie bortezomibem.

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących finansowania karfilzomibu w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 – rekomendacja była pozytywna pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej. Odnosiła się ona do wskazania: chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. U pacjentów nie mogła wystąpić progresja choroby podczas leczenia bortezomibem; lub jeśli chorzy byli wcześniej leczeni lenalidomidem i deksametazonem nie mogło wystąpić:
 - przerwanie terapii ze względu na działania niepożądane,
 - progresja choroby podczas pierwszych 3 miesięcy terapii,
 - progresja w jakimkolwiek momencie terapii jeśli lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem była ich ostatnią terapią.
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016 – rekomendacja pozytywnie odnosiła się do zastosowania omawianego leku u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – rekomendacja negatywnie odnosiła się do stosowania karfilzomibu u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano 2 schematy leczenia, nie zawierające lenalidomidu. Jako uzasadnienie podano brak kosztowej użyteczności. Natomiast pozytywnie odniesienie się do stosowania karfilzomibu u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano jeden schemat leczenia, nie zawierający bortezomibu;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016 – rekomendacja negatywnie odnosiła się do stosowania karfilzomibu u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Jako powód takiej decyzji podano, że uzasadnienie ceny leczenia nie jest wystarczające w stosunku do korzyści terapeutycznych.
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 – rekomendacja negatywnie odnosiła się do stosowania karfilzomibu u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Jako powód takiej decyzji podano, że uzasadnienie ceny leczenia nie jest wystarczające w stosunku do korzyści terapeutycznych. Jednakże wydano pozytywną rekomendację dla skojarzenia z samym deksametazonem (2017).

Żadna z powyższych rekomendacji refundacyjnych nie odnosiła się do wskazania zgodnego z zapisami omawianego programu lekowego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kyprolis (karfilzomib) jest refundowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia,

Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Włochy. W tym w 1 kraju o PKB *per capita* zbliżonym do Polski: Grecja. W 3 krajach karfilzomib jest nierefundowany, a w 16 brak jest Kyprolisu w obrocie.

Poziom refundacji w 12 krajach, w których lek jest refundowany ze środków publicznych wynosi 100%. Brak jest instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLA.4604.86.2018), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 5909991256388 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”
2. Raport nr OT.4331.4.2018 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” Analiza weryfikacyjna.