



Rekomendacja nr 51/2018

z dnia 25 maja 2018r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii:

**we wskazaniu "leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej
nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują
się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych"**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczego:

- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829;
- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812

w ramach chemioterapii we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produkt Bortezomib Zentiva we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie porównujące bortezomib skojarzony z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, prednizonem (BR-CAP) vs winkrystyna skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, prednizonem (R-CHOP) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stopnia II, III i IV, którzy nie są rozważani jako kandydaci do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. W ramach tego badania wskazano, że stosowanie BR-CAP w porównaniu z R-CHOP wiąże się istotnie statystycznie niższym o 37% ryzykiem wystąpienia progresji choroby dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy. Jednakże interpretując ten wynik należy mieć na uwadze, że analiza podgrup w wykonaniu niezależnej komisji wykazała spójność wyników na korzyść interwencji, lecz nie wszystkie różnice są istotne statystycznie i można zaobserwować, że wyniki są lepsze wśród



pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej w zestawieniu z wynikiem dla populacji ogólnej.

W wyżej wspomnianym badaniu wykazano również istotną statystycznie korzyść w zakresie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, czasu do wystąpienia odpowiedzi, czasu do wystąpienia progresji, czasu wolnego od leczenia, czasu do następnego leczenia przeciwnowotworowego. W zakresie przeżycia całkowitego nie jest jeszcze możliwa analiza statystyczna, gdyż dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej interwencji nie została osiągnięta. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie: odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi.

Wyniki analizy ekonomicznej (przy uwzględnieniu cen efektywnych) wskazują na opłacalność wnioskowanej interwencji. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, iż analiza w podgrupach wykazała na brak istotnego statystycznie wpływu wnioskowanej interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na inkrementalny wzrost wydatków o 0,64 mln PLN w 1 roku i 0,66 mln PLN w 2 roku. Jednakże podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca bazował na danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Natomiast wyniki uzyskane na podstawie danych NFZ są znacząco wyższe niż te na bazie danych KRN. Analogicznie, powyższa zależność dotyczy znaczącego wzrostu kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu danych NFZ.

Wszystkie rekomendacje kliniczne jak i refundacyjne pozytywnie odnoszą się do wnioskowanej interwencji. Dlatego też Prezes Agencji biorąc je pod uwagę, uważa za zasadne finansowanie schematu BR-CAP w omawianym wskazaniu. Jednakże mając na względzie ograniczenia dotyczące przedstawionych analiz, wnioskodawca powinien przedstawić propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, który to pozwalałby zmniejszyć niepewność przedstawionych wyników np. poprzez mechanizmy oparte o *capping* bądź też uwzględniające uzyskane wyniki.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];
- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach chemioterapii, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1054.0, *Bortezomib*. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji

stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu kodującego części zmienne łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGHV – *immunoglobulin heavy chain variable*) oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywną postać blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGTV i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. leukemic nonnodal MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność dehydrogenazy mleczanowej i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych za najczęściej stosowaną opcję leczenia w populacji ocenianej, uważa się schemat zawierający w swoim składzie rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon (R-CHOP) co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia schemat ten jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF- κ B jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva, jest on wskazany:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano

już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.

- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.
- w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame z ostatnim z wyżej wymienionych zawartych w ChPL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne:

- LYM-3002 (Robak 2015) – bortezomib skojarzony z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP) porównywano ze schematem R-CHOP (w którym zamiast bortezomibu podawana jest winkrystyna) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą stopnia II, III i IV, którzy nie są rozważani jako kandydaci do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Włączono 487 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 40 miesięcy. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla wszystkich kategorii poza domeną „zaślepienie pacjentów i personelu” gdzie ryzyko zostało ocenione na wysokie ze względu na brak zaślepienia badania.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazard;
- 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.

Skuteczność

Zgodnie z publikacją Robak 2015, wyniki odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) są niedojrzałe. Na podstawie analizy pośredniej (interim analysis) przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, wystąpiło 71 zgonów w ramieniu BR-CAP a 87 w ramieniu R-CHOP; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w przypadku interwencji (95% CI: 56 miesięcy – nie osiągnięta), a w przypadku komparatora wynosiła 56,3 miesięcy (95% CI: 47,2 miesięcy - nie osiągnięta). Jednakże HR nie był istotny statystycznie.

Analiza pozostałych punktów końcowych wykazała, że stosowanie schematu BR-CAP vs R-CHOP wiąże się następującymi istotnie statystycznie punktami końcowymi:

- Niższym o 37% ryzykiem wystąpienia progresji choroby dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy – HR=0,63 (95% CI: 0,50-0,79);
- Wyższym o 28% prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji – RR=1,28 (95% CI: 1,05-1,56), a NNT=9 (95 CI: 5-40);
- krótszym czasem do wystąpienia odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji – HR=1,54 (95% CI: 1,26-1,89);
- dłuższym czasem do wystąpienia progresji – HR=0,58 (95% CI: 0,45-0,74);
- dłuższym czasem do następnego leczenia przeciwnowotworowego – HR=0,50 (95% CI: 0,38-0,65);
- dłuższym czasem wolnym od leczenia – HR=0,50 (95% CI: 0,38-0,65).

Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie następujących punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji;
- Czas trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji.

W odniesieniu do oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza podgrup w wykonaniu niezależnej komisji wykazała spójność wyników na korzyść interwencji, lecz nie wszystkie są istotne statystycznie i można zaobserwować, że wyniki są lepsze wśród pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia (biorąc pod uwagę wskaźnik IPI, MIPI czy stan sprawności wg ECOG). Potwierdzają takie wnioski wyniki analiz post-hoc przedstawionych w publikacji Verhoef 2017. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR nie był istotny statystycznie) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Robak 2015 stosowanie BR-CAP vs R-CHOP wiązało się z statystycznie istotnie wyższą szansą wystąpienia:

- zdarzenia niepożądanego ogółem stopnia ≥ 3 – ponad dwukrotnie wyższa szansa – OR=2,29 (95% CI: 1,25-4,21), a NNH=13 (95% CI: 8-46);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
 - stopnia ≥ 3 – prawie trzykrotnie wyższa szansa – OR=2,58 (95% CI: 1,49-4,46), a NNH=10 (95% CI: 6-21);
 - ciężkie – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,85 (95%CI: 1,22; 2,79), a NNH=9 (95%CI: 6-26);

- neutropenii:
 - dowolny stopień – prawie trzykrotnie wyższa szansa – OR=2,62 (95% CI: 1,62; 4,24), a NNH=7 (95% CI: 5;14);
 - stopień \geq 3 – prawie trzykrotnie wyższa szansa – OR=2,71 (95% CI: 1,74; 4,21), a NNH=6 (95% CI: 5; 10);
- trombocytopenii:
 - dowolny stopień – 11 krotnie wyższa szansa – OR=11,00 (95% CI: 7,18; 16,87), a NNH=2 (95% CI: 2; 3);
 - stopień \geq 3 – ponad 21 krotnie wyższa szansa – OR=21,30 (95% CI: 11,72; 38,69), a NNH=2 (95% CI: 2; 3)
- Anemii o dowolnym stopniu – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,75 (95% CI: 1,21; 2,51), a NNH=8 (95% CI: 5, 21);
- leukopenii:
 - dowolny stopień – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,60 (95% CI: 1,21; 2,30), a NNH=9 (95% CI: 5; 37);
 - stopień \geq 3 – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,87 (95% CI: 1,29; 2,73), a NNH=7 (95% CI: 5; 18);
- limfopenii:
 - dowolny stopień – prawie trzykrotnie wyższa szansa – OR=2,93 (95% CI: 1,84; 4,64), a NNH=6 (95% CI: 5; 10);
 - stopień \geq 3 – ponad czterokrotnie wyższa szansa – OR=4,08 (95% CI: 2,40; 6,92), a NNH=6 (95% CI: 4; 9)
- Biegunki o dowolnym stopniu – ponad czterokrotnie wyższa szansa – OR=4,37 (95% CI: 2,61; 7,33), a NNH=5 (95% CI: 4; 7);
- Zaparcie o dowolnym stopniu – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,79 (95% CI: 1,14; 2,82), a NNH=11 (95% CI: 7; 48);
- Mdłości o dowolnym stopniu – ponad dwukrotnie wyższa szansa – OR=2,06 (95% CI: 1,29; 3,30), a NNH=10 (95% CI: 6; 26);
- jakichkolwiek zakażeń lub zarażeń:
 - dowolny stopień – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,71 (95% CI: 1,19; 2,46), a NNH=8 (95% CI: 5; 23);
 - stopień \geq 3 – prawie dwukrotnie wyższa szansa – OR=1,71 (95% CI: 1,06; 2,76), a NNH=14 (95% CI: 7; 122);
- zapalenia płuc o dowolnym stopniu – dwukrotnie wyższa szansa – OR=2,00 (95% CI: 1,04; 3,85), a NNH=19 (95% CI: 10; 294);
- Gorączki o dowolnym stopniu – ponad dwukrotnie wyższa szansa – OR=2,28 (95% CI: 1,46; 3,57), a NNH=8 (95% CI: 5; 16);
- Kaszlu o dowolnym stopniu – prawie trzykrotnie wyższa szansa – OR=2,85 (95% CI: 1,63; 4,96), a NNH=9 (95% CI: 6; 17);
- Zmniejszenia apetytu o dowolnym stopniu – ponad dwukrotnie wyższa szansa – OR=2,26 (95% CI: 1,32; 3,86), a NNH=11 (95% CI: 7; 30).

Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie dla:

- Zdarzenia niepożądane ogółem: dowolny stopień, ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: dowolny stopień, prowadzące do przerwania leczenia;
- Zgony w trakcie leczenia: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- Anemia stopnia ≥ 3 ;
- Gorączka neutropeniczna: dowolny stopień, stopień ≥ 3 ;
- Biegunka stopnia ≥ 3 ;
- Zaparcie stopnia ≥ 3 ;
- Mdłości stopnia ≥ 3 ;
- Zapalenie płuc stopnia ≥ 3 ;
- Neuropatia obwodowa: dowolny stopień, stopień ≥ 3 ;
- Obwodowa neuropatia czuciowa: dowolny stopień, stopień ≥ 3 ;
- Gorączka stopnia ≥ 3 ;
- Zmęczenie: dowolny stopień, stopień ≥ 3 ;
- Kaszel stopnia ≥ 3 ;
- Zmniejszenie apetytu stopnia ≥ 3 ;
- Astenia: dowolny stopień, stopień ≥ 3 ;
- Obrzęk obwodowy: dowolny stopień, stopień ≥ 3 .

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Bortezomib Zentiva ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia:

- dane z badania LYM-3002 dotyczące istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego są niedojrzałe; nie raportowano też wyników odnośnie jakości życia chorych;
- w badaniu stosowano suboptymalne leczenie – w praktyce klinicznej zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem, na co zwraca uwagę również ekspert kliniczny Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Dotyczy to jednak zarówno ramienia interwencji jak i komparatora;

- w badaniu uczestniczyło 16% pacjentów medycznie kwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych (ale nierozważanych do jego przeprowadzenia), niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem;
- w grupie BR-CAP wyższy był odsetek pacjentów z lepszym stanem sprawności wg ECOG (46% ze stanem 0, podczas gdy w grupie R-CHOP było to 35%). Pacjentów ze stanem sprawności 1 było 42% w grupie BR-CAP oraz 52% w grupie R-CHOP. W przypadku stanu sprawności 2, rozkład pacjentów był zrównoważony;
- zgodnie z kryteriami wykluczenia do badania nie byli włączani pacjenci z neuropatią obwodową, którą uznaje się za zdarzenie niepożądane klinicznego zainteresowania. W badaniu neuropatię obwodową stwierdzono u zbliżonego odsetka pacjentów (30% w ramieniu interwencji i 29% w ramieniu komparatora), ale w ramieniu interwencji więcej było zdarzeń tego typu stopnia ≥ 3 . (8% vs 4%);
- większości wyników nie analizowano w populacji *intention-to-treat* (ITT);
- niewielu pacjentów miało związane ze złym rokowaniem typ blastoidalny (11% w ramieniu BR-CAP i 12% w ramieniu R-CHOP). Nie analizowano tej kwestii dalej w ramach analizy podgrup;
- tylko około 30% uczestników badania zrekrutowano w Unii Europejskiej i Ameryce Północnej, znaczna ich liczba pochodziła zaś z Rosji i Chin. Biorąc pod uwagę, że chorobowość MCL zależy od regionu geograficznego, jak również różny jest standard opieki medycznej, przenoszalność wyników na populację polską może być ograniczona, choć w badaniu uczestniczyły również polskie ośrodki;
- efekty uzyskane w badaniu mogą być trudne do potwierdzenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdzie – inaczej niż w badaniu – badanie tomografii komputerowej wykonuje się dopiero w przypadku pojawienia się objawów choroby. Badanie tomograficzne wykonywano w badaniu co 2 cykle w trakcie leczenia i co 6 lub 8 tygodni w trakcie follow-up.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Złożone analizy nie zawierały propozycji instrumentu 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.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona przy pomocy techniki kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która była tożsama z perspektywą wspólną. Porównywano dwa schematy BR-CAP z R-CHOP w dożywotnym horyzoncie czasowym (w rzeczywistości wynosił on 30 lat). Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

W analizie uwzględniono koszty:

- koszty schematów chemioterapii (substancji stanowiących interwencję/komparator):
 - przy szacowaniu kosztów substancji czynnych uwzględniono poniższe warianty:
 - ceny i udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ – określone jako „cena efektywna”,
 - ceny leków z Obwieszczenia MZ, natomiast udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ – „cena maksymalna”;
- koszty podania;
- koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (stopień ≥ 3);
- koszty po progresji choroby;
- koszty opieki paliatywnej (opieka terminalna).

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) wynosi odpowiednio:

- uwzględniając ceny efektywne: 92 596 PLN/QALY;
- uwzględniając ceny maksymalne: 551 301 PLN/QALY;

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

- 145,35 PLN / 191,31 PLN w wariacie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg;
- 508,71 PLN / 669,58 PLN w wariacie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 3,5 mg.

Zgodnie z analizą wrażliwości zmiana wniosku ma miejsce w wariacie uwzględniającym ceny:

- efektywne – bortezomib przestaje być terapią kosztowo-użyteczną w przypadku:
 - wykorzystania minimalnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji
 - uwzględnienia maksymalnej liczba cykli chemioterapii
 - przyjęcia maksymalnego ryzyka względnego otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R CHOP
- maksymalne – bortezomib staje się terapią kosztowo-użyteczną w przypadku:
 - przyjęcia odrębnych krzywych parametrycznych OS dla interwencji i komparatora – jest to jednak założenie nieuzasadnione na podstawie wyników badania Robak 2015.

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BR-CAP vs R-CHOP. Dla tego porównania BR-CAP jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem:

- 59% przy uwzględnieniu cen efektywnych;
- 0% przy uwzględnieniu cen maksymalnych.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Znaczna niepewność związana jest z koniecznością ekstrapolacji danych o skuteczności daleko poza horyzont czasowy badania (horyzont jest 30 letni, a mediana okresu obserwacji w badaniu to 40 miesięcy). Ponieważ w badaniu LYM-3002 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w OS, wnioskodawca w modelu zdecydował się na przyjęcie jednej, wspólnej, uśrednionej krzywej OS dla obu analizowanych interwencji. Rzeczywisty przebieg krzywej jest jednak wysoce niepewny;
- Wyniki analizy są wrażliwe na przyjęte, niepewne założenia (dotyczące wartości użyteczności, liczby cykli chemioterapii czy ryzyka względnego otrzymania kolejnej linii leczenia), co pokazuje analiza wrażliwości. np. wnioskowanie z analizy w wariancie przyjmującym ceny efektywne zmienia się (bortezomib przestaje być terapią kosztowo-użyteczną) jeśli uwzględnić podanie 8 zamiast 6 cykli chemioterapii. Ponieważ lek ma być refundowany w ramach chemioterapii jedynie ChPL może ograniczać czas jego stosowania (ChPL zakłada, że pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu). Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności bortezomibu to 59% przy uwzględnieniu cen efektywnych i 0% przy uwzględnieniu cen maksymalnych;
- NICE w swojej rekomendacji zwraca uwagę na fakt, iż w zakresie PFS w ramach analizy podgrup osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata;
- Wnioskodawca nie uwzględnił praktyki klinicznej jaką jest stosowanie podtrzymania rytuksymabem (praktyka europejska – zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 r. oraz polska – zgodnie z informacją od eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego);
- Umieralność bazowa nie została uwzględniona.

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, 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 przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Leki mają być dostępne w ramach katalogu chemioterapii, 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 [redacted] pacjentów.

W ramach szacowania kosztów uwzględniono:

- koszty substancji czynnych wchodzących w skład schematów R-CHOP, BR-CAP, RB,
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia o charakterze paliatywnym

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

- Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL:
 - przy uwzględnieniu cen efektywnych:
 - o 0,71 mln PLN w 1 roku;
 - o 0,73 mln PLN w 2 roku;
 - przy uwzględnieniu cen maksymalnych:
 - o 2,36 mln PLN w 1 roku;
 - o 2,43 mln PLN w 2 roku;
- Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL:
 - przy uwzględnieniu cen efektywnych:
 - o 0,64 mln PLN w 1 roku;
 - o 0,66 mln PLN w 2 roku;
 - przy uwzględnieniu cen maksymalnych:
 - o 2,23 mln PLN w 1 roku;
 - o 2,30 mln PLN w 2 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca bazował na danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Natomiast dane otrzymane od NFZ sugerują znaczne niedoszacowanie populacji w przypadku danych z KRN. Wyniki uzyskane na podstawie danych NFZ są znacząco wyższe niż te na bazie danych KRN. Wielkość populacji docelowej wg danych KRN (założenia wnioskodawcy) to [] osób w I roku refundacji i [] w II, a przy założeniach NFZ to odpowiednio: 333 i 366 pacjentów. Analogicznie, powyższa zależność dotyczy znaczącego wzrostu kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu danych NFZ;
- W związku z brakiem w polskiej klasyfikacji ICD-10 kodu przypisanego wyłącznie do chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) utrudniona jest szczegółowa weryfikacja liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do wnioskowanego leczenia na podstawie danych NFZ czy danych KRN. Wnioskodawca zakłada sumowanie pacjentów kwalifikujących się do dwóch kodów ICD-10: C83.1 lub C85.7 w przypadku danych NFZ, a w przypadku danych KRN uwzględniać one mają wszystkie chłoniaki nieziarnicze (tj. kody C82-C85, C96), a następnie na podstawie opinii eksperta szacuje, że [] chorych z tymi rozpoznaniem w rzeczywistości choruje na chłoniaka z komórek płaszczka. Zgodnie z opiniami ekspertów zapytanych przez AOTMiT, należy uwzględnić pacjentów jedynie z rozpoznaniem C85.7 (u chorych z rozpoznaniem C83.1 nie można rozliczyć rytuksymabu), dlatego analitycy opierają swoje wyliczenia jedynie na tej grupie pacjentów. Mimo tego założenia, wykorzystanie danych NFZ zamiast danych KRN wskazuje na niedoszacowanie populacji docelowej analizy, przy zachowaniu założeń wnioskodawcy np. o częstości występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych ([] - które to założenie samo w sobie jest niepewne);
- Przy oszacowaniu odsetków pacjentów kwalifikujących się do leczenia zgodnie z zaproponowanym wskazaniem refundacyjnym oraz odsetków schematów leczenia składających się na aktualną praktykę kliniczną wykorzystano opinię tylko jednego eksperta co obniża wiarygodność otrzymanych wyników. Szczególnie niepewne jest założenie odnośnie struktury rynku, niezgodne z informacją uzyskaną od ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, która wskazuje na znacznie większy udział schematu R-CHOP w rynku (60%-75% zamiast []);
- W związku z brakiem stabilizacji na rynku bortezomibu w ciągu 12 miesięcy, w wariancie podstawowym analizy średni ważony koszt bortezomibu wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych pochodzących z okresu 4.2017 - 9.2017 (6 miesięcy), a dla pozostałych substancji czynnych zachował okres 12 miesięcy (10.2016 - 9.2017). Wykazana znaczna dynamika rynku utrudnia prognozowanie i weryfikację założeń (choćby ceny bortezomibu zaczęły wykazywać pewną stabilizację, a poza tym cena bortezomibu wykazuje tendencję spadkową, więc raczej nie ma ryzyka zniżenia kosztów).

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na szacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę na podstawie danych KRN, bez uwzględnienia danych NFZ i duże różnice pomiędzy wynikami w zależności od wykorzystanych danych, przeprowadzono obliczenia własne wykorzystując najnowsze dane NFZ (lata 2012-2017) – dane KRN dotyczą lat 2010-2014 (pozostałe założenia modelu wnioskodawcy pozostały niezmiennione). Według obliczeń Agencji populacja docelowa oraz szacowany koszt inkrementalny mogą być wyższe o [] w I roku refundacji i o [] w II roku niż te szacowane przez wnioskodawcę. Różnice te przekładają się na średni roczny wzrost kosztów inkrementalnych o 385 tys. PLN w przypadku cen efektywnych oraz 1,31 mln PLN w przypadku cen maksymalnych.

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

Nie dotyczy.

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 upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących do leczenia chłoniaka z komórek płaszczka:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018.

Wszystkie rekomendacje wymieniają schemat BR-CAP zawierający bortezomib jako opcję w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z MCL (PTOK 2013 nie precyzuje linii leczenia). Rekomendacja ESMO 2017 wymienia schemat z bortezomibem jako opcję dla starszych pacjentów, skuteczniejszą od R-CHOP, ale zwraca uwagę na ryzyko wystąpienia trombocytopenii. NCCN 2018 wymienia BR-CAP jako opcję w przypadku chłoniaków mniej agresywnych.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania bortezomibu u wcześniej nieleczonym pacjentów z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, wszystkie były pozytywne:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2013
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bortezomib Zentiva (jedynie opak. 3,5 mg) jest refundowany w 1 kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych): Czechy. W tym w żadnym kraju o PKB *per capita* zbliżonym do Polski. W rozpatrywanym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę refundacja dotyczy wskazania szpiczak mnogi.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.03.2018. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.223.2018; PLR.4600.224.2018), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829; Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812 w ramach chemioterapii we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, 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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny leków Bortezomib Zentiva (bortezomib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
2. Raport nr OT.4332.1.2018 Wnioski o objęcie refundacją leków Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii: we wskazaniu "leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych". Analiza weryfikacyjna.