



Rekomendacja nr 68/2018

z dnia 20 lipca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib + deksametazon) – badanie CASTOR. Do badania włączono 498 pacjentów. Mediana okresu obserwacji zgodna z najnowszą publikacją wynosi 7,4 msc. Dostępne są również wyniki z dłuższych okresów obserwacji, ale jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych wnioskodawcy (mediana 13,0; 19,4; 26,9 msc), co ogranicza ich wiarygodność.

Przedstawione badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, którzy będą spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji choroby. W przypadku populacji ogólnej, obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,0 miesiąca DVd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu. Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie.



Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat DVD w porównaniu ze schematem Vd.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd,

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych odpowiadających populacji wnioskowanej (uwzględniono dane dla szerszej populacji) oraz brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na znaczne obciążenie budżetu w wysokości

Jednakże w ramach przedstawionych oszacowań nie uwzględniono trendu wzrostowego liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Analiza i ekstrapolacja aktualnych danych NFZ wskazuje, że populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie w ocenianym horyzoncie.

Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne: National Institute for Health and Care Excellence 2018, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017, Scottish Medicines Consortium 2017. Wszystkie były pozytywne.

Przedmiot wniosku

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

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5ml, EAN: 5909991275228 – proponowana cena zbytu netto to ;
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235 – proponowana cena zbytu netto to .

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

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy – szpiczak mnogi (ang. plasma cell myeloma - PCM, multiple myeloma – MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją, gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę (białko M) bądź jej fragmenty.

Szpiczak plazmocytowy jest klonalną chorobą charakteryzującą się rozrostem atypowych plazmocytów, najczęściej w szpiku. Choć spotyka się również postacię pozaszpikową.

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.

W 2014 r. szpiczak plazmocytowy był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. Zapadalność na szpiczaka w Europie (współczynnik standaryzowany) wynosi od 4,5 do 6 na 100 000 mieszkańców, co stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70-72 lata). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51) 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 (DEX);
- 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 następujących liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PGSz).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 56/2018/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.

Wytyczne kliniczne wyszczególniają przede wszystkim jako główny element leczenia szpiczaka bortezomib (BOR).

Opis wnioskowanego świadczenia

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Darzalex jest wskazany w:

- monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia;
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego.

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 randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVD (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX) – badanie CASTOR. Do badania włączono 498 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione wg. zaleceń Cochrane na niskie dla wszystkich domen z wyjątkiem „zaślepienie badaczy i pacjentów”, której to ryzyko zostało oszacowane jako niejednoznaczne. Okres obserwacji zgodny z najnowszą publikacją wynosi 7,4 msc. (badanie w toku — dostępne są wyniki z dłuższego okresu obserwacji w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych wnioskodawcy — mediana 13,0; 19,4; 26,9 m-ca). Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki pochodzące z publikacji oraz najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

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;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk.

W ramach przedstawionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- PD – ang. *progression disease*, progresja choroby;
- TTP – ang. *time to progression*, czas do progresji choroby;
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi;

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite.

Skuteczność kliniczna

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,0 miesięcy DVd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu (HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,96]). Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dla porównania DVd vs Vd, odnotowano różnice istotne statystycznie w zakresie:

- PFS:
 - niższe o 61% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie DVd w medianie okresu obserwacji 7,4 msc – HR=0,39 (95% CI: 0,28; 0,53). Mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 12,3; NE) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,2 (95%CI: 6,2; 7,9) miesiąca;
 - niższe 68% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie DVd w medianie okresu obserwacji 26,9 msc – HR=0,32 (95% CI: 0,25; 0,40). Mediana PFS wyniosła 16,7 vs 7,1;
- PD lub zgon:
 - Niższa o 63% szansa wystąpienia progresji lub zgonu w grupie DVd w medianie okresu obserwacji 7,4 msc – OR=0,37 (95% CI: 0,26; 0,54), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dla porównania DVd vs Vd, odnotowano różnice istotne statystycznie w zakresie:

- PFS:
 - niższe o 69 % ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie DVd w medianie okresu obserwacji 7,4 msc – HR=0,31 (95% CI: 0,18; 0,52). Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,5 miesiąca;

- PD lub zgon:

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dla porównania DVd vs Vd, odnotowano różnice istotne statystycznie w zakresie:

- PFS:
 - niższe o 48% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie DVd w medianie okresu obserwacji 7,4 msc – HR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,81). Mediana PFS wyniosła 9,3 vs 6,5 msc;
 - niższe o 49% ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie DVd w medianie okresu obserwacji 19,4 msc – HR=0,51 (95% CI: 0,36; 0,71). Mediana PFS wyniosła 9,8 vs 6,3 msc.
- PD lub zgon:

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa dotyczy całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

Zgodnie z wynikami badania CASTOR u pacjentów stosujących DVd w porównaniu z Vd odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia:

- Zdarzeń niepożądanych łącznie:
 - Prawie czterokrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 7,4 miesiąca – OR=3,89 (95% CI:1,07; 14,14), a NNH=29 (15; 256);
- Zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia:
 - Prawie dwukrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 7,4 miesiąca – OR=1,92 (95% CI:1,29; 2,85), a NNH=7 (4; 18);
 - Prawie trzykrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca – OR=2,46 (95% CI:1,63; 3,72), a NNH=5 (3; 10).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- Zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia;
- Zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W grupie hematologicznych działań niepożądanych: trombocytopenia, neutropenia i limfopenia we wszystkich okresach obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Natomiast liczba chorych zgłaszających niedokrwistość była zbliżona w obydwu grupach.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, kaszel, duszności i obrzęk obwodowego (jedynie w 7,4 miesiącu), nadciśnienie, zakażeń górnych dróg oddechowych (13 miesiąc) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż w Vd. Występowanie astenii w okresie obserwacji 7,4 miesiąca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w Vd. Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zaparc, bezsenności, gorączki, krwawień (7,4 miesiąca), zapalenia płuc (jedynie 13, 19,4 i 26,9 miesiąc) i zmęczenia (13 miesiąc).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (48%). Innymi często zgłaszanymi działaniami ($\geq 20\%$) były zmęczenie (39%), gorączka (21%), kaszel (21%), nudności (27%), ból pleców (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), niedokrwistość (27%), neutropenia (22%) i trombocytopenia (20%).

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted]
- [redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted])
- nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednio lub wiarygodne porównanie pośrednie z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie. Należy zauważyć, że poszukiwano badań RCT u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia dla bendamustyny w celu wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy sieciowej), jednakże zidentyfikowane badania nie pozwalają na wykonanie takiego porównania — badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą tylko 1 linii leczenia (chorzy spoza populacji docelowej), albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w polskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego).
- dane dla okresów obserwacji powyżej 7,4 miesiąca nie pochodzą z publikacji pełnotekstowych, co ogranicza możliwość ich weryfikacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 30 lat. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wnioskowane jest stosowanie daratumumabu w ramach programu lekowego, zatem z uwagi na brak współpłacenia przez chorego wyniki dla perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej będą tożsame.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty terapii (nabycie i podanie leku) zastosowane do czasu trwania aktywnego leczenia (określonego za pomocą schematu dawkowania i danych dotyczących czasu trwania leczenia z badań klinicznych),
- koszty rutynowej opieki w czasie obserwacji;
- koszty nieplanowanych zdarzeń takich jak zdarzenia niepożądane i progresja;
- koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z powyższymi założeniami wartość inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) oszacowana przez wnioskodawcę wynosi:

[Redacted content]

[REDAKTOWANE]

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa zbytu netto wynosi:

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej populację [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych odpowiadających populacji wnioskowanej (uwzględniono dane dla szerszej populacji) oraz brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. Autorzy analizy przeprowadzili pod tym kątem analizę wrażliwości, uwzględniając różne krzywe dopasowane do ekstrapolowanych danych – przyjęcie odmiennych założeń nie zmieniało wnioskowania z analizy. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo niską liczebność pacjentów uwzględnionych w krzywych Kaplana-Meiera, szczególnie w późniejszym etapie obserwacji (duża liczba cenzorowanych pacjentów) co dodatkowo ogranicza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji danych.

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 rządowa 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 „dzisiaj”). 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) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Jednakże analogicznie jak w analizie ekonomicznej ze względu na wydawanie leku pacjentom bezpłatnie skupiono się na perspektywie płatnika publicznego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 1 i 2 roku wnioskowaną technologię stosować będzie odpowiednio [redacted] pacjentów.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana interwencja spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika:

- [redacted] :
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted] :
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted] :

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji. Otrzymane przez Agencję aktualne dane NFZ sugerują, że w okresie 2012-2017 populacja pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka monogiego z roku na rok rosła, tak samo jak liczba pacjentów, która zastosowała bortezomib w pierwszej linii leczenia. W analizach wnioskodawcy założono, że chorobowość jest stała i konserwatywnie uwzględniono dane wskazujące na większą liczebność populacji wnioskowanej. Wnioskodawca oszacował docelową na podstawie danych NFZ z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu oraz danych dotyczących zachorowalności i umieralności (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN).

Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono trendu wzrostowego liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Analiza i ekstrapolacja aktualnych danych NFZ wskazuje, że populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie w ocenianym horyzoncie BIA. W związku z powyższym liczebność populacji oszacowana w modelu wnioskodawcy może być zaniżona. W ramach obliczeń własnych przeprowadzono korektę polegającą na wprowadzeniu aktualnych danych NFZ i uwzględnieniu rosnącego trendu dla liczebności populacji wnioskowanej. Liczebność populacji oszacowano na podstawie linii trendu o charakterze wielomianowym ($y = -30,196x^2 + 775,38x + 5664,5$). Wyliczona w ten sposób liczebność populacji w roku 2018 i 2019 wyniosła odpowiednio [redacted]. Wykorzystując parametry zastosowane w oszacowaniach wnioskodawcy ustalono, że liczba chorych, u których może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej wynosi [redacted]. Wprowadzenie powyższej korekty do modelu BIA wnioskodawcy powoduje zwiększenie wydatków NFZ na refundację wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

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.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji: rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0) i trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Wdrożenie tego rozwiązania wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości,

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych dotyczących leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2017;
- European Society of Oncology (ESMO) 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Health and Human Services (HHS) 2017
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2016;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT) 2013.

Połowa wytycznych wyszczególnia w terapii opornego i/lub nawrotowego szpiczaka mnogiego wykorzystanie w schemacie daratumumabu (PGSz 2017, ESMO 2017, NCCN 2018, HHS 2017), natomiast druga połowa wytycznych, w tym dwie polskie rekomendacje, nie zawiera takich zaleceń (NICE 2016, IMWG 2016, PTOK 2013, IHT 2013). Jednak warto zaznaczyć, że rekomendacje zalecające daratumumab w terapii leczenia są to najbardziej aktualne dokumenty dotyczące tego zakresu. Większość wytycznych zaleca indywidualny wybór leczenia z uwzględnieniem wielu czynników, m.in. wieku, stanu klinicznego pacjenta, wcześniej zastosowanych terapii, chorób współistniejących. Zalecenia wyszczególniają przede wszystkim jako główny element leczenia szpiczaka bortezomib. Ważnym elementem w terapii pacjentów jest włączenie ich do badania klinicznego, wykonanie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli pacjent kwalifikuje się do zabiegu. Wytyczne zalecają także stosowanie w schemacie nowych leków takich jak: pomalidomid, karfilzomib. Według wytycznych PGSz 2017 terapia wysokodawkowana wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych jest standardem postępowania u chorych na PCM spełniających określone kryteria kwalifikacji. Większość rekomendacji stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z BOR i DEX (DVd) lub LEN i DEX (DRd). Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości. PGSz2017 dodatkowo wyszczególniło, iż daratumumab ma skuteczność dotychczas nieopisaną.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- NICE 2018 – rekomendacja dotyczyła dorosłych pacjentów, których leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący oraz choroba u pacjenta postępowała podczas ostatniej terapii, po 3 wcześniejszych terapiach;
- CADTH 2017 – rekomendacja dotyczyła pacjentów z PCM z dobrym stanem zdrowia, którzy otrzymali przynajmniej 1 wcześniejszą terapię
- SMC 2017 – rekomendacja dotyczyła dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym PCM, u których wcześniej stosowano inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący oraz którzy wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii jako opcja leczenia 4 linii.

Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Darzalex jest refundowany w UE i EFTA (na 31 wskazanych):

. W państwach nie jest refundowany, z czego w przypadkach trwa proces refundacyjny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 02.05.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1662.2017.22.PP; PLR.4600.1662.2017.22.PP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235 w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (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 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”
2. Raport nr OT.4332.12.2018. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”