



Rekomendacja nr 71/2019

z dnia 22 sierpnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Ninlaro (iksazomib)

w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne porównujące iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) z lenalidomidem i deksametazonem (RD). Do badania włączono ogółem 722 pacjentów. Należy jednak wskazać, że populacja, w której wnioskowane jest objęcie leku refundacją, jest węższa i dotyczy

Zgodnie z przedstawionymi wynikami omawiana terapia vs RD istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji, gdzie mediana w badanej grupie nie została osiągnięta natomiast w grupie kontrolnej mediana wynosiła 11,1 miesiąca. W odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego oraz

. Analiza wykazała, że stosowanie Ixa-RD vs RD wiązało się ze statystycznie istotnym ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR).

Jednakże pełna ocena skuteczności nie jest możliwa ze względu na brak danych odnośnie takich punktów końcowych jak: jakość życia, czas do progresji choroby (TTP), czas trwania odpowiedzi (DOR), całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz odpowiedzi całkowitej (CR).

Ocena bezpieczeństwa wnioskowanej technologii również jest utrudniona gdyż w ramach omawianej populacji nie przedstawiono żadnych danych.



Zgodnie z analizą ekonomiczną stosowanie Ixa-RD w miejsce RD jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów - ICUR dla porównania Ixa-RD vs RD z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Należy mieć jednak na uwadze, że wynik ten uzyskano w oparciu o wyniki z analizy klinicznej, gdzie dla części wyników nie przedstawiono informacji czy różnice są istotne statystycznie. Dodatkowo [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków [redacted]. Jednakże w ramach tych obliczeń nie uwzględniono pacjentów dotychczas leczonych schematem RD przechodzących na leczenie schematem Ixa-RD. Wariant ten wydaje się prawdopodobny, gdyż zapisy proponowanego programu lekowego dla Iksazomibu nie wykluczają możliwości rozpoczęcia terapii Ixa-RD w trakcie leczenia schematem RD. Uwzględniając powyższe założenie, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków [redacted]

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych wydanych przez 7 instytucji odnoszących się do stosowania Iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Większość z nich była wydana dla populacji szerszej niż wnioskowana. Należy jednak wskazać, że rekomendacja wydana dla populacji najbliższej do wnioskowanej była negatywna ze względu na niepewność co do skuteczności klinicznej protokołu Ixa-RD.

Przedmiot wniosku

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

- Ninlaro, Ixazomibum, kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696 – proponowana cena zbytu netto [redacted]
- Ninlaro, Ixazomibum, kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN:3400930077719 – proponowana cena zbytu [redacted];
- Ninlaro, Ixazomibum, kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726 – proponowana cena zbytu [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich.

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. W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości,

TK, MR lub PET-TK). Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek, neuropatia obwodowa.

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. 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.

Alternatywna technologia medyczna

W przypadku opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego stosuje się schematy 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib – najczęściej z glikokortykosteroidami i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi. Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od dynamiki choroby. Zastosowanie mają także nowe leki, m.in. iksazomib. U wybranych pacjentów wykonuje się autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, tj. 31.08.2018 r., jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim był schemat terapeutyczny lenalidomid + deksametazon finansowany w ramach programu lekowego B.54 „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”. Od 1 listopada 2018 r. do programu lekowego włączono schemat terapeutyczny pomalidomid + deksametazon, przy czym zmieniła się także nazwa tego programu – „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Najbardziej aktualny program lekowy (B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”) obowiązuje od 1 lipca 2019 r. i dodatkowo obejmuje finansowanie schematów terapeutycznych daratumumab + bortezomib + deksametazon oraz karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Nowe opcje terapeutyczne mogą stanowić potencjalne technologie alternatywne dla analizowanego leku, aczkolwiek biorąc pod uwagę kryteria włączenia do programu lekowego dla powyższych substancji leczniczych, można stwierdzić, że dedykowane są pacjentom w odmiennym od wnioskowanego stanie klinicznym, a więc nie obejmują wnioskowanej populacji docelowej. Za technologię alternatywną wnioskodawca wskazał lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, biorąc pod uwagę powyższe wybór należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu.

Iksazomib jest doustnym, selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S.

Zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Ninlaro (iksazomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest [redacted], tzn. obejmuje dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [redacted], [redacted], podczas gdy wskazanie zgodne z ChPL dopuszcza możliwość stosowania iksazomibu po co najmniej jednej linii leczenia u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

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.

Analizę kliniczną wnioskodawca oparł o 1 randomizowane badanie (RCT – ang. *randomized clinical trial*) porównujące ocenianą interwencję tj. iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) z komparatorem, tj. placebo z lenalidomidem i deksametazonem (RD): badanie TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016, Avet-Loiseau 2017, Mateos 2017). Mediana okresu obserwacji wynosiła:

- 14,8 miesięcy w grupie Ixa-RD;
- 14,6 miesięcy w grupie RD;
- 23 miesiące dla oceny bezpieczeństwa.

Do badania włączono ogółem 722 pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego w ramach randomizowanych badań zostało ocenione wg narzędzia *Cochrane Collaboration* jako niskie dla większości domen (w przypadku ukrycia kodu alokacji ryzyko zostało ocenione jako niejasne).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również publikacje odnoszące się do efektywności praktycznej iksazomibu w populacji (pacjenci z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim): Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017 oraz Maouche 2018. Z badań tych nie jest możliwa ekstrakcja danych wyłącznie

. Biorąc pod uwagę powyższe, oraz dostępność tych publikacji jedynie w formie abstraktów, odstąpiono od zaprezentowania ich wyników.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;

- RB – ang. *Relative benefit*, korzyść względna;
- RD – ang. *Risk difference*, różnica ryzyk.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival (OS)*;
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival (PFS)*,
- całkowity odsetek odpowiedzi – ang. *Overall response ratio (ORR)*;
- odpowiedź całkowita – ang. *Complete response (CR)*;
- bardzo dobra odpowiedź częściowa – ang. *Very good partial response (VGPR)*;
- odpowiedź częściowa – ang. *Partial response (PR)*;
- stabilizacja choroby – ang. *Stable disease (SD)*;
- progresja choroby – ang. *Progression disease (PD)*
- czas leczenia – ang. *Time of treatment (ToT)*
- czas do progresji – ang. *Time to progression (TTP)*
- czas trwania odpowiedzi – ang. *Duration of response (DOR)*

Celem oceny jakości życia posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- EORTC QLQ-C30 – ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*; kwestionariusz do oceny jakości życia wśród pacjentów z nowotworami, uczestniczących w badaniach klinicznych. Składa się z pięciu skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Za klinicznie istotne uznaje się zmiany w zakresie 5-10 punktów w skali 100-punktowej, przy czym należy zwrócić szczególną uwagę na chorych, u których stwierdza się zmniejszenie wyniku ≥ 6 punktów oraz tych, u których występuje wzrost wyniku o ≥ 3 punkty.
- 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.

Skuteczność

Populacja wnioskowana

Dla populacji wnioskowanej, tj. populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim

- brak jest danych dotyczących jakości życia;
- w ramach oceny przeżycia całkowitego

- w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano, że omawiana terapia vs RD wydłuża przeżycie wolne od progresji, gdzie mediana w badanej grupie nie została osiągnięta natomiast w grupie kontrolnej mediana wynosiła 11,1 miesiąca – HR=0,421 (95% CI: 0,180; 0,987);
- brak jest danych odnośnie do wyników dla punktów końcowych czas do progresji choroby (TTP) i czas trwania odpowiedzi (DOR). [REDACTED]
- w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie:
 - brak jest danych odnośnie całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz odpowiedzi całkowitej;
 - nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: [REDACTED];
 - analiza wykazała, że stosowanie Ixa-RD vs RD wiązało się ze statystycznie istotnym ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania VGPR – RR=2,489 (95% CI: 1,256; 3,723, a NNT=5 (95% CI: 3; 11);

Dla populacji szerszej niż wnioskowana tj. [REDACTED]

- w zakresie jakości życia nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami, tj. Ixa-RD vs RD. Wyniki wskazują, że jakość życia oceniana przez pacjentów utrzymywała się na tym samym poziomie.
- w ramach oceny przeżycia całkowitego [REDACTED]
- w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano, że omawiana terapia vs RD wydłuża przeżycie wolne od progresji o 11,7 miesiąca, gdzie mediana w badanej grupie wynosiła 21,4 miesiąca, natomiast w grupie kontrolnej mediana wynosiła 9,7 miesiąca – HR=0,543 (95% CI: 0,321; 0,918);
- wartości numeryczne dla mediany TTP i mediany DOR w grupie Ixa-RD były wyższe niż w grupie RD, jednak brak jest informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic ([REDACTED]).
- w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie:
 - brak jest danych odnośnie: [REDACTED];
 - analiza wykazała, że stosowanie Ixa-RD vs RD wiązało się ze statystycznie istotnym;
 - wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania ORR – RR=1,318 (95% CI: 1,041; 1,669, a NNT=6 (95% CI: 3; 28);
 - ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania VGPR – RR=2,162 (95% CI: 1,256; 3,723), a NNT=5 (95% CI: 3; 11);
 - w przypadku odpowiedzi całkowitej wartość dla RR nie była istotna statystycznie, natomiast wartość OR wykazała, że szansa uzyskania CR była ponad ośmiokrotnie wyższa – OR=8,318 (95% CI: 1,024; 67,599);

Dla populacji szerszej niż wnioskowana tj. [REDACTED] :

- w zakresie jakości życia nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami, tj. Ixa-RD vs RD. Wyniki wskazują, że jakość życia oceniana przez pacjentów utrzymywała się na tym samym poziomie.

- w ramach oceny przeżycia całkowitego [REDAKTOWANE]
 - w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano, że omawiana terapia vs RD wydłuża przeżycie wolne od progresji, gdzie mediana w badanej grupie nie została osiągnięta natomiast w grupie kontrolnej mediana wynosiła 12,9 miesiąca – HR=0,580 (95% CI: 0,401; 0,838);
 - wykazano również wydłużenie czasu do progresji choroby, gdzie mediana w badanej grupie nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 13,0 miesięcy – HR=0,550 (95% CI: 0,370; 0,819);
- [REDAKTOWANE];
- w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie:
 - brak jest danych odnośnie: [REDAKTOWANE];
 - nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie CR;
 - analiza wykazała, że stosowanie Ixa-RD vs RD wiązało się ze statystycznie istotnym:
 - wyższym o 20% prawdopodobieństwem uzyskania ORR – RR=1,198 (95% CI: 1,044; 1,375, a NNT=8 (95% CI: 5; 30);
 - wyższym o 64% prawdopodobieństwem uzyskania VGPR – RR=1,636 (95% CI: 1,238; 2,161), a NNT=5 (95% CI: 4; 11).

Bezpieczeństwo

Dla populacji wnioskowanej brak jest danych dotyczących częstości zdarzeń niepożądanych ogółem. Wyniki otrzymane dla szerszej populacji (mediana okresu obserwacji 23 miesiące) dla większości punktów końcowych również nie wykazują różnic istotnych statystycznie. Jedynie w przypadku zgonów w trakcie badania u pacjentów [REDAKTOWANE], wykazano niższą o prawie 90% szansę wystąpienia tego zdarzenia – OR=0,102 (95% CI: 0,020; 0,527). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane stopień ≥ 3 , ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane skutkujące redukcją dawki, zdarzenia niepożądane skutkujące odstawieniem któregoś z leków, zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia.

W przypadku analizy szczegółowych zdarzeń niepożądanych również brak jest danych dla populacji wnioskowanej. Wyniki otrzymane [REDAKTOWANE] (mediana okresu obserwacji 23 miesiące) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Ixa-RD względem schematu RD w odsetku pacjentów, u których wystąpił zawał serca, natomiast różnice na niekorzyść schematu Ixa-RD w zakresie częstości występowania: biegunki, biegunki w stopniu ≥ 3 , mdłości, trombocytopenii, trombocytopenii w stopniu ≥ 3 , wysypki. [REDAKTOWANE] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tych punktów końcowych.

W obu populacjach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z ChPL do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypka, ból pleców, obrzęki obwodowe.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Ninlaro (iksazomib) z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęstsze zdarzenia dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2508), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1316), zakażeń i zarażeń (1060) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1022).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu TOURMALINE-MM1 uczestniczyła niewielka grupa chorych zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [redacted] w związku z czym ocena statystyczna ewentualnych różnic w wynikach w tej subpopulacji jest znacznie utrudniona.
- Analiza wnioskodawcy opiera się na wynikach jednego badania RCT, w którym dane dotyczące wnioskowanej populacji są niepełne, a istotność statystyczna w przypadku części punktów końcowych nie została potwierdzona.
- Dla wyniku dotyczącego [redacted] [redacted] Jest to istotnym ograniczeniem analizy klinicznej, biorąc pod uwagę, że ten parametr zdrowotny został wykorzystany w analizie ekonomicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) wnioskodawca, zobowiązuje się do:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- b. [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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w dożywotnym (25 lat) horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty nabycia substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z progresją choroby,
- koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Ixa-RD w miejsce RD jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) dla porównania Ixa-RD vs RD z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż zgodnie z danymi wnioskodawcy wykorzystanymi w modelu ekonomicznym, w populacji docelowej tj. [redacted]

[redacted]

[redacted] Wskazane przez wnioskodawcę różnice median są wynikiem modelowania – oszacowano, że [redacted]

[redacted]

[redacted] Wyniki analizy wnioskodawcy w związku z powyższym są niepewne i należy interpretować je z dużą ostrożnością, szczególnie w zakresie [redacted]

[redacted]

W ramach niepewności dotyczących przedstawionych wyników należy wspomnieć o niedostosowaniu modelu wnioskodawcy do zapisów wnioskowanego programu lekowego

Wnioskodawca wskazał, że powyższy zapis nie został uwzględniony w modelu ze względu na

Z drugiej strony w dożywotnym horyzoncie czasowym powoduje ograniczenie kosztów w ramieniu interwencji przy równoczesnym braku takiego ograniczenia w ramieniu komparatora. Wnioskodawca wskazuje, że powyższe wynika z zapisów ocenianego programu lekowego oraz ChPL Ninlaro, przy czym ani wnioskowany program lekowy, ani ChPL Ninlaro nie, zatem istnieje możliwość

W modelu nie uwzględniono także ograniczenia czasu leczenia do 6 cykli w przypadku braku odpowiedzi w ramieniu komparatora, zgodnego z zapisami aktualnego programu lekowego B.54. W modelu wnioskodawcy czas leczenia RD nie jest ograniczony i jest ono kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, na podstawie ekstrapolowanych krzywych ToT i PFS – koszt substancji czynnych w ramieniu komparatora naliczany jest przez maksymalnie 24,4 roku, przy czym 99,9% pacjentów nie jest leczonych dłużej niż 8,4 roku tj. 109 cykli, co i tak wydaje się wartością zbyt dużą, bowiem zgodnie z danymi NFZ za lata 2015-2018 maksymalny czas leczenia schematem RD wyniósł 52 cykle (3,99 roku), a połowa pacjentów nie była leczona więcej niż 6 cyklami, przy czym dane NFZ dotyczą wszystkich pacjentów leczonych w programie B.54.

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 2019 r., poz. 784 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 rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii 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.

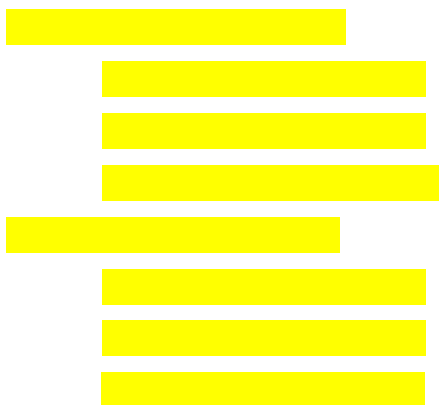
Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) była bardzo zbliżona do perspektywy NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów nowo włączanych do programu wynosić będzie:

- 157 pacjentów w 1 roku;
- 175 pacjentów w 2 roku;
- 193 pacjentów w 3 roku.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty leków i ich podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty hospitalizacji związanych z chorobą,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby,
- koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:



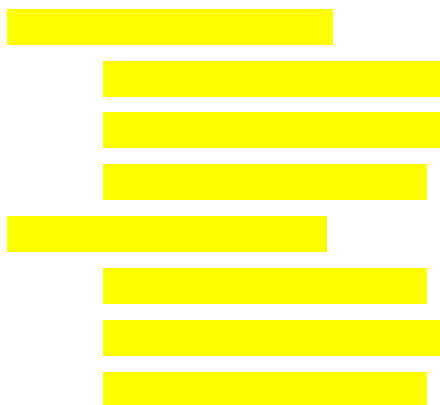
Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Zgodnie z programem lekowym leczenie icksazomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby. W modelu przyjęto, że leczenie protokołem może trwać maksymalnie 24 cykle, powołując się na zapisy ChPL Ninlaro – „Podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone”. Nie można wykluczyć, że pacjenci będą stosować terapię Ixa-RD dłużej niż przez 24 cykle. W kontekście analizy dla pierwszych dwóch lat nie ma to wpływu na wyniki. Byłby on widoczny dopiero w trzecim roku refundacji, w sytuacji gdy pacjenci rozpoczynający

terapię w I roku, kontynuowali by ją dłużej niż 24 cykle, co oznaczałoby stosowanie Ixa-RD w III roku refundacji. W niniejszej analizie ze względu na założenie dotyczące maksymalnego trwania terapii protokołem Ixa-RD, w III roku nie uwzględniano potencjalnych kosztów Ixa-RD generowanych u pacjentów kontynuujących leczenie od pierwszego roku.

- Na podstawie danych z badania TOURMALINE-MM1 przyjęto, że 61,5% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzyma kolejną linię terapii. Natomiast pozostałe 38,5% pacjentów zostanie poddanych obserwacji. Efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwycony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, co zostało uwzględnione w modelu. Takie założenie jest uzasadnione w przypadku analizy ekonomicznej, gdzie efekty zdrowotne uwzględnione w modelu opierają się na wynikach z badań klinicznych. Należy jednak mieć na uwadze, że w polskiej praktyce klinicznej postępowanie w zakresie farmakoterapii w przypadku progresji choroby może odbiegać od postępowania w badaniu lub odsetki pacjentów przyjmujących daną farmakoterapię mogą się różnić od tych uwzględnionych w modelu. Niemniej jednak, zgodnie w wynikami zamieszczonymi w kalkulatorze dołączonym do analiz wnioskodawcy, koszty generowane po progresji choroby są relatywnie niskie.
- Zgodnie z analizą wrażliwości największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego obserwuje się w przypadku scenariusza, w którym populacja docelowa obejmuje zarówno pacjentów nowo włączanych do programu lekowego, jak i pacjentów dotychczas leczonych schematem RD przechodzących na leczenie schematem Ixa-RD. Wariant ten wydaje się prawdopodobny, gdyż zapisy proponowanego programu lekowego dla iksazomibu nie wykluczają możliwości rozpoczęcia terapii Ixa-RD w trakcie leczenia schematem RD. Uwzględniając powyższe założenie, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna. Jednakże należy mieć na uwadze, że w ramach modelu przeprowadzono ekstrapolację wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy.

[Redacted content]

Mając na względzie powyższe ograniczenia zasadnym się wydaje się więc zaproponowanie dodatkowo instrumentów dzielenia ryzyka opartych o wyniki oraz obniżenie

Uwagi do programu lekowego

Zapisy proponowanego programu lekowego nie są całkowicie zbieżne z ChPL Ninlaro. Dotyczy to przede wszystkim – wskazanie rejestracyjne dopuszcza stosowanie icksazomibu po co najmniej jednym schemacie terapeutycznym,

Zasadne wydaje się połączenie proponowanego programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” z obowiązującym już programem B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ z dnia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (poz. 51)), obejmującym pozostałe leki finansowane w analizowanym wskazaniu, w tym wybrany komparator – lenalidomid.

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.

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 (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie generujące oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Ninlaro oparte na założeniu upowszechnienia wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Ninlaro we wnioskowanym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2018/2019
- American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario (ASCO/CCO) 2019
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- Prescrire 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2016

Wytyczne rekomendują terapię icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Terapia ta najczęściej

wskazywana jest jako opcja terapeutyczna po co najmniej jednej linii leczenia (co jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym),

. W rekomendacji Prescrire z 2018 roku wskazano, że iksazomib dołączony do terapii lenalidomid + deksametazon nie stanowi wartości dodanej, gdyż w badaniu klinicznym nie wykazano jego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia. W rekomendacjach z 2016 roku (NICE oraz IMWG) nie odniesiono się do stosowania iksazomibu gdyż lek ten został zarejestrowany dopiero pod koniec tego roku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji 7 instytucji:

- 4 rekomendacji dotyczyło stosowania iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia:
 - 2 negatywne:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2017 – ze względu na brak kosztowej efektywności terapii;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019 – ze względu na niepewność co do skuteczności wnioskowanego schematu leczenia;
 - 2 pozytywne, w których powoływano się na dodatkową korzyść dla pacjenta:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2017 dodatkowo zwróciło uwagę na konieczność dostarczenia długookresowych danych klinicznych dotyczących stosowania iksazomibu;
 - Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba) 2017.
- 2 rekomendacje dotyczyły stosowania iksazomibu w skojarzeniu z LEN i DEX u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej przynajmniej 2 protokoły leczenia - obie rekomendacje były pozytywne. Uzasadnieniem dla takiego stanowiska były:
 - obiecujące wyniki dla efektywności klinicznej oraz efektywność kosztowa – NICE 2018;
 - akceptowalny koszt za QALY – Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket (TLV) 2018.
- 1 rekomendacja dotyczyła leczenia iksazomibem skojarzonego z LEN i DEX u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia i występujące wysokie ryzyko cytogenetyczne, lub u których stosowano przynajmniej 2 protokoły leczenia:
 - CADTH 2017 – była ona negatywna ze względu na niepewność co do skuteczności klinicznej protokołu Ixa-RD;

Ponadto na stronie All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) odnaleziono informację, że ze względu na rekomendację NICE odstąpiono od oceny produktu leczniczego Ninlaro. Natomiast Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018 rekomendacja była negatywna z przyczyn formalnych – brak złożenia dokumentów przez podmiot odpowiedzialny. Na stronie czeskiej agencji Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) odnaleziono informację, że produkt leczniczy Ninlaro został najpierw negatywnie oceniony w 2016 r., a następnie pozytywnie oceniony jeszcze w tym samym roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ninlaro jest finansowane ze środków publicznych w

ze środków publicznych wynosi

We wszystkich przypadkach poziom refundacji

Wyjątek stanowią

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4047.2018.16.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Ninlaro (ixazomibum) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Ninlaro (ixazomibum) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”
2. Raport nr OT.4331.33.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Analiza weryfikacyjna