

Rekomendacja nr 49/2021

z dnia 5 maja 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1182.0, Pomalidomid **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Do analizy włączono randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) OPTIMISMM. Zgodnie z jego wynikami stosowanie omawianej interwencji wiązało się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno w populacji ogólnej (11,2 miesiąca vs 7,1 miesiąca) jak i u pacjentów leczonych omawianym schematem w drugiej linii (20,7 miesiąca vs 11,6 miesiąca). Dodatkowo stwierdzono statystyczną istotność różnicy dla odsetka pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (82,2% vs 50,0%).

Dla porównania w badaniu CASTOR oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w porównaniu z bortezomibem skojarzonym z deksametazonem (Vd) wykazano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (9,5 miesiąca vs 6,1 miesiąca) oraz w subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid (21,2 miesiąca vs 7,0 miesięcy). Dodatkowo stwierdzono statystyczną istotność różnicy dla odsetka pacjentów którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na korzyść DVd w stosunku do Vd (96,4% vs 47,3%).

Ze względu na różnice w charakterystyce pacjentów oraz odmiennej metodologii badań, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem powyższych badań. Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się pod kątem wcześniej stosowanego leczenia. W badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, u których stosowano 1-3 wcześniejsze linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISMM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, w badaniu CASTOR, pacjenci otrzymali tylko 8 cykli Vd (bortezomib + deksametazon), natomiast w badaniu OPTIMISMM Vd podawano pacjentom przez cały okres trwania badania.

Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu OPTIMISMM nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między grupami PVd oraz Vd. Autorzy publikacji tłumaczą to faktem, iż badanie wciąż trwa, a końcowy wynik zostanie przedstawiony w przypadku osiągnięcia liczby zdarzeń równej 379/559 (68%) chorych (podczas gdy obecna analiza odpowiada 176 (31%) zdarzeniom). Dodatkowo, mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 15,6 miesiąca, natomiast dla komparatora opublikowano wyniki badań przy uwzględnieniu mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,0 miesięcy.

W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów wskazujących na wyższość terapii schematem PVd nad terapią DVd, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (perspektywę wspólną testowano w ramach analizy wrażliwości). Przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca (mediana PFS z badania OPTIMISMM).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Według odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem, lub rekomendowany warunkowo pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, którzy przeszli lub nie kwalifikują się

do przeszczepu komórek macierzystych, i u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid przez co najmniej 2 cykle nie jest rekomendowany ze względu na brak wystarczających dowodów na równoważność w stosunku do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz brak poprawy w zakresie przeżycia całkowitego w stosunku do terapii bortezomibem z deksametazonem.

Prezes Agencji mając na względzie dowody naukowe oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowego schematu trójlekowego, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak bezpośredniego porównania z komparatorem, odmienna metodologia zestawionych badań, badanie dla wnioskowanej interwencji nie zostało jeszcze zakończone, brak wykazanej wyższości nad pozostałymi schematami), uważa za zasadne finansowanie terapii pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jednakże pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

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

- Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 4 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398507 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 3 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398491 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 2 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398484 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 1 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398477 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1182.0, Pomalidomid. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe). 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 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie aktualne wytyczne kliniczne oraz technologie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za komparator dla omawianej interwencji należy uznać daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imnovid:

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid;
- w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z zarejestrowanymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące bezpośrednio stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd) w porównaniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym który otrzymali jeden do trzech schematów leczenia, w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia – OPTIMISM. Do badania włączono 559 pacjentów. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 15,6 miesiąca.

Dla komparatora włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – CASTOR. Do badania włączono 498 pacjentów z czego 209 pacjentów było wcześniej leczonych lenalidomidem. Mediana okresu obserwacji wynosiła:

- 7,4 (mediana) miesiąca – główna publikacja;
- 19,4 (mediana) miesiąca – publikacja pełnotekstowa;

- 31,3 (mediana) miesiąca – abstrakt;
- 40,0 (mediana) miesięcy – publikacja pełnotekstowa;
- 47,0 (mediana) miesięcy – abstrakt.

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przy użyciu skali Cochrane jako niskie dla prawie wszystkich domen w obu badaniach. Jedynie w przypadku oceny zaślepienia badaczy i pacjentów ryzyko zostało ocenione jako nieznane ze względu na otwarty charakter badań.

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności praktycznej pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, wcześniej leczonych lenalidomidem.

Punktami końcowymi uwzględnionymi w analizie klinicznej były:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall Survival* (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby – ang. *Progression Free Survival* (PFS);
- ogólna odpowiedź na leczenie – częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza; zgodnie z kryteriami International Myeloma Working Group (IMWG),
- przekonująca odpowiedź całkowita – zgodnie z kryteriami IMWG,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do
- potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji po leczeniu następnej linii (czas od randomizacji do momentu drugiej obiektywnej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi pierwsze),

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego wyników, a jedynie zestawienie wyników w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS), ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz bardzo dobrej częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie (VGPR+). Wyniki z badania CASTOR przedstawiono dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem.

W wyżej przedstawionych badaniach uzyskano następujące wyniki:

- W zakresie PFS
 - OPTIMISMM:
 - mediana PFS dla pacjentów leczonych Pvd vs Vd w linii 2+ wyniosła: 11,2 msc vs 7,1 msc — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie Pvd – HR=0,61 (95%CI: 0,49; 0,77);
 - w subpopulacji pacjentów leczonych Pvd vs Vd w 2 linii, mediana PFS wynosiła 20,7 msc vs 11,6 msc — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie Pvd – HR=0,54 (95%CI: 0,36; 0,82);

- CASTOR:
 - mediana PFS dla pacjentów leczonych DVd vs Vd, u których stosowano wcześniej lenalidomid (linia 2+) wyniosła: 9,5 msc vs 6,1 msc — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie DVd – HR=0,40 (95%CI: 0,28; 0,58);
 - w subpopulacji pacjentów leczonych DVd vs Vd w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid, mediana PFS wyniosła: 21,2 msc vs 7,0 msc — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie DVd – HR=0,30 (95%CI: 0,11; 0,82)
- w zakresie odpowiedzi na leczenie:
 - OPTIMISMM:
 - W populacji ogólnej stwierdzono statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów którzy osiągnęli ORR na korzyść PVd w stosunku do Vd: 82,2% vs 50,0%, OR=5,02 (95%CI: 3,35; 7,52)], NNT= 4 (95%CI: 3; 4);
 - CASTOR:
 - W populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej lenalidomid (linia 2+) stwierdzono statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów którzy osiągnęli ORR na korzyść DVd w stosunku do Vd: 96,4% vs 47,3%, OR=29,69 (95%CI: 8,84; 99,63), NNT= 2 (95%CI: 2; 3);
- W zakresie bardzo dobrej częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie (VGPR+)
 - OPTIMISMM:
 - W populacji ogólnej odsetek pacjentów VGPR+ był istotnie statystycznie większy w grupie PVd niż Vd: 52,7% vs 18,3%, OR=5,0 (95%CI: 3,4; 7,4), NNT= 3 (95%CI: 3; 4);
 - CASTOR:
 - W populacji pacjentów, u których stosowano wcześniej lenalidomid (linia 2+) odsetek pacjentów, którzy osiągnęli VGPR+ był istotnie statystycznie większy w grupie DVd niż Vd: 61,4% vs 18,8%, OR=6,91 (95%CI: 3,61; 13,21), NNT=3 (95%CI: 2; 4).

Dodatkowo w badaniu OPTIMISMM uzyskano następujące wyniki:

- Istotnie statystycznie
 - mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 0,9 msc w grupie, która otrzymała PVd oraz 1,4 miesiąca (0,8; 1,9) w grupie leczonej Vd;
 - mediana czasu do rozpoczęcia kolejnego schematu leczenia wyniosła 22,4 miesiąca (95% CI: 17,18; 29,50) w grupie która otrzymała PVd oraz 8,51 miesiąca (95% CI: 7,26; 10,02) w grupie leczonej Vd. HR=0,42 (95%CI: 0,33; 0,54);
 - całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 12,5% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 3,2% pacjentów u których stosowano Vd – OR=4,25 (95% CI: 2,00; 9,03);
 - bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie stwierdzono u 37,0% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 14,4% pacjentów u których stosowano Vd – OR 3,50 (95% CI: 2,31; 5,29);

- stabilną postać choroby zaobserwowano u 11,4% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 38,1% pacjentów, u których stosowano Vd. Stwierdzono istotność statystyczną różnic na niekorzyść PVd – OR=0,21 (95% CI: 0,13; 0,32);
- nieistotne statystycznie
 - nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między grupami PVd oraz Vd. Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę na to, że wynik analizy może być spowodowany niedojrzałością wyników OS (dane są nadal zbierane);
 - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 13,7 miesiąca (95% CI: 10,9; 18,1) w grupie która otrzymała PVd oraz 10,9 miesiąca (95% CI: 8,1; 14,8) w grupie leczonej Vd;
 - częściową odpowiedź na leczenie stwierdzono u 29,5% pacjentów którzy otrzymali PVd oraz u 31,7% pacjentów u których stosowano Vd;
 - progresję choroby zaobserwowano u 3,9% pacjentów którzy otrzymali PVd oraz u 5,8% pacjentów u których stosowano Vd.

Przekonującą całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 3,2% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 0,7% pacjentów, u których stosowano Vd. Nie stwierdzono istotności statystycznej dla OR. Dla RD stwierdzono istotność statystyczną na korzyść PVd – RD=0,02 (0,002; 0,05), a NNT=50 (95% CI: 20; 500).

Jakość życia w badaniu OPTIMISMM oceniano w populacji 449 pacjentów: 240 (85%) z grupy PVd oraz 209 (75%) z grupy Vd. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (ang. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer), QLQ-MY20 oraz EQ-5D-3L.

W trakcie badania nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w pogorszeniu objawów między grupami. Nieistotne klinicznie pogorszenie wyniku stwierdzono w domenach: globalnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli, funkcjonowania społecznego oraz działań niepożądanych terapii w kilku pierwszych cyklach leczenia.

Bezpieczeństwo

Synteza ilościowa wyników nie była możliwa do przeprowadzenia – wykonano jedynie zestawienie wyników.

W badaniu OPTIMISMM (PVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- neutropenii stopnia 3-4 (OR=7,69 [4,71; 12,54]; NNH=3 [2; 3]),
- zakażeń stopnia 3-4 (OR=2,07 [1,39; 3,10], NNH=7 [5; 16]).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia, drugiego nowotworu pierwotnego, trombocytopenii stopnia 3-4, obwodowej neuropatii czuciowej stopnia 3-4.

W badaniu CASTOR (DVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- drugiego nowotworu pierwotnego (OR= 2,84 [1,01; 8,00], NNH=27 [14; 506]),
- neutropenii stopnia 3-4 (OR=3,23 [1,59; 6,55], NNH=11 [7; 25],
- trombocytopenii stopnia 3-4 (OR=1,74 [1,20; 2,52]; NNH=7 [4; 22]).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia,
- zakażeń stopnia 3-4,

- obwodowej neuropatii czuciowej stopnia 3-4.

Dodatkowo w badaniu OPTIMISMM (Pvd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- zgonu w trakcie leczenia (OR=2,31 [1,15; 4,67], NNH=20 [10; 100])
- poważnego zdarzenia niepożądanego (OR=1,83 [1,30; 2,57], NNH=6 [4; 14])

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących punktów końcowych:

- zgony w okresie obserwacji;
- zgony związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie przyjmowania głównego leku;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (dowolny lek);
- drugi nowotwór pierwotny;
- inwazyjny drugi nowotwór pierwotny.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL:

- najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (46,8%), trombocytopenia (36,7%) i niedokrwistość (28,4%);
- najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa czuciowa (47,8%);
- najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), trombocytopenia (27,3%) i niedokrwistość (14,0%);
- najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (11,5%);
- do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,0%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (2,9%), zatorowość płucna (2,9%), grypa (2,9%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem. Dodatkowo ze względu na różnice w charakterystyce pacjentów oraz odmiennej metodologii badań, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego. Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się pod kątem wcześniej stosowanego leczenia. W badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, u których stosowano 1-3 wcześniejsze linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISMM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, w badaniu CASTOR, pacjenci otrzymali tylko 8 cykli Vd (bortezomib + deksametazon), natomiast w badaniu OPTIMISMM Vd podawano pacjentom przez cały okres trwania badania.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- populację w badaniu CASTOR stanowili pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Populacja ta jest zatem szersza niż populacja analizowana, w której pacjenci stosowali jedną do trzech wcześniejszych linii leczenia, w tym jeden schemat zawierający lenalidomid. W głównej

publikacji badania CASTOR nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem. Wyniki dla subpopulacji pacjentów odpowiadającej analizowanej populacji przedstawiono w abstraktach konferencyjnych Usmani 2018 i Weisel 2019, przy czym dotyczą one jedynie przeżycia wolnego od progresji (z uwzględnieniem podziału na chorych leczonych analizowanymi lekami niezależnie od wcześniejszej linii leczenia oraz w 2 linii) i odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, m.in. ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+), które były również analizowane w badaniu OPTIMISMM;

- badania CASTOR i OPTIMISMM są badaniami open-label.
- w badaniu CASTOR randomizacja była stratyfikowana wg. International Staging System (ISS), ilości wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2 lub 3 vs. >3) oraz uprzedniego stosowania bortezomibu („tak” lub „nie”). W stratyfikacji nie uwzględniono wcześniejszego stosowania lenalidomidu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce terapii pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, przyjęto 11,2 msc horyzont czasowy. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywę wspólną pominięto w analizie podstawowej ze względu na znikome koszty ponoszone przez świadczeniobiorców.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków oraz koszty podania leków.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania schematu PVd vs DVd są:

[Redacted content]

Analiza wrażliwości wykazała, że przy przyjęciu odmiennych scenariuszy różnica w kosztach nie ulega znacznej zmianie.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przeprowadzonych oszacowań jest fakt, że nie przedstawiono dowodów pozwalających jednoznacznie stwierdzić równorzędność terapii, z związku z czym wyniki przedstawionej analizy minimalizacji kosztów należy traktować jako niepewne. Ze względu na różnice w metodologii badań OPTIMISM oraz CASTOR nie możliwym było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W zestawieniu wyników dla terapii oraz komparatora wnioskodawca stwierdził niewielkie różnice, w związku z czym założył brak różnic w efektach leczenia schematami PVd oraz DVd.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (dotyczy technologii opcjonalnej, tj. DVd) przyjęto efekt zdrowotny równy 0,77, tj. wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej lenalidomidem, bortezomibem i/lub talidomidem z badania Moreau 2019 ze względu na brak badań oceniających użyteczność stanu zdrowia chorych leczonych PVd czy DVd. W związku z tym, że w ramach niniejszej analizy PVd porównywano jedynie z DVd, wartość oszacowanego współczynnika nie ma żadnego wpływu na analizę.
- Stosowanie zarówno PVd, jak i DVd związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych schematach na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PVd oraz DVd było niemożliwe ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu dla DVd w subpopulacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej lenalidomidem. W związku z powyższym nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe, a ich wiarygodne porównanie pomiędzy terapiami jest niemożliwe.

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.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości PVD nad DVD, dlatego też 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.

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 w przypadku podjęcia decyzji o refundacji pomalidomidu (Imnovid) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie trwania leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego różni się nieznacznie od perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta.

Wnioskodawca oszacował, że wnioskowaną technologię stosować będzie:

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

W modelu uwzględniono koszty związane z terapią, w tym koszty leków i koszty podania leków. Wnioskodawca założył, iż koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapiami dlatego zostały pominięte.

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- pomimo braku dowodów na brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych uznano, że koszty ich leczenia nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapii;
- liczebność populacji docelowej oszacowano wyłącznie na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii, dlatego też wyniki należy interpretować z ostrożnością. Jednakże należy zaznaczyć, iż inne warianty, także na podstawie wyników ankiety, były testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości;
- zmiana struktury rynku została określona na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii co może budzić niepewność co do rzeczywistego przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do 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.

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje krajowe, międzynarodowe i zagraniczne 6 towarzystw naukowych, które odnosiły się do leczenia szpiczaka:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polska Unia Onkologii (PUO) 2019;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018, 2020;
- The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019;
- National Cancer Institute (NCI) 2021;
- British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum 2014;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG) 2019;
- Mayo Stratification 2017;
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2021.

Zgodnie z wytycznymi PTOK/PUO 2019 schematy leczenia takie jak m.in. pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania. EHA-ESMO wskazuje, że pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid; natomiast zgodnie z wytycznymi NCCN z 2021 roku, pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stanowi jedną z terapii preferowanych w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤ 60 dni po zakończeniu jednej z terapii (wskazanie inne niż analizowane). W wytycznych IMWG z 2021 roku pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych u chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytoowego opornych na leczenie lenalidomidem oraz jedną z alternatywnych opcji terapeutycznych u chorych bez oporności na lenalidomid. Wg. wytycznych IMWG, jest to schemat zalecany w przypadku drugiego i kolejnego nawrotu szpiczaka plazmocytoowego, jeśli nie był stosowany wcześniej.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 3 agencji:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2019a, PBAC 2019b.

Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem (HAS 2020, PBAC 2019b), lub rekomendowany warunkowo pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2019).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przeszli lub nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych, i u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid przez co najmniej 2 cykle nie jest rekomendowany ze względu na brak wystarczających dowodów na

równoważność w stosunku do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz brak poprawy w zakresie OS w stosunku do terapii bortezomibem z deksametazonem (PBAC 2019a).

Dodatkowo odnaleziono informacje, że 3 agencje:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2019;

nie przeprowadziły oceny ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Imnovid jest finansowana w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Niemcy, Szwecja. W każdym z krajów poziom refundacji wynosi 100%. Instrument podziału ryzyka jest stosowany w dwóch z krajów (w Danii oraz Szwecji). Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.384.2020.15.AP, PLR.4500.385.2020.15.AP, PLR.4500.386.2020.16.AP, PLR.4500.387.2020.15.AP) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2021 z dnia 4 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomidum) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2021 z dnia 4 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomidum) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”
2. Raport nr OT.4231.4.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna.