

Rekomendacja nr 61/2021

z dnia 2 czerwca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumabum)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo
zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)
daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem
i deksametazonem”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz po wdrożeniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.

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 zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz po wdrożeniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.

Pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

W powyższym badaniu wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, wyższość schematu Dara-VTD nad VTD w zakresie: oceny rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) po leczeniu konsolidacyjnym (28,9% vs 20,3%); braku minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu konsolidującym (ocena z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowej – 63,7% vs 43,5%; ocena z użyciem sekwencjonowania kolejnej generacji – 56,6% vs 36,8%); uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej po leczeniu konsolidującym (38,9% vs 26,0%). Jednakże ze względu na zbyt krótki okres obserwacji w żadnej z analizowanych grup mediany nie zostały osiągnięte.

Biorąc jednak pod uwagę ograniczeniem oszacowania związane z niepełną dojrzałością danych klinicznych włączonych do modelu, zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (w momencie odcięcia zbierania (mediana okresu obserwacji 18,8 miesięcy), odsetek zdarzeń w zakresie przeżycia wolnego od progresji (progresja lub zgon) wyniósł 8,3% w grupie D-VTD i 16,8% w grupie VTD, zaś odsetek zgonów 2,6% i 5,9% odpowiednio w ramieniu DVTd i VTD) zasadnym jest pogłębienie propozycji zaproponowanego dotychczas instrumentu dzielenia ryzyka.

Pod uwagę wzięto także wyniki analizy wpływu na budżet płatnika skutkujące wzrostem wydatków z perspektywy płatnika (przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Należy spodziewać się, że w dłuższym horyzoncie czasowym nie dojdzie do ustalenia równowagi na rynku (wydłużając horyzont o kolejne dwa lata oraz zakładając udział schematu D-VTD odpowiednio na poziomie), wydatki (z uwzględnieniem RSS) wyniosą) i w związku z tym zasadnym jest wdrożenie drugiego instrumentu dzielenia ryzyka.

Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwe korzyści kliniczne płynące z zastosowania daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże ze względu na niepewność związaną z wpływem na budżet płatnika, warunkiem sine qua non pozytywnej rekomendacji jest pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.

Przedmiot wniosku

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

- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228 – proponowana cena zbytu netto ;
- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235 – proponowana cena zbytu netto ;
- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596 – proponowana cena zbytu netto .

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – „1187.0, Daratumumab”. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi 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. Charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby, dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz technologie aktualnie finansowane za komparator należy uznać trójlekowy schemat VTD (bortezom, talidomid, deksametazon).

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 on wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;
- w monoterapii u dorosłych pacjentów 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.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

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 oparto o jedno randomizowane badanie CASSIOPEIA (NCT02541383), wieloośrodkowe, prowadzone bez zaślepienia (7 publikacji w tym publikacja Moreau 2019 i abstrakty konferencyjne: Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a) oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 18,8 miesiąca. Badanie składało się z dwóch faz:

- Faza pierwsza – randomizacji poddano 1085 pacjentów. Obejmowała ona leczenie indukcyjnej i konsolidującej. Po leczeniu indukcyjnym pacjenci byli poddawani mobilizacji komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu oraz czynnika stymulującego wzrost granulocytów (dozwolone było użycie pleryksaforu). Po otrzymaniu melfalanu, przeprowadzano przeszczepienie komórek macierzystych. Po odbudowie układu krwiotwórczego pacjenci przystępowali do leczenia konsolidującego. Mediana czasu leczenia (leczenia indukcyjnego, autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz leczenia konsolidującego) wynosiła 8,9 (zakres: 7,0-12,0) miesiąca w grupie D-VTD oraz 8,7 (zakres: 6,4-11,5) miesiąca w grupie VTD. Pacjenci osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania;
- Faza druga – pacjenci po drugiej randomizacji otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem w dawce 16 mg/kg m.c., podawaną co 8 tygodni lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby lub przez maksymalnie 2 lata. Do drugiej fazy badania przeszło: 458 (84,3%) chorych z grup D-VTD i 428 (79,0%) z grupy VTD.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania CASSIOPEIA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA wykazano w domenie: zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, co wynika z braku zastosowania zaślepienia w badaniu. Średnie ryzyko błędu wykazano dla domeny: selektywna prezentacja wyników. W pełnotekstowych publikacjach z badania CASSIOPEIA opisano prawie wszystkie punkty końcowe, które założono w protokole badania – wyjątek stanowi ocena czasu odpowiedzi, natomiast wyniki dotyczące oceny jakości życia zaprezentowano tylko w formie doniesienia konferencyjnego. W pozostałych domenach wnioskodawca wskazał niskie ryzyko błędu systematycznego.

Skuteczność kliniczna

W zakresie badania CASSIOPEIA wykazano wyższość schematu Dara-VTD nad VTD w zakresie:

- oceny rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) po leczeniu konsolidacyjnym:
 - 28,9% vs 20,3% - OR=1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), a NNT=12 (95% CI: 8; 29);
- braku minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu konsolidującym:
 - ocena z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowowej – 63,7% vs 43,5% - OR=2,27 (95% CI: 1,78; 2,90), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);

- ocena z użyciem sekwencjonowania kolejnej generacji – 56,6% vs 36,8% - OR=nie przedstawiono, a NNT=6 (95% CI: 4; 8);
- uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej po leczeniu konsolidującym:
 - 38,9% vs 26,0% - OR=1,82 (95% CI: 1,40; 2,36), a NNT=8 (95% CI: 6; 14);
- przeżycia wolnego od progresji:
 - mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup – HR=0,47 (95% ci; 0,33; 0,67). Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia bez progresji choroby wyniosło 92,7% w grupie D-VTD i 84,6% w grupie VTD;
- przeżycia całkowitego:
 - mediany czasu przeżycia nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD (2,6% vs 5,9%) – HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80).

Wyniki dotyczące jakości życia z badania CASSIOPEIA przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Roussel 2019 odnaleziono informacje na temat jakości życia chorych, analizowanej po 100 dniach od ASCT. Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT pomiędzy porównywanymi terapiami w obrębie ogólnego stanu zdrowia (GHS, Global Health Status), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (populacja bezpieczeństwa) – łącznie 1074 pacjentów: 536 w grupie D-VTD oraz 538 w grupie VTD.

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD odnotowano istotnie więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD:

- neutropenii RR = 1,77 (95% CI: 1,41; 2,23), NNH = 8 (95% CI: 6; 13);
- małopłytkowości RR = 1,50 (95% CI: 1,14; 1,97), NNH = 15 (95% CI: 9; 44);
- limfopenii RR = 1,48 (95% CI: 1,11; 1,97), NNH = 17 (95% CI: 10; 59).

Powyższe wyniki były spójne z analizą ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup.

W zakresie zdarzeń niehematologicznych dla większości nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności – RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), NNH = 17 (95% CI: 9; 134).

Analiza ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenianych grupach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w przynajmniej jednej z grup występowały u 47% pacjentów w obu ocenianych grupach. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia neutropenii RR = 2,63 (95% CI: 1,18; 5,90).

Natomiast ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było znamienne, o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD – RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,90), NNT = 45 (95% CI: 25; 308).

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano istotnie o 78% mniejsze ryzyko wystąpienia AEs prowadzącego do zgonu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), NNT = 49 (95% CI: 29; 180).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- mediana OS/ PFS nie została osiągnięta, co wskazuje na niedojrzałość danych (immature);
- istnieje niespójność w prezentowaniu danych dla punktu końcowego (brak minimalnej choroby resztkowej niezależnie od odpowiedzi na leczenie - ocena z użyciem sekwencjonowania kolejnej generacji) pomiędzy abstraktem konferencyjnym Avet-Loiseau 2019a/ publikacją Mareau 2019 a abstraktem konferencyjnym Avet-Loiseau 2019.
- badanie CASSIOPEIA zostało przeprowadzone bez zaślepienia, co mogło mieć wpływ na przeprowadzaną w nim ocenę bezpieczeństwa oraz analizę jakości życia;
- W badaniu CASSIOPEIA pacjenci z częściową lub lepszą odpowiedzią na leczenie indukcyjne/konsolidujące zostali poddani drugiej randomizacji, w wyniku której kwalifikowani byli do leczenia podtrzymującego daratumumabem lub obserwacji. Taka konstrukcja badania uniemożliwia wykazanie wprost korelacji między sCR a PFS oraz wydaje się zaburzać ukazanie pełnego/jasnego wpływu samej fazy indukcji/konsolidacji na PFS. Podobne stanowisko przedstawiono w raporcie EPAR (i SMC 2020). Z tego względu podmiot odpowiedzialny na potrzeby procesu rejestracji przedstawił dodatkową analizę PFS, w ramach której cenzorowaniu poddano pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące po 2. randomizacji. Analiza ta wykazała zbliżone wyniki do wariantu podstawowego dla dostępnego okresu obserwacji 29,2 miesięcy.

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 daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikującymi się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W tym celu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez świadczeniobiorcę:

- koszty lekowe;
- koszty administracji leczenia;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia skojarzonego;
- koszty autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych;
- koszty obserwacji pacjenta przed progresją choroby;
- koszty związane z drugą oraz trzecią linią leczenia;
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Oszacowany ICUR dla porównania DVTd vs VTd wyniósł:

- [redacted] z uwzględnieniem RSS;
- [redacted] bez uwzględnienia RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wynosi:

- dla opakowania Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml: [redacted],
- dla opakowania Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml: [redacted],
- dla opakowania Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml: [redacted].

Wyliczona cena progowa jest nieznacznie wyższa niż wnioskowana, należy mieć jednak na uwadze, że została ona wyliczona na podstawie modelu opartego na danych, które nie są w pełni dojrzałe w związku z czym dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego musiały być ekstrapolowane.

Oszacowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR mieściła się w zakresie [redacted] w wariancie z RSS ([redacted] bez RSS). W obu wariantach najmniejszą wartość ICUR uzyskano przy przyjęciu stóp dyskontowych równych 0%. Z kolei maksymalną wartość ICUR osiągnięto w przypadku skrócenia horyzontu analizy do 10 lat i wiązało się to ze zmianą wnioskowania względem analizy podstawowej, zarówno przy uwzględnieniu RSS jak i bez RSS (prawie 3-krotny wzrost ICUR względem analizy podstawowej).

W wariancie z RSS dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności DVTd względem VTd w wariancie z RSS wynosi [redacted] zaś w wariancie bez RSS [redacted] (dla proggu opłacalności 155 514 zł/QALY).

Ograniczenia

Ograniczeniem danych klinicznych (badanie CASSIOPEIA) jest ich niepełna dojrzałość, zarówno w zakresie przeżycie wolnego od progresji choroby jaki i przeżycia całkowitego. Modelowanie przeżycia w niniejszej analizie oparto na wynikach badania CASSIOPEIA przedstawionych w publikacji Moreau 2019. Według publikacji Moreau 2019 w momencie odcięcia zbierania danych w dniu 19.06.2018 r. (mediana okresu obserwacji 18,8 miesiący), odsetek zdarzeń w zakresie PFS (progresja lub zgon) wyniósł 8,3% w grupie D-VTD i 16,8% w grupie VTD, zaś odsetek zgonów 2,6% i 5,9% odpowiednio w ramieniu DVTd i VTD. W związku z tym, konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia znacznie poza horyzont badania. W tym celu wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór odpowiednich rozkładów przeprowadzono z uwzględnieniem kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowania krzywych do danych zewnętrznych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości, a ich uwzględnienie nie wpływało na zmianę wniosku w wariacie z RSS.

Dodatkowo należy zauważyć, że w modelu ekonomicznym ponad połowa pacjentów stosuje w ramach III linii leczenia schemat zawierający daratumumab (DvD). Wnioskodawca nie przeanalizował czy pacjenci leczeni D-VTD w pierwszej linii leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, po progresji choroby będą mogli zostać włączeni do programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Z jednej strony żaden z zapisów programu lekowego B.54 nie wyklucza możliwości włączenia pacjentów uprzednio leczonych w ramach pierwszej linii schematem zawierający daratumumab. Z drugiej jednak strony w badaniu CASTOR, stanowiącym podstawę rejestracji dla zastosowania daratumumabu w schemacie DvD w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, uprzednie leczenie daratumumabem stanowiło kryterium wykluczenia.

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 2021 r., poz. 523 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 związku z identyfikacją badań randomizowanych wykazujących wyższość D-VTD nad VTD, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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 pozytywnej decyzji o refundacji daratumumabu, stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanej technologii, spowoduje wzrost wydatków:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przyjął dwuletni horyzont czasowy, jednakże wydaje się on za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. Kluczowym aspektem przy doborze długości horyzontu czasowego zgodnie z wytycznymi AOTMiT i wymaganiami minimalnymi jest stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku. Należy pamiętać o sytuacji związanej z refundacją lenalidomidu w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim w ramach programu lekowego B.54. Analizując kwoty refundacji i liczby pacjentów stosujących lenalidomid w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim w ramach programu B.54 w odniesieniu do kwot i liczb szacowanych w BIA wnioskodawcy załączonym do zlecenia nr BIP 226/2013, można obserwować duże rozbieżności między prognozami a wartościami sprawozdanyymi przez NFZ.

W związku z czym wydaje się, że dwuletni horyzont przyjęty przez wnioskodawcę w aktualnie ocenianym BIA, może okazać się niewystraszający, analogicznie jak miało to miejsce w opornym i nawrotowym szpiczaku.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na niepewność dotyczącą stabilizacji rynku, Agencja przeprowadziła oszacowania dla kolejnych dwóch lat. Zakładając udział schematu D-VTD na poziomie [REDACTED] odpowiednio 1, 2, 3 i 4 roku analizy, otrzymano wzrost wydatków inkrementalnych (z uwzględnieniem RSS) wynoszący:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

Wnioskodawca nie przeanalizował czy pacjenci leczeni Dara-VTD w pierwszej linii leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, po progresji choroby będą mogli zostać włączeni do programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Żadne z zapisów programu lekowego B.54 nie wyklucza możliwości włączenia pacjentów uprzednio leczonych w ramach pierwszej linii schematem Dara-VTD.

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 zaproponowano rozwiązania, które pozwolą na pokrycie kosztów związanych z finansowaniem produktu leczniczego Darzalex we wnioskowanym wskazaniu. Źródłem oszczędności miałyby być



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 dokumentów odnoszących się do leczenia dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się wysokodawkowej chemioterapii i do procedury autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polska Grupa Szpiczakowa (PTHiT-PGSz) 2021;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021
- European Myeloma Network (EMN) 2018;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- American Society of Oncology and Cancer Care Ontario (ASCO) 2019;
- Mayo Clinic 2021;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Pathways 2021;
- wytyczne ekspertów klinicznych (publikacja Samaras 2019).

W wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021 wskazano, że w leczeniu chorych kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i do procedury auto-HSCT preferowane są następujące schematy

indukujące: VTD, VCD, VRD, PAD, Dara-VTD. W kolejnych polskich wytycznych PTOK 2020 w ocenianym wskazaniu wymieniane są trzy trójlekowe schematy VTD, VCD dodatkowo wspomniano o „obietujących” wynikach badań prowadzonych nad dodaniem daratumumabu do klasycznych trójlekowych schematów indukujących (VTD lub VRD).

W większości odnalezionych wytycznych PTOK 2020, PGSz 2021, NCCN 2021, ESMO 2020, dotyczących leczenia pierwszego rzutu chorych kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i do transplantacji najczęściej wskazano następujące schematy: VTD, D-VTD, VCD, VRD.

Schemat VRd pojawia się wśród preferowanych schematów w rekomendacjach w wytycznych NCCN 2021, PGSz 2021, EMSO 2020 jednak należy podkreślić, że lenalidomid nie uzyskał dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do wysokodawkowej chemioterapii w pierwszej linii dodatkowo schemat ten nie jest refundowany w Polsce.

W ramach wyszukiwania rekomendacji finansowych odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020.

Rekomendacja pozytywna HAS 2020 wskazuje, że w leczeniu pierwszego rzutu choroby stosuje się protokół D-VTd w indukcji (16 tygodni) i konsolidacji (8 tygodni) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Pod względem przeżycia wolnego od progresji wykazano wyższość protokołu D-VTd (w którym stosowano Darzalex (daratumumab) z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem) w porównaniu z protokołem VTd, Biorąc pod uwagę brak danych porównawczych między dwoma protokołami indukcji i konsolidacji, rola protokołu D-VTd w porównaniu z protokołem VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) nie jest znana.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2020 wskazano, że dodanie daratumumabu do bortezomibu, talidomidu i deksametazonu wiązało się ze znaczną poprawą wskaźników odpowiedzi (ang. stringent complete response rates) u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikowali się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych

Odnaleziono również rekomendację Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen /Der Gemeinsame Bundesausschuss (IQWiG/G-BA) w której wskazano, że istnieją przesłanki odnośnie niewymiernej dodatkowej korzyści z zastosowania ocenianej technologii.

W toku jest ocena schematu D-VTD przez brytyjską agencję NICE. Agencja irlandzka National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności daratumumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.

-

-

-

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.759.2020.14.AP; PLR.4500.760.2020.12.AP; PLR.4500.761.2020.13.AP) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”
2. Raport nr OT.4231.10.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”. Analiza weryfikacyjna.