



Rekomendacja nr 1/2023

z dnia 2 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab)

ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zmniejszenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Układowa amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) to rzadka choroba o nieznannej etiologii i niekorzystnym rokowaniu, zwłaszcza wśród chorych z zaawansowanym zajęciem narządowym.

W analizie klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania daratumumabu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat D+CyBorD) względem schematu CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Wnioskowanie opiera się na jednym, trwającym badaniu ANDROMEDA, w którym wyniki dotyczące przeżycia całkowitego chorych nie były jeszcze dojrzałe. Przewagę ocenianego schematu względem komparatora wykazano w zakresie szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, która w grupie daratumumabu występowała znamienne częściej (OR = 6,03 [95% CI: 3,80; 9,58]). Ponadto odnotowano istotnie statystycznie (IS) niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas leczenia D+CyBorD względem CyBorD (HR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,93]). W odniesieniu do większości pozostałych punktów końcowych nie odnotowano występowania IS różnic pomiędzy interwencjami.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że

[redacted]
[redacted] Niemniej należy zauważyć,
że szacowane w analizie probabilistycznej [redacted]
[redacted]

Wzięto również pod uwagę, że prognozowany [redacted] wydatków związany z finansowaniem produktu Darzalex (daratumumab), z perspektywy NFZ, [redacted] oszacowano na ok.: [redacted] refundacji. Ograniczeniem analizy

wpływu na budżet jest brak szczegółowych danych na temat liczebności chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) w Polsce, a założenia dotyczące wielkości populacji oparto na opiniach ekspertów.

Najnowsze wytyczne (NCCN 2022, ESH-ISA 2022, PGS 2021) wśród preferowanych schematów leczenia chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL wymieniają daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie lub pozytywnie warunkowo opiniowały kwestie finansowania leku w analizowanym wskazaniu, zwracając uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z amyloidozą AL. Jednocześnie wskazywano jednak na konieczność obniżenia ceny daratumumabu.

Ze względu na ograniczenia wnioskowania o skuteczności daratumumabu w porównaniu do komparatora oraz niepewność oszacowań wpływu na budżet zasadne wydaje się finansowanie leku jedynie pod warunkiem obniżenia ceny i zaproponowania korzystniejszej dla płatnika umowy podziału ryzyka (produkt leczniczy znajduje się na liście leków refundowanych, a aktualny wniosek rozszerzy populację o pacyjntów z amyloidozą AL).

Przedmiot wniosku

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

- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1187.0, Daratumumab).

[REDACTED]

Problem zdrowotny

Amyloidozę łańcuchów lekkich (amyloidozę AL) odnosi się do grupy chorób komórek plazmatycznych charakteryzujących się tworzeniem przez patologiczne plazmocyty immunoglobulin lub ich fragmentów (zwanymi amyloidem), które odkładają się w różnych narządach ciała.

Amyloidozę może występować jako choroba układowa lub miejscowa. Najczęstszym występującym typem układowej amyloidozy jest amyloidozę AL, która stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidozy. W tym typie amyloidozy prekursorami amyloidu są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin, które produkowane są przez patologiczny rozrost plazmocytowy w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo.

Etiologia amyloidozy nie została wyjaśniona. W patogenezie rolę odgrywa rozrost klonalnych komórek plazmatycznych produkujących patologiczne białko monoklonalne (białko M). Na zdolność do tworzenia się amyloidu prawdopodobnie wpływają właściwości fizykochemiczne określonych łańcuchów lekkich immunoglobulin zależne od ich sekwencji aminokwasowej.

Obraz kliniczny amyloidozy AL jest niejednorodny i zależy od liczby oraz rozległości zajęcia narządów. Do najczęstszych objawów można zaliczyć: niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy, zespół cieśni nadgarstka, wylewy okołoczołowe, polineuropatię obwodową lub autonomiczną, krwawienia, objawy zastoinowej niewydolności serca (w tym obrzęki), bóle kostne, zespół złego wchłaniania.

Zgodnie z danymi EMA amyloidozę AL jest chorobą rzadką. Dotyka ok. 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej.

Polskie wytyczne wskazują, że zachorowalność na amyloidozę AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, co oznacza około 300 nowych zachorowań na rok.

Częstość występowania choroby wzrasta wraz z wiekiem. Średnia wieku w momencie diagnozy wynosi 60-63 lata.

W historycznych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych na amyloidozę AL wynosiła około 2 lata od momentu rozpoznania. Rokowanie jest niekorzystne u chorych z zaawansowanym zajęciem narządowym. Z uwagi na fakt, iż niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca są najczęstszymi przyczynami zgonów wśród chorych na amyloidozę AL, najistotniejszym czynnikiem złego rokowania w tej chorobie jest zajęcie serca.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano terapię CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib i deksametazon).

Wybór uznano za zasadny. Należy jednak zauważyć, że w rekomendacjach klinicznych jako opcja leczenia pierwszej linii chorych pośredniego ryzyka (tj. u części chorych z populacji docelowej), obok schematu CyBorDex, wskazywany jest również schemat BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Darzalex zawiera daratumumab, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k łączącym 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 lekiem wskazanym:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany 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 skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteosomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii,
- jako monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteosomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
- w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą AL.

Wnioskowane wskazanie to jedno ze wskazań rejestracyjnych leku.

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL.

Do analizy włączono dwuetapowe badanie ANDROMEDA:

- celem etapu 1 (ang. safety run-in) była ocena bezpieczeństwa i tolerancji a dodatkowo również skuteczności schematu D+CyBorD (badanie jednoramienne);
- celem etapu 2 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL (faza randomizowana badania, N=388).

Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediany okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca).

W badaniu ANDROMEDA analizowano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- wolne łańcuchy lekkie;
- jakość życia (wg skal: EORTC QLQ-C30, SF-36, EQ-5D-5L).

Ryzyko błędu systematycznego wg skali opisowej Cochrane, w badaniu ANDROMEDA oceniono jako niskie w większości z domen. Niejasne ryzyko błędu w jednej z domen wynikało z braku zaślepienia uczestników badania oraz badaczy (badanie otwarte).

W analizie uwzględniono ponadto jeden przegląd systematyczny Alsomali 2022, którego celem było podsumowanie aktualnych dowodów z opublikowanych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia stosowanych u chorych z amyloidozą AL, ze szczególnym uwzględnieniem autoHSCT i przeszczepienia serca (wyniki nie były możliwe do oceny w pełnej populacji docelowej, stanowiącej przedmiot wniosku; badanie ANDROMEDA jest jedynym badaniem dla daratumumabu w analizowanej populacji chorych, odstąpiono zatem od przedstawiania wyników przeglądu). Wg skali AMSTAR 2 jest to przegląd niskiej jakości.

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie

Dla najdłuższego okresu obserwacji (25,8 mies.) wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść D+CyBorD względem CyBorD w zakresie:

- odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR): OR = 6,03 (95% CI: 3,80; 9,58).

Dla najdłuższego okresu obserwacji (25,8 mies.) nie wykazano IS różnic pomiędzy schematami D+CyBorD i CyBorD w zakresie:

- bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *very good partial response* VGPR);
- odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*, PR);
- odpowiedzi ogółem (CR+VGPR+PR).

Przeżycie całkowite

Zgromadzone dane wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami D+CyBorD i CyBorD. W EMA EPAR 2021 wskazano, że przedstawione dane były nadal niedojrzałe do zdefiniowania OS.

Przeżycie wolnego od progresji

Wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas leczenia D+CyBorD względem CyBorD: HR = 0,58 (95% CI: 0,36; 0,93), $p < 0,02$. Mediany PFS nie zostały osiągnięte.

Odpowiedź na leczenie (narządowa: sercowa, nerkowa)



Ocena wskaźników wolnych łańcuchów lekkich (FLC)

Dla okresu obserwacji (11,4 mies.) w grupie pacjentów leczonych schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu odnotowano wyższe odsetki chorych, u których stwierdzono:

- stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l,
- iFLC poniżej górnej granicy normy,
- stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC) nie wyższy niż 10 mg/l.

Wyniki nie były istotne statystycznie.

Jakość życia

W grupie D+CyborD chorzy częściej uzyskiwali istotną statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu z chorymi w grupie kontrolnej:

- w skali EORTC-QLQ-C30 w domenie oceny ogólnego stanu zdrowia (po 12. i 16. tygodniach leczenia);
- w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia (w 16. tygodniu leczenia);
- w skali SF-36 w komponencie zdrowia psychicznego (MCS) (w czasie 16 tygodni leczenia).
- W skali EQ-5D-5L VAS w zakresie poprawy jakości życia (ocenione jako zmiana istotna klinicznie).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianego leczenia.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano prawie u wszystkich chorych w obu grupach leczonych D+CyBorD (97,9%) oraz CyBorD (98,4%).

Zdarzeniami, które w co najmniej jednej z porównywanych grup odnotowano u co najmniej 20% chorych były: obrzęk obwodowy, biegunka, zaparcie, obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, bezsenność, anemia oraz duszność.

Wyższą częstość wśród chorych przypisanych do grupy D+CyBorD raportowano w przypadku obwodowej neuropatii czuciowej (31,1% vs 19,7%) i zakażeń górnych dróg oddechowych (25,9% vs 11,2%).

Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji.

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania dla daratumumabu s.c. są reakcje związane z infuzją, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, infekcje oportunistyczne, neuropatie obwodowe, zaburzenia serca, nerek i układu moczowego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie D+CyBorD (58,5%) i CyBorD (57,4%). Najczęściej obserwowano takie zaburzenia jak zapalenie płuc oraz niewydolność serca. Obydwa zdarzenia identyfikowano częściej w grupie D+CyBorD (odpowiednio 10,9% vs 6,4% i 8,3% vs 5,3%).

ChPL Darzalex

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i oskrzeli; neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia; zmniejszenie łaknienia; bezsenność; obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy; duszność, kaszel; biegunka, wymioty, nudności, zaparcie; wysypka; bóle pleców i stawów, skurcze mięśni; uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk obwodowy, astenia; reakcje związane z infuzją (tylko postać dożylna daratumumabu).

Ograniczenia

Wnioskowanie opiera się na badaniu ANDROMEDA, które nie jest badaniem zakończonym. Wyniki dla czasu przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Również fakt niezaślepienia badania wpływa na niepewność uzyskanych wyników i obniża wiarygodność badania. Nie odnaleziono opracowań wtórnych w pełni opisujących populację docelową, jak również doniesień z rzeczywistej praktyki. Dowody na skuteczność ocenianej technologii są zatem ograniczone do jednego, trwającego badania.

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (35 lat), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Daratumumab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D-CyBorD) porównano ze schematem cyklofosfamid, bortezomib i deksametazon (CyBorD).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia,
- koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych,
- koszty przepisania i podania leków,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia,
- koszty schyłkowej niewydolności narządów,
- koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej,
- koszty leczenia paliatywnego.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie D-CyBorD w miejsce terapii CyBorD jest [REDAKOWANE]. Oszacowany ICUR, [REDAKOWANE], znajduje się [REDAKOWANE] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi [REDAKOWANE].

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii D-CyBorD w porównaniu z CyBorD, [REDAKOWANE].

Ograniczenia

Modelowanie efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni).

Parametry takie jak: wiek, masa/powierzchnia ciała chorych przyjęto na podstawie badania ANDROMEDA z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących chorych w Polsce.

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 opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Założenia analizy dotyczące wielkości populacji docelowej czy udziałów w rynku przyjęto w oparciu o opinie eksperckie. [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Sugeruje się pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano dodatkowych uwag do programu.

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.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2021);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- The European Myeloma Network (EMN 2018).

Chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL klasyfikuje się do grup ryzyka (niskiego, średniego lub wysokiego) i w zależności od ryzyka podejmowana jest decyzja o wyborze odpowiedniego sposobu leczenia [NCCN 2022, ESH-ISA 2022, PGS 2021, PTOK 2020, EMN 2018]. Wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych [PGS 2021]. Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmują przede wszystkim różne schematy chemioterapii. Wybór terapii zależy od stanu klinicznego chorego i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności. Rekomendowane schematy chemioterapii w I. linii leczenia obejmują:

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon);
- BDex, (bortezomib, deksametazon);
- BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon);
- BLDex (bortezomib, lenalidomid, deksametazon);
- MDex (melfalan, deksametazon).

Polskie wytyczne PGS 2021, zalecają stosowanie schematu CyBorD.

Według najnowszych wytycznych NCCN 2022 i ESH-ISA 2022 daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem/cyklofosfamidem/deksametazonem jest preferowanym leczeniem I linii u chorych


nowo rozpoznanych, a także u chorych bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo I-IIIa. Daratumumab jest również zalecany chorym wcześniej leczonym, w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie [NCCN 2022, PGS 2021, PTOK 2020, EMN 2018, ESH-ISA 2022].

Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych jest natomiast bezpiecznym i skutecznym postępowaniem u chorych niskiego ryzyka, chorzy pośredniego ryzyka nie kwalifikują się do autoHSCT. W przypadku chorych niskiego ryzyka wg Mayo, kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć indukcję za pomocą CyBorD, jeśli naciek szpiku kostnego wynosi >10%, a następnie terapię melfalanem w wysokich dawkach w skojarzeniu z autoHSCT. Jeśli chory nie jest kandydatem do HSCT w momencie rozpoznania, należy dokonać ponownej oceny po 2. cyklach leczenia systemowego [NCCN 2022, PGS 2021, EMN 2018].

W kolejnych liniach leczenia, w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie, zaleca się m.in. schemat MDex, schemat pomalidomid/deksametazon lub wenetoklaks ± deksametazon, bendamustynę, lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, iksazomib.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (CADTH 2022, SMC 2022, HAS 2022, G-Ba 2022), w tym dwie warunkowe. Głównym argumentem rekomendacji była wykazana przewaga ocenianej technologii pod względem odpowiedzi hematologicznej i narządowej. W rekomendacjach zwraca się także uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z amyloidozą AL. W dwóch dokumentach (CADTH 2022 i SMC 2022) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, polegające na konieczności obniżenia ceny leku i zapewnienia efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Darzalex (daratumumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.515.2022.17.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)” 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”

-
2. Raport nr OT.4231.53.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”