

Rekomendacja nr 99/2019

z dnia 5 listopada 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90) **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR, oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd). Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej.

oraz zestawienie ramion z badań bez dopasowania (*unadjusted comparison*).

Zgodnie z wynikami bezpośrednio porównującego Kd vs Vd, stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem o 9 miesięcy przeżycia całkowitego (47,8 msc vs 38,8 msc) oraz wydłużeniem o 9,3 miesiąca przeżycia wolnego od progresji (18,7 msc vs 9,4 msc). Dodatkowo u pacjentów stosujących Kd vs Vd występowała istotna statystycznie wyższa szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej. W zakresie oceny jakości życia wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść schematu Kd, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono jedną dodatkową publikację (Orlowski 2019), nie uwzględnioną w analizie klinicznej wnioskodawcy, opisującą wyniki badania ENDEAVOR. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 44,3 msc w grupie Kd oraz 43,7 msc w grupie Vd, wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego o 9 msc (47,8 msc vs 38,8 msc).

Zgodnie z przedstawionym zestawieniem mediana przeżycia całkowitego dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesiąca, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, wynosiła 40,4 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesiąca, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, wynosiła 16,6 miesiąca.

Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe ze względu na brak odpowiednich badań nie było możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych.

. Dodatkowo w ramach włączonych badań występowały istotne różnice w długości okresu obserwacji dla analizowanych punktów końcowych pomiędzy badaniami.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskowana technologia dla porównania z Vd

W przypadku porównania z Rd,

Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowania te zostały uzyskane w modelu uwzględniającym wyniki analizy klinicznej. Oznacza to, że ograniczenia jakie im towarzyszyły przekładają się również na analizę ekonomiczną.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków płatnika o (przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka): . Jednakże mimo jednoznacznych danych wskazujących na wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego i wzrost liczby pacjentów stosujących lenalidomid w kolejnych latach, wnioskodawca przyjął stałą liczbę pacjentów w pierwszym i drugim roku refundacji. Trend wzrostowy w liczbie pacjentów stosujących lenalidomid jest obserwowany w danych NFZ od 2014 do 2018 roku i wydaje się, że nie ma podstaw by wykluczyć utrzymanie się tego trendu w kolejnych latach. Oznacza to, że wynik przedstawiony w analizach wnioskodawcy może okazać się niedoszacowany.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne wymieniają karfilzomib jako opcję terapeutyczną w szpiczaku mnogim. Również wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej interwencji.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu, a dodatkowo dostępne dane wskazują, że populacja docelowa mogła zostać niedoszacowana ze względu na wzrastającą z roku na rok populację pacjentów ze szpiczakiem (nie zostało to uwzględnione w modelu wnioskodawcy).

Mając na uwadze powyższe, zasadnym wydaje się pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.

Przedmiot wniosku

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

- Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298463 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Kyprolis (karfilzomib), 30 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298470 – proponowana cena zbytu netto [redacted];

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach istniejącej grupy limitowej („1189.0, Karfilzomib”). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. 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.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną, wytyczne kliniczne oraz opinię ekspertów klinicznych za komparatory uznano schematy (finansowane ze środków publicznych):

- Rd – lenalidomid+deksametazon;
- Vd – bortezomib+deksametazon;
- Pd – pomalidomid+deksametazon.

Natomiast jako dodatkowy komparator można rozważyć schemat DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon), jest on finansowany od 1 lipca 2019 r. w ramach programu lekowego (nie był finansowany na dzień złożenia omawianego wniosku refundacyjnego).

Opis wnioskowanego świadczenia

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu” we wskazaniu węższym niż zarejestrowane. Kryteria włączenia do programu ograniczają populację do pacjentów, którzy otrzymali 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze schematy leczenia lub linie terapii szpiczaka mnogiego. Dodatkowo należy podkreślić, że wnioskowany program lekowy posiada zapisy umożliwiające zmianę schematu dawkowania karfilzomibu na schemat inny niż zarejestrowany (*off-label*; „XXXXXXXXXX”).

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 przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR (publikacje: Moreau 2017; Chng 2017; Dimopoulos 2016, 2017; Ludwig 2017), oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia. W badaniu wzięło udział 929 pacjentów. Mediana stosowania wynosiła 12 cykli; mediana czasu leczenia (ang. *duration of treatment* - DOT) 48 tygodni, mediana okresu obserwacji wynosiła 37,5 miesięcy.

Zgodnie z oceną ryzyka błędów systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration dla większości domen ryzyko było niskie. Dla domeny zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. *performance bias*) oraz zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. *detection bias*) ryzyko zostało ocenione jako wysokie.

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej. Dodatkowo ze względu na różnice w populacjach pomiędzy badaniem MM-003 (odnoszącym się do skuteczności Pd), a badaniem ENDEAVOR odstąpiono od przedstawienia porównania bez dopasowania (*unadjusted comparison*) dla schematów Kd vs Pd.

[redacted] oraz zestawienie ramion z badań bez dopasowania (*unadjusted comparison*) na podstawie danych z badań ENDEAVOR i ASPIRE.

Badanie kliniczne ASPIRE – dotyczyło stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem z deksametazonem (Rd) u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 uprzednich terapiach;

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji odnaleźli jedną dodatkową publikację (Orlowski 2019), nie uwzględnioną w analizie klinicznej wnioskodawcy, opisującą wyniki badania ENDEAVOR.

Celem przedstawienia skuteczności badano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji
- PR – ang. *partial response*, odpowiedź częściowa
- TTD – ang. *time to treatment discontinuation*, czas do przerwania leczenia.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego
- NNT – ang. *Number Needed to Treat*, oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;

Skuteczność

Porównanie schematów Kd vs Rd

Zgodnie z przedstawionym zestawieniem:

- Mediana OS w badaniu ENDEAVOR dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesiąca, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, mediana OS wynosiła 40,4 miesiąca.
- Mediana PFS w badaniu ENDEAVOR dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesiąca, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, mediana PFS wynosiła 16,6 miesiąca;
- W większości punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, dla schematu Kd obserwowano wyższe odsetki odpowiedzi: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) (357 (77%) vs 264 (66,7%)), odpowiedź całkowita (CR) (50 (11%) vs 20 (5,1%)).
- W ocenie ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status/Quality of Life*) definiowanej jako poprawa o co najmniej 5 punktów, odnotowano wyższe odsetki u pacjentów z poprawą o co najmniej 5 punktów otrzymujących schemat Kd (30,3% - 36,6%; ENDEAVOR) w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem Rd (26,% - 12,9%; ASPIRE).

Porównanie schematów Kd vs Vd (przedstawiono wyniki uzyskane z pełnotekstowych publikacji dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji)

Zgodnie z wynikami badania ENDEAVOR, stosowanie Kd vs Vd wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem o 9 miesięcy OS, gdzie mediany wynosiły 47,8 msc vs 38,8 msc – HR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,91);
- wydłużeniem o 9,3 miesiąca PFS, gdzie mediany wynosiły 18,7 msc vs 9,4 msc – HR=0,53 (95% CI: 0,44; 0,65);
- ponad dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia ORR – OR=2,03 (95% CI: 1,52; 2,72), a NNT=8 (95% CI: 6; 13);
- prawie trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia CR – OR=2,69 (95% CI: 1,57; 4,59), a NNT=16 (95% CI: 11; 33);
- niższą o 43% szansą uzyskania PR prawie trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia CR – OR=2,69 (95% CI: 1,57; 4,59), a NNT=16 (95% CI: 11; 33).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie progresji na leczenie w zakresie monitorowania odpowiedzi na leczenie.

W zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status/Quality of Life*) o co najmniej 5 punktów lub o co najmniej 15 punktów (analiza wrażliwości) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem Kd a Vd w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów czasowych (12-72 tyg.). Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Kd, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie.

Ponadto, statystycznie istotną poprawę na korzyść schematu Kd uzyskano dla podskali: zmęczenia, bólu, działań niepożądanych oraz skali FACT/GOG-Ntx. Różnice pomiędzy porównywanymi schematami (Kd vs Vd) wykazują istotność statystyczną, ale nie osiągnęły istotności klinicznej. Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku oceny skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych).

Pacjenci otrzymujący schemat Kd doświadczyli istotnie dłuższego czasu do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) o więcej niż 15 punktów w porównaniu do osób stosujących schemat Vd (mediana czasu do pogorszenia wyniosła 3,7 versus 2,8 miesiąca odpowiednio dla Kd vs Vd).

Bezpieczeństwo

Porównanie schematów Kd vs Rd

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie danych z badania ENDEAVOR (Dimopoulos 2017) oraz ASPIRE (Stewart 2015, 2017) przy uwzględnieniu populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. W ocenie bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd uwzględniono jedynie zbieżne punkty końcowe.

Ze względu na przyjętą metodę analityczną (jakościowe zestawienie danych), wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników.

Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast Rd u 97,9%. Do zdarzeń niepożądanych występujących u 30% (w badaniu ENDEAVOR) i 25% (w badaniu ASPIRE) pacjentów należy anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie oraz nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd, a u 2,1% w Rd. Ostrą niewydolność nerek zgłosiło 6% i 3,3% odpowiednio leczonych Kd i Rd. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 59% (Kd) i 53,7% (Rd) uczestników badania.

Porównanie schematów Kd vs Vd

Zgodnie z wynikami badania ENDEAVOR stosowanie Kd w porównaniu z Vd wiązało się z:

- Niższą o 46% szansą przerwania leczenia ogółem – OR=0,54 (95% CI: 0,33; 0,89), a NNT=23 (95% CI: 13; 109);
- Niższą o 35% szansą zgonu z przyczyn nieznanych – OR=0,65 (95% CI: 0,43; 1,00), a NNT=25 (95% CI: 13; 1374);
- Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 30\%$ pacjentów:
 - Prawie dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia anemii – OR=1,88 (95% CI: 1,43; 2,47), a NNH=8 (95% CI: 5; 13);
 - Prawie trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia gorączki – OR=2,69 (95% CI: 1,95; 3,71), a NNH=6 (95% CI: 5; 9);
 - Ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia duszności – OR=3,02 (95% CI: 2,17; 4,2), a NNH=6 (95% CI: 5; 8);
 - Ponad czterokrotnie wyższą szansą wystąpienia nadciśnienia – OR=4,33 (95% CI: 3,01; 6,24), a NNH=5 (95% CI: 4; 6);
- Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów:
 - Prawie dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia anemii – OR=1,75 (95% CI: 1,18; 2,59), a NNH=16 (95% CI: 10; 51);
 - Prawie pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia nadciśnienia – OR=4,97 (95% CI: 2,8; 8,85), a NNH=9 (95% CI: 7; 14);
 - Prawie trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia duszności – OR=2,98 (95% CI: 1,44; 6,19), a NNH=25 (95% CI: 16; 68);
 - Ponad trzykrotnie wyższa szansa zmniejszenia liczby limfocytów – OR=3,32 (95% CI: 1,55; 7,09), a NNH=24 (95% CI: 15; 58);
- AE ≥ 3 stopnia
 - Ponad trzykrotnie wyższa szansa wystąpienia niewydolności serca – OR=3,08 (95% CI: 1,43; 6,62), a NNH=26 (95% CI: 16; 73);
- Ponad dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych – OR=2,16 (95% CI: 1,66; 2,82), a NNH=6 (95% CI: 4; 8);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów

- o Ponad sześciokrotnie wyższą szansą wystąpienia gorączki – OR=6,46 (95% CI: 1,9; 21,99), a NNH=30 (95% CI: 19; 68);
- o Osiemnastokrotnie wyższą szansą wystąpienia duszności – OR=18 (95% CI: 2,45; 138,45), a NNH=28 (95% CI: 19; 54).

Natomiast schemat Kd vs Vd charakteryzował się znamienne statystycznie niższą:

- Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów
 - o 80% szansą wystąpienia neuropatii obwodowej – OR=0,20 (95% CI: 0,08; 0,49), a NNT=21 (95% CI: 14; 42);
 - o 57% szansą wystąpienia biegunki – OR=0,43 (95% CI: 0,24; 0,77), a NNT=22 (95% CI: 13; 65);
- Zdarzenia niepożądane ≥ 2 stopnia:
 - o 86% szansą wystąpienia neuropatii obwodowej – OR=0,14 (95% CI: 0,09; 0,21), a NNT= 4 (95% CI: 4; 5).

Zgodnie z ChPL Kyprolis, do ciężkich działań niepożądanych zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardi toksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u $> 20\%$ osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z zapisami wnioskowanego programu lekowego („[REDACTED]”) oraz mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PG Sz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

W ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy – ARROW (Moreau 2018). Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd, podawanego raz w dawce 70 mg/m² lub dwa razy tygodniowo w dawce 27 mg/m². W badaniu brali udział pacjenci dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli uprzednio leczeni dwoma lub trzema terapiami składającymi się z inhibitora proteasomu i środka immunomodulującego. Kryterium włączenia stanowiła oporność na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomib lub iksazomib).

Mediana PFS dla schematu stosowanego raz w tygodniu wyniosła 11,2 miesięcy (95% CI: 8,6; 13,0) w porównaniu do 7,6 miesięcy (95% CI: 5,8-9,2) w grupie stosującej schemat Kd dwa razy w tygodniu. Stosowanie Kd raz w tygodniu wiązało się z mniejszym o 31% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do schematu Kd stosowanego dwa razy w tygodniu: HR=0,69 (95% CI: 0,54; 0,88).

Należy pamiętać, że w badaniu ARROW porównano schematy Kd stosowane w dwóch dawkach 70 mg/m² raz dziennie oraz 27 mg/m² dwa razy dziennie, natomiast we wnioskowanym programie lekowym schemat Kd stosowany jest zgodnie z rejestracją EMA tzn.: 56 mg/m² dwa razy dziennie.

Wnioskodawca zwraca uwagę, że badanie ARROW „nie spełniało kryteriów włączenia do analizy głównej (zgodnie z PICOS) ze względu na odmienne od przyjętego w ChPL dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w analizowanym wskazaniu. Co więcej, w badaniu analizowana jest węższa populacja pacjentów niż wnioskowana, tzn. chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy zastosowali uprzednio co najmniej 2, ale nie więcej niż 3 linie leczenia”.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących (typu head-to-head) efekty leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem z wybranymi komparatorami (lenalidomid w kojarzeniu z deksametazonem, Rd i pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, Pd). Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję, tj. Vd z wybranymi komparatorami (Rd i Pd).

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych z uwagi na ich zróżnicowanie metodologiczne;
- [redacted]
- Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w przypadku jakościowego zestawienia danych (*unadjusted comparison*);
- Czas leczenia schematem Vd w badaniu ENDEAVOR jest niezgodny z ChPL bortezomibu.
- W ramach włączonych badań występowały istotne różnice w długości okresu obserwacji dla analizowanych punktów końcowych pomiędzy badaniem ENDEAVOR (mediana równa 11,9 i 37,5 miesięcy odpowiednio w publikacji Dimopoulos 2016 i Dimopoulos 2017) a ASPIRE (mediana równa 31,5, 48 i 67,1 miesięcy odpowiednio w publikacji Steward 2015, Siegel 2018 i Steward 2017).
- Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

- [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnik+pacjent) w dożywotnim (30 lat) horyzoncie czasowym. W związku z niewielkimi kosztami ponoszonymi przez pacjentów odstępiono od przedstawiania wyników analizy z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3. i 4.;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia po progresji;
- koszt opieki paliatywnej.

Oszacowany inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio* – ICUR) wynosił:

- Porównanie Kd vs Rd:
 - 242 003 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████
- Porównanie Kd vs Vd:
 - 259 682 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████

Przy wartości ICUR przedstawionej powyżej, wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 zł – aktualny na dzień złożenia wniosku refundacyjnego), wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

- Kd vs Rd: ██████████ PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg;
- Kd vs Vd: ██████████ PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg.

Natomiast przy uwzględnieniu aktualnego progu 147 024 zł, wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku wynosi:

- Kd vs Rd: [redacted] netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg;
- Kd vs Vd: [redacted] netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg.

W przypadku porównania Kd vs Rd największy wpływ na uzyskane wyniki miała wartość [redacted]

Dodatkowo, przyjęcie [redacted]

W porównaniu Kd vs Vd [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Kd względem Rd wynosi [redacted] w wariancie bez RSS oraz około [redacted] w wariancie z RSS. Z kolei prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Kd względem Vd wynosi [redacted] zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS.

Wariant dodatkowy – dawkowanie z badania ARROW

W ramach dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie karfilzomibu na podstawie badania ARROW (70,0 mg/m², 3 podania/cykl). W analizie podstawowej dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Kyprolis – 56,0 mg/m² (6 podań/cykl).

Przedstawienie dodatkowego wariantu, opartego na dawkowaniu z badania ARROW, wynika z zapisu wnioskowanego programu lekowego: [redacted]

[redacted]. W zaleceniach PGSz z 2019 r. wspomniano o pracach nad alternatywnym dawkowaniem karfilzomibu: „Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”. Wobec tego nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz alternatywnego schematu dawkowania Kd opartego o badanie ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowany ICUR wynosił:

- Porównanie Kd vs Rd:

[redacted]

○ [redacted]

- Porównanie Kd vs Vd:

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z głównym komparatorem – Rd, a także z komparatorem dodatkowym – Pd. Co więcej odnalezione dowody naukowe nie pozwoliły Wnioskodawcy na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym

porównanie Kd vs Rd, przeprowadzone [REDAKTOWANE]. Z kolei dla porównania Kd vs Pd, dostępne dowody nie umożliwiły nawet na przedstawienie jakościowego zestawienia wyników.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- brak jest danych długookresowych, co skutkowało koniecznością ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości nie badano wpływu skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy: „*Przyjmując horyzont czasowy z badania ENDEAVOR analiza ekonomiczna nie uwzględnia przebiegu życia bardzo dużych odsetków pacjentów, a co za tym idzie nie pozwala odzwierciedlić wszystkich kosztów oraz wyników zdrowotnych istotnych w przebiegu życia chorych. Uwzględnienie przebiegu choroby tylko u połowy pacjentów można uznać za istotne niedoszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych.*” Warto zwrócić uwagę, że aktualnie dostępne dane kliniczne dla OS odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 37 miesięcy. Przy skróceniu horyzontu czasowego do 4 lat, ICUR dla porównania Kd vs Rd wynosi [REDAKTOWANE] PLN/QALY, a dla porównania Kd vs Vd [REDAKTOWANE] PLN/QALY w wariancie z RSS.
- Wykonana przez autorów analizy deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku porównania Kd vs Rd największy wpływ na wyniki [REDAKTOWANE] została zaczerpnięta z badania ENDEAVOR [REDAKTOWANE] i jest zbliżona do wartości tego parametru przyjętych w innych analizach ekonomicznych dla omawianego wskazania (patrz np. AE Kyprolis nr zlecenia 20/2018 lub AE Ninlaro nr zlecenia 126/2019). [REDAKTOWANE] zaś lenalidomid podawany jest w postaci doustnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą nowo włączani do wnioskowanego programu lekowego wynosić będzie:

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków (schematów Kd i Rd oraz Vd podawanych w II, III i IV linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki paliatywnej.
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków płatnika o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 99,83 mln PLN w 1 roku;
 - 186,66 mln w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS:

[REDACTED]

[REDACTED]

W wariantcie dodatkowym testującym dawkowanie z badania ARROW dodatkowe koszty płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Kyprolis w ramach programu lekowego, wyniosły:

- w wariantcie z RSS:
 - w I roku [REDACTED] mln PLN;
 - w II roku [REDACTED] mln PLN;
- w wariantcie bez RSS:
 - w I roku [REDACTED] mln PLN;
 - w II roku [REDACTED] mln PLN.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Według wnioskodawcy: „Przyjęty w niniejszej analizie dwuletni horyzont analizy pozwala na uwzględnienie czasu niezbędnego do ustalenia równowagi rynkowej (tj. do osiągnięcia

stabilnego wzrostu liczby pacjentów w programie w kolejnych latach), uwzględniającej skumulowaną liczbę leczonych pacjentów”. Patrząc na stosowanie schematu Rd w ramach aktualnego programu lekowego B.54, to okres prawie pięciu lat był niewystarczający do ustalenia równowagi rynkowej (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów), z kolei stabilny wzrost liczby pacjentów obserwowany w programie B.54 dla schematu Rd i tak nie został zaimplementowany do modelu wnioskodawcy;

- Dużą wątpliwość budzi czy w dłuższym horyzoncie czasowym przejście rynku dla schematu Kd na poziomie [redacted] procent zostanie utrzymane. Można się spodziewać stałego wzrostu liczby pacjentów jak i wzrostu udziałów schematu Kd w kolejnych latach refundacji, tak jak miało to miejsce w przypadku schematu Rd. Porównując populację kwalifikującą się do stosowania schematu Rd z populacją kwalifikującą się do stosowania schematu Kd, można stwierdzić, że docelowa populacja dla schematu Kd jest co najmniej zbliżona, jeśli nie szersza. W związku z powyższym populacja docelowa dla schematu Kd wydaje się być niedoszacowana.
- Mimo jednoznacznych danych wskazujących na wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego i wzrost liczby pacjentów stosujących lenalidomid w kolejnych latach, wnioskodawca przyjął stałą liczbę pacjentów w pierwszym i drugim roku refundacji (tj.: 2752 i 2755). Trend wzrostowy w liczbie pacjentów stosujących lenalidomid jest obserwowany w danych NFZ od 2014 do 2018 roku i wydaje się, że nie ma podstaw by wykluczyć utrzymanie się tego trendu w kolejnych latach.
- Koszty związane ze stosowaniem lenalidomidu wydają się znacznie przeszacowane w analizie wnioskodawcy. Oszacowania wnioskodawcy dla schematu Rd w pierwszym roku w scenariuszu istniejącym można zestawiać z danymi NFZ dla lenalidomidu za lata 2018. Koszt refundacji lenalidomidu w 2018 roku wyniósł 163 737 444 PLN (przy populacji 1627 pacjentów), natomiast w analizie wnioskodawcy [redacted] PLN (przy populacji [redacted]). Oceniając rzeczywisty wzrost kosztów refundacji lenalidomidu w latach 2017 i 2018, należy stwierdzić, że jest on proporcjonalny do wzrostu liczby pacjentów w analogicznym okresie. Natomiast wnioskodawca przyjął znaczną kumulację liczby pacjentów w drugim roku refundacji wynikającą ze stopniowego włączania nowych pacjentów do programu (w każdym miesiącu włączano 1/12 całkowitej liczby pacjentów). Rzeczywiste dane NFZ jednoznacznie podważają przyjęte w budżecie wnioskodawcy założenie. Stopniowe włączenie pacjentów w kolejnych miesiącach jest uzasadnione dla nowo powstałego programu lekowego. Schemat Rd jest refundowany w ramach programu lekowego od co najmniej 2014 roku. Przy wzroście populacji o 12% koszt refundacji lenalidomidu wzrósł o 16%, natomiast w analizie wnioskodawcy przy praktycznie identycznej populacji w pierwszym i drugim roku refundacji (tj.: [redacted]) wzrost kosztów w drugim roku względem pierwszego wyniósł 2,08 razy, co wydaje się być wartością zawyżoną w świetle powyższych danych.

Analogiczną sytuację jak z lenalidomidem obserwujemy w przypadku bortezomibu. Koszty refundacji bortezomibu w oparciu o dane NFZ w roku 2018 zmalął o 13% w porównaniu do poprzedniego roku, natomiast w BIA wnioskodawcy wzrost kosztów w drugim roku względem pierwszego wyniósł 2,23 razy;

- W przedstawionym modelu nie uwzględniono schematu DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon), który jest finansowany od 1 lipca 2019 r. w ramach programu lekowego (nie był finansowany na dzień złożenia omawianego wniosku refundacyjnego).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu, a dodatkowo dostępne dane wskazują, że populacja docelowa mogła zostać niedoszacowana ze względu na wzrastającą z roku na rok populację pacjentów ze szpiczakiem (nie zostało to uwzględnione w modelu wnioskodawcy).

Mając na uwadze powyższe zasadnym wydaje się pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.

Uwagi do programu lekowego

Porównując kryteria włączenia/ wyłączenia do wnioskowanego programu lekowego z kryteriami włączenia/ wyłączenia do badania ENDEAVOR, należy podkreślić dużą zbieżność populacji.

Należy jednak wskazać, że wnioskowany program lekowy posiada zapisy umożliwiające zmianę schematu dawkowania karfilzomibu na schemat off-label. Mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

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 analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania oszczędnościowe, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, wykazanych w analizie wpływu na budżet (BIA).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych odnoszących się do ocenianego wskazania, wydanych przez następujące organizacje:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2018/2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario (ASCO / CCO) 2019.

Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają karfilzomib jako opcję terapeutyczną w szpiczaku mnogim. Karfilzomib jest wymieniany w schematach dwu i trójlekowych (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem), jednak przytaczane są również inne schematy, np. z cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, przy oporności na leczenie bortezomibem lub zastosowanie leków immunomodulujących.

Rekomendacja ASCO/CCO 2019 i PGSz 2018/2019 podkreślają wysoką skuteczność schematów opartych na daratumumabie oraz przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania karfilzomibu w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim:

- 4 pozytywne:
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018;
- 2 pozytywne warunkowe:
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2019 – komitet zalecił umieszczenie karfilzomibu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego z niskim priorytetem, przy spełnieniu następujących kryteriów:
 - Pacjent ma nawrót lub opornego szpiczaka mnogiego z progresją chorobą i karfilzomib stosowany miałby być jako leczenie drugiej linii szpiczaka mnogiego;
 - Karfilzomib stosowany jako leczenie trzeciej linii szpiczaka mnogiego oraz pacjent doświadczył ciężkich (stopnia 3 lub wyższego) zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę bortezomibu, lenalidomidu lub talidomidu, co wyklucza dalsze leczenie jedną z tych substancji. Karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjent ma klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min. Pacjent nie jest oporny na leczenie bortezomibem lub lenalidomidem.
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 – wydał rekomendację pozytywną warunkową, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej.

Dodatkowo odnaleziono dokument All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016, gdzie wskazano, że wnioskowana technologia spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE.

Odnaleziono również informację o finansowaniu karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) oraz, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.369.2019.3.17.AP; PLA.4600.369.2019.4.17.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”
2. Raport nr OT.4331.41.2019. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna