



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Mepact (mifamurtyd)
we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne
mięśaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA)
(ICD-10 C40-41)**
Analiza weryfikacyjna

Nr: [REDACTED]/2013

Data ukończenia: 19.06.2013 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

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

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków

FDA (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	35
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	47
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	47
4. Ocena analizy ekonomicznej	48
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	58
5. Ocena analizy wpływu na budżet	58
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	61
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	61
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	64
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	64
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	65
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	65
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	66
9.1. Rekomendacje kliniczne	66
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	67
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	68
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	69
11. Opinie ekspertów.....	71
12. Kluczowe informacje i wnioski	74
13. Źródła.....	78
14. Załączniki	79
15. Spis tabel.....	79
16. Spis rysunków	80

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-16752-30/KK/13
15.04.2013 r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

30.06.2013 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Mepact (mifamurtyd), dawka 4 mg, proszek do sporządzania zawiesiny od infuzji, 1 fiolka 50 ml + 1 filtr
kod EAN: 5909991004552

Wnioskowane wskazanie:

Produkt MEPACT jest wskazany do stosowania u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka o znacznym stopniu zaawansowania po kompletnej makroskopowo resekcji chirurgicznej, bez przerzutów. Produkt jest stosowany w terapii skojarzonej z pooperacyjną chemioterapią wielolekową. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniano w badaniach u pacjentów w wieku od 2 do 30 lat po wstępnej diagnozie.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- Inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

IDM PHARMA SAS
Francja

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Accord Healthcare Ltd. – Cisplatinum Accord (cisplatinum), Doxorubicin Accord (doxorubicini hydrochloridum)
2. Actavis Group PTC ehf. – Doxorubicin Actavis (doxorubicinum), Xorucin ((doxorubicini hydrochloridum)
3. Baxter Polska Sp. z o.o. – Holoxan (ifosfamidum)
4. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Cisplatin AP (cisplatinum), Cisplatin-Ebewe (cisplatinum), Doxorubicin-Ebewe, Methotrexat-Ebewe (methotrexatum)
5. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicini hydrochloridum)
6. Jansen Cilag International N.V. – Caelyx (doxorubicini hydrochloridum)
7. medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH – Doxorubicin medac (doxorubicinum), Metex (methotrexatum), Metoject (methotrexatum)
8. Orion Corporation – Trexan (methotrexatum)
9. Pfizer Europe MA EEIG – Adriblastina PFS i Adriblastina R.D. (doxorubicini hydrochloridum)
10. Strides Arcolab International Limited – Cisplatin Strides (cisplatinum)
11. Teva Pharma B.V. – Myocet (doxorubicin)
12. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Cisplatin Teva (cisplatinum), Debdox (doxorubicini hydrochloridum)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-16752-30/KK/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Mepact (mifamurtyd), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fiola 50 ml + 1 filtr, kod EAN 5909991004552 we wskazaniu: zastosowanie u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka o znacznym stopniu zaawansowania po kompletnej makroskopowo resekcji chirurgicznej, bez przerzutów. Produkt jest stosowany w terapii skojarzonej z pooperacyjną chemioterapią wielolekową. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniano w badaniach u pacjentów w wieku od 2 do 30 lat po wstępnej diagnozie, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. ██████████: Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2012.
2. ██████████: Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2012.
3. ██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2012.
4. ██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest, Warszawa 2012.
5. ██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest, Warszawa 2012.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Dnia 26.04.2013 r. pismem znak: AOTM-██████████/2013 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Dnia 10.05.2013 r. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-460-17915-3/KWA/13

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. Dnia 20.05.2013 r. Agencja otrzymała z Ministerstwa Zdrowia pisma znak: MZ-PLR-460-17915-4/KWA/13 z uzupełnieniem analiz wnioskodawcy o dokument:

- Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Uzupełnienia. HealthQuest, .

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, wnioskodawca wskazuje: Mepact jest pierwszym od 30 lat lekiem, który znamienne poprawił wyniki leczenia kostniakomięsaka w grupie młodych chorych do 30 roku życia. Jest biotechnologicznym produktem wykorzystującym technologię liposomalną umożliwiającą bezpośrednią stymulację makrofagów do zwalczania komórek nowotworu po radykalnym zabiegu chirurgicznym. Lek wykorzystywany jest do zwalczania choroby resztkowej, która bez odpowiedniego leczenia odpowiada za powstawanie przerzutów i znacznie redukuje skuteczność terapii. NNT (ang. *number needed to treat*) dla leku Mepact wynosi 12.5, co oznacza, że wystarczy poddać terapii 13 chorych, aby uratować życie jednemu dodatkowemu pacjentowi.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do tej pory technologie stosowane we wskazaniu mięsak kościopochodny (osteosarcoma), mogące stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii nie były przedmiotem oceny Agencji. W tabeli poniżej zestawiono alternatywne technologie wskazane w analizach wnioskodawcy i ocenione przez Agencję w innych wskazaniach niż wnioskowane.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Technologie alternatywne wg analiz wnioskodawcy			
dokсорubicyna			
Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych	<p>Stanowisko RP</p> <p>Nr 83/2012 z dnia 27.09.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji</p> <p>Nr 73/2012 z dnia 02.10.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL (non - Hodgkin's lymphoma), leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizolon),</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Podawanie dokсорubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką</p>

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>życiową, zależną od wieku, chorób i przebytych terapii. Doksorubicyna liposomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoksyczności, wyjaśniony mechanizmem polegającym na zmniejszeniu dystrybucji leku do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej.</p> <p>Pomimo niewielkiej ilości dostępnych danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności), można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci liposomalnej umożliwi dostęp do leczenia m.in. dla tej populacji chorych. Ze względu na stosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków niezaiarniczych, jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej powinno nadal odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>
metotreksat			
<p>Objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Opinia RP</p> <p>Nr 6/2012</p> <p>Z dnia 15.02.2012</p>	<p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.</p>	

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Kostniakomięsak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wytwarzających osteoid.¹ Jego przyczyna jest nieznaną. Zazwyczaj występuje u nastolatków, w czasie ich gwałtownego wzrostu, ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub u osób w starszym wieku choroba Pageta) lub być spowodowany wcześniejszym napromieniowaniem. W niektórych przypadkach może być dziedziczny. Podejrzewa się, że gen odpowiedzialny za tą chorobę jest powiązany z dziedzicznym występowaniem siatkówczaka.

Epidemiologia

Kostniakomięsak jest najczęstszym nowotworem złośliwym w praktyce ortopedycznej.² Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe. Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje kostniakomięsak — w Polsce rozpoznawany rocznie u około 60–100 osób (2–3 na 1 000 000) i częstszy u mężczyzn (1,4 wobec 1) oraz osób młodych (około 80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia).³

Klasyfikacja

Klasyfikacja pierwotnych nowotworów złośliwych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*)

Kostniakomięsak	9180/3
Postać konwencjonalna (klasyczna)	9180/3
Postać chondroblastyczna	9181/3
Postać fibroblastyczna	9182/3
Postać osteoplastyczna	9180/3
Postać teleangiektatyczna	9183/3
Postać drobnokomórkowa	9185/3
Postać centralna o niskim stopniu złośliwości	9187/3
Wtórny	9180/3
Przykostny (parostealny)	9192/3

¹ Szczekliak A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Inne choroby układu ruchu, Medycyna Praktyczna 2011

² Kabirska- Nowak J., Kostniakomięsak kości czołowej- przykład nowotworu indukowanego radioterapią. http://medsport.pl/wp-content/uploads/image/ortopedia/OTR_uklad_merytoryczny_styczen_2012.pdf

³ Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Mięsaki kości., http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011___10_Miesaki_kosci.pdf

Okolokostny (periostealny)	9193/3
Powierzchniowy o wysokim stopniu złośliwości	9194/3

Obraz kliniczny

Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby. Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny — objawy są wiązane przez część chorych z urazem.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich — głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego — około 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko rosnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub — u osób w starszym wieku — choroba Pageta). Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia czynności kończyny (ograniczenie ruchomości) oraz utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w przypadkach miejscowego zaawansowania.⁴

Diagnostyka

Rozpoznanie wczesnych postaci mięsaków kości (objętość poniżej 100 cm³ i brak przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne i z reguły przypadkowe. W celu rozpoznania choroby stosuje się przede wszystkim RTG (rentgenografia). Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji.^{5,6}

Leczenie

Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w specjalistycznych zespołach wielodyscyplinarnych, ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe) z udziałem — przede wszystkim — chirurgii i chemioterapii. Kostniakomięsak wymaga leczenia chirurgicznego (wysoki poziom złośliwości) w celu miejscowego opanowania choroby, uzupełniającej chemioterapii przed operacją i po niej (doksorubicyna, cisplatyna, ifosfamid i metotreksat) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów do płuc. W leczeniu kolejnych rzutów stosuje się ifosfamid z etopozydem lub gemcytabinę z docetakselem. Nie stosuje się radioterapii, gdyż mięsaki wrzecionowatókomórkowe zwykle są odporne na napromienianie. Rokowanie chorych nie różni się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej i odpowiedzi na wstępną chemioterapię, ale ogólnie przeżycia 5-letnie wynoszą około 70% lub więcej pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia.

Obecnie nie dąży się do wycięcia guza na początku terapii, co prowadzi najczęściej do przeprowadzenia zabiegu okaleczającego (amputacje lub wyluszczenie kończyny w stawie).

Postępowanie u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego rozpoczynają 3 cykle chemioterapii przedoperacyjnej (najczęściej doksorubicyna i cisplatyna oraz ewentualnie trzeci lek) stosowane w rytmie 3-

⁴ Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Mięsaki kości., http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__10_Miesaki_kosci.pdf

⁵ Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Mięsaki kości., http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__10_Miesaki_kosci.pdf

⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002616/>

tygodniowym. Metotreksat nie znajduje powszechnego zastosowania u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak poprawy przeżyć, ale jest standardowo wykorzystywany w protokołach leczniczych u dzieci i młodzieży. Wskazane jest zachowanie ifosfamidu do wykorzystania w drugiej linii leczenia. W terminie 4. kursu (3 tygodnie po trzecim kursie chemioterapii) należy przeprowadzić operację, której celem jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego mięsaka. Wybór chemioterapii pooperacyjnej powinien optymalnie wynikać z histologicznej oceny odpowiedzi w preparacie operacyjnym — w przypadku dobrej odpowiedzi należy kontynuować leczenie według początkowo stosowanego programu (2–12 cykli), natomiast w razie stwierdzenia niezadowolającej odpowiedzi patologicznej konieczne jest rozważenie zastosowania innych leków (np. ifosfamid, etopozyd i karboplatyny po wcześniejszym stosowaniu doksorubicyny i cisplatyny).⁷

Rokowania

Do najważniejszych czynników prognostycznych w chwili rozpoznania należą: wielkość i lokalizacja guza, stopień złośliwości histologicznej oraz obecność lub brak przerzutów. Najlepiej rokują chorzy z lokalizacją kończynową i umiejscowieniem dystalnym guza. Najgorsze rokowanie cechuje pacjentów z guzami zlokalizowanymi w kręgach oraz w kościach miednicy (praktycznie brak możliwości przeprowadzenia radykalnej resekcji). Obecność przerzutów w chwili rozpoznania mięsaka kościopochodnego stanowi kolejny czynnik złego rokowania, a szansa na uzyskanie całkowitego wyleczenia zależy od umiejscowienia i liczby oraz możliwości radykalnej resekcji przerzutów (pojedynczy przerzut — rokowanie lepsze, mnogie i obustronne przerzuty — rokowanie gorsze). Najgorzej rokują chorzy z rozsiewem w kościach i mózgu. Obecnie największe znaczenie rokownicze mają czynniki ustalone po wycięciu guza — nieradykalność resekcji i niski stopień martwicy guza po wstępnej chemioterapii (ponad 90% komórek zmienionych martwiczo — lepsze rokowanie wobec 10% lub więcej „żywych” komórek — złe rokowanie). Szansa 5-letniego przeżycia dla grupy o korzystnym rokowaniu wynosi 75–80% w odróżnieniu do grupy złego rokowania, w której 45–55% chorych przeżywa 5 lat.⁸ Nawrót choroby (najczęściej jako przerzuty do płuc) zmniejsza przeżywalność do 30%.⁹

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Mepact kod EAN: 5909991004552 proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji 1 fiolka 50 ml + 1 filtr
Substancja czynna	mifamurtyd

⁷ Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Mięsaki kości., http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__10_Miesaki_kosci.pdf

⁸ Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Mięsaki kości., http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__10_Miesaki_kosci.pdf

⁹ Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Inne choroby układu ruchu, Medycyna Praktyczna 2011

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Droga podania	wlew dożylny
Mechanizm działania	Mifamurtyd (muramylotripeptyd fosfatydyloetanolaminy, ang. MTP-PE) jest w pełni syntetyczną pochodną muramylodipeptydu (ang. MDP), najmniejszego naturalnie występującego składnika ścian komórkowych <i>Mycobacterium sp.</i> posiadającą działanie immunostymulujące. MTP-PE jest silnym aktywatorem monocytów i makrofagów. Aktywacja ludzkich makrofagów przez produkt MEPACT jest związana z wytwarzaniem cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworu (TNF- α), interleukiny 1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, i IL-12 i cząstek adhezyjnych, w tym antygeny związane z czynnością limfocytów 1 (LFA-1) i cząstki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1). Dokładny mechanizm aktywacji monocytów i makrofagów przez produkt MEPACT prowadzący do działania przeciwnowotworowego u zwierząt i ludzi, nie jest znany.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	06.03.2009 r.
Wnioskowane wskazanie	Produkt MEPACT jest wskazany do stosowania u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka o znacznym stopniu zaawansowania po kompletnej makroskopowo resekcji chirurgicznej bez przerzutów. Produkt jest stosowany w terapii skojarzonej z pooperacyjną chemioterapią wielolekową. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniano w badaniach u pacjentów w wieku od 2 do 30 lat po wstępnej diagnozie.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dla wszystkich pacjentów dawka mifamurtydu wynosi 2 mg/m ² powierzchni ciała. Produkt należy podawać jako leczenie uzupełniające po resekcji: dwa razy na tydzień z zachowaniem 3-dniowych przerw przez 12 tygodni, a następnie raz na tydzień przez kolejne 24 tygodnie, co razem stanowi 48 wlewów przez 36 tygodni.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nie dotyczy
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie skojarzone z cyklosporyną lub innymi inhibitorami kalcyneuryny. Stosowanie skojarzone z dużymi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, inhibitory cyklooksygenazy).
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK, wnioskowane wskazanie

Ze względu na niewystarczające dowody skuteczności leku, Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu resekcyjny kostniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości nie został zarejestrowany przez FDA (opinia negatywna z kwietnia 2007 roku).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Grupa limitowa	nd
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD-10 C40-41)
Cel programu	Leczenie mięsaka kościopochodnego przy wykorzystaniu substancji czynnej mifamurtyd (muramylotripeptyd fosfatydyloetanolaminy, MTP-PE)
Kryteria włączenia do programu	<p>Do leczenia uzupełniającego mifamurtydem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku od 2 do 30 lat, nieleczeni wcześniej w ramach terapii adjuwantowej z lub bez zastosowania mifamurtydu, spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zakwalifikowani do standardowej chemioterapii z zastosowaniem przynajmniej dwóch spośród następujących leków: dokсорubicyna, cisplatyna, metotreksat, ifosfamid, przy czym zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej u chorych na mięsaka kościopochodnego chemioterapia musi być stosowana zarówno w okresie przed- jak i pooperacyjnym 2. Z rozpoznaniem histopatologicznym mięsaka kościopochodnego o wysokim stopniu agresywności (Osteosarcoma) 3. Po resekcji chirurgicznej guza 4. Bez przerzutów odległych do płuc, w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym, po wycięciu ogniska pierwotnego 5. Z prawidłowym wynikiem badania słuchu 6. Z prawidłową funkcją organów wewnętrznych wyrażoną, jako: <ol style="list-style-type: none"> a. prawidłowa funkcja nerek - wskaźniki czynności nerek – stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1, 5-krotności górnej granicy normy lub wartość GFR pozostająca w zakresie normy dla wieku b. prawidłowa funkcja wątroby - stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1.5 x wartości normy oraz stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 2.5 x wartości normy c. prawidłowa funkcja mięśnia serca: frakcja wyrzutowa powyżej 50% określona na podstawie badania echokardiograficznego serca metodą Simpsona lub SPECT serca, lub wskaźnik skracania (wymiaru porzecznego) lewej komory powyżej 29% w badaniu echokardiograficznym. 7. Po wykluczeniu ciąży; kobiety w wieku rozrodczym stosujące skuteczną antykoncepcję 8. Nieprzyjmujący przewlekle kortykosteroidów
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przyjęcie całego cyklu 48 wlewów; 2. Wznowa choroby lub progresja choroby 3. Działania niepożądane ≥ 3 według klasyfikacji WHO (z wyłączeniem przejściowych objawów typowych dla leczenia mifamurtydem); 4. Rezygnacja chorego; 5. Zmiana podstawowego schematu chemioterapii z jakiegokolwiek przyczyny
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Lek podawany jest zgodnie z zasadami opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><i>Dawkowanie u osób dorosłych:</i> Zalecana dla wszystkich pacjentów dawka mifamurtydu wynosi 2 mg/m² powierzchni ciała. Produkt należy podawać, jako leczenie uzupełniające po resekcji guza: dwa razy na tydzień z zachowaniem 3-dniowych przerw przez 12 tygodni, a następnie raz na tydzień przez kolejne 24 tygodnie, co razem stanowi 48 wlewów przez 36 tygodni.</p> <p><i>Dawkowanie u dzieci i młodzieży:</i> Ustalono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania mifamurtydu dla dzieci od 2. roku życia. Nie zaleca się stosowania produktu u dzieci poniżej 2 roku życia ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w tej grupie wiekowej.</p>

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1. Monitorowanie stanu chorego:</p> <p>Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, stężenie AIAT, AspAT monitorowane standardowo przed podaniem chemioterapii.</p> <p>2. Ocena działań niepożądanych</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia wg. zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2011)</p> <p>a) Badanie kliniczne: w 1 i 2 roku po zakończeniu leczenia, co 1,5 miesiąca; w 3 roku co 3 miesiące; w roku 4 co 6 miesięcy, w roku 5 i latach kolejnych co 12 miesięcy.</p> <p>b) Badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> •(morfologia krwi obwodowej, jonogram z Ca/PO4, aminotransferazy, kreatynina, badanie ogólne moczu) w 1 i 2 roku po leczeniu co 3 miesiące, w 3 roku co 6 miesięcy, w piątym roku i latach kolejnych co 12 miesięcy. •(Hormon wzrostu, profil hormonów płciowych, hormony tarczycy-TSH, fT4) Od 1 roku po leczeniu co 12 miesięcy – {zalecenie dotyczy dzieci i młodzieży} <p>c) Badanie kardiologiczne: (EKG, ECHO, pomiar ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca) w 1 i 2 roku, co 6 miesięcy, w latach 3 i kolejnych raz do roku.</p> <p>d) Spirometria i gazometria: w 1 i 2 roku co 6 miesięcy, w latach 3 i kolejnych, co 12 miesięcy</p> <p>e) Badanie obrazowe miejsca po ognisku pierwotnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> •(RTG w razie wątpliwości MR/TK) w 1 i 2 roku po leczeniu co 3 miesiące, w roku 3 co 6 a w latach 4, 5 i latach kolejnych, co 12 miesięcy •(USG) w 1 i 2 roku po leczeniu co 3 miesiące, w roku 3 co 6 a w latach 4, 5 i latach kolejnych, co 12 miesięcy <p>f) Badanie obrazowe klatki piersiowej: (TK) w latach 1, 2 i 3 co 3 miesiące, w roku 4 co 6 miesięcy, w roku 5 i w latach kolejnych 1 raz RTG klatki piersiowej</p> <p>g) Scyntygrafia kości i inne badania obrazowe: w razie wątpliwości</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>Dane dotyczące monitorowania programu należy:</p> <p>a) gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p> <p>b) przekazywać do NFZ w zakresie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych</p> <p>c) uzupełniać dane zawarte w rejestrze Mięsak kościopochodny (SMPT-osteosarcoma), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej, niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p>
-------------------------------	---

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu mięsak kościopochodny (osteosarcoma)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2011	Leczenie rozpoczyna się od wstępnej chemioterapii wielolekowej, a dopiero w drugim etapie przystępuje się do leczenia ogniska pierwotnego.

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>Etap I</p> <p>chemioterapia wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego procesu nowotworowego oraz likwidacji m kropczaków (współcześnie zalecane protokoły obejmują: adriamycynę, cisplatynę, metotreksat w wysokich dawkach, ifosfamid, wepesid)</p> <p>Etap II</p> <p>postępowanie chirurgiczne i/lub napromieniowanie w celu leczenia ogniska pierwotnego</p> <p>Etap III</p> <p>chemioterapia pooperacyjna w celu zwiększenia szans na wyleczenie. Rodzaj stosowane leczenia zależy od reakcji guza na wstępną chemioterapię. Przy reakcji korzystnej (wysoki stopień martwicy) stosuje się te same leki, natomiast w przypadku reakcji niekorzystnej należy podać nowe leki zgodnie z innymi programami. W przypadku progresji procesu nowotworowego należy zmienić program chemioterapii i/lub wcześniej ustalić wskazania do leczenia ogniska pierwotnego.</p> <p>Mifamurtyd w połączeniu z dotychczasowym schematem leczenia chemioterapeutycznego i chirurgicznego może zwiększyć odsetek odległych przeżyć chorych na osteosarcomę bez przerzutów.</p>
Polska	Polski Rejestr Nowotworów Kości, 2010	<p>Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie osteosarcoma i chondrosarcoma) wymagają przede wszystkim leczenia chirurgicznego w celu miejscowego opanowania choroby. W przypadkach mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) konieczne jest dołączenie uzupełniającego leczenia cytostaticznego (chemioterapii neo- i adjuwantowej: główne aktywne cytostatyki to doksorubicyna, cisplatyna, ifosfamid i metotreksat)</p> <p>W leczeniu kolejnych rzutów stosowany jest ifosfamid z etopozydem lub gemcytabina z docetakselem. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na leczenie radioterapią</p> <p>Postępowanie terapeutyczne u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego obejmuje chemioterapię przedoperacyjną (najczęściej – doksorubicyna i cisplatyna + ewentualnie trzeci lek). Metotreksat nie znajduje szerokiego zastosowania u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak poprawy przeżyć, jest standardowo stosowany w protokołach leczniczych u dzieci i młodzieży. Wskazane jest zachowanie ifosfamidu, jako potencjalnie czynnego leku w leczeniu drugiej linii. Obecnie niezastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na mięsaka kościopochodnego należy uznać za błąd. W terminie czwartego kursu należy wykonać operację, której celem jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego mięsaka. Wybór chemioterapii pooperacyjnej powinien optymalnie wynikać z histologicznej oceny odpowiedzi w preparacie operacyjnym – w przypadku dobrej odpowiedzi należy kontynuować leczenie według początkowo stosowanego programu, natomiast w razie stwierdzenia niezadowolającej odpowiedzi patologicznej należy rozważyć zastosowanie innych leków (np. z udziałem ifosfamidu, etopozydu i karboplatyny po wcześniejszym stosowaniu doksorubicyny i cisplatyny).</p>

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>Leczenie nawrotów mięsaka kościopochodnego powinno polegać na skojarzeniu chemioterapii i chirurgicznego leczenia przerzutów (metastazektomia). W przypadku przerzutów do płuc niejednokrotnie uzasadnione jest wycinanie mnogich, policzalnych przerzutów oraz wielokrotne torakotomie. Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów do płuc są dość dobre pod warunkiem wykonania ich całkowitej resekcji. Wybór programu drugiej linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia – często wykorzystywany jest ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metotreksat w wysokich dawkach z kwasem folinowym, szczególnie u młodych chorych).</p> <p>Chemioterapia chorych na mięsaki drobnokomórkowe z pierwotnym uogólnieniem polega na stosowaniu identycznych programów jak w leczeniu skojarzonym wczesnych postaci tych mięsaków (programy złożone z ifosfamidu lub cyklofosfamidu, doksorubicyny, etopozydu i winkrystyny). U chorych z przerzutami do płuc, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po chemioterapii można rozważyć napromienianie całej objętości płucnej, a w przypadku częściowej odpowiedzi wskazana jest resekcja przetrwałych zmian.</p> <p>W ramach leczenia paliatywnego istotną rolę odgrywa radioterapia przerzutów do kości.</p>
Europa	ESMO (European Society For Medical Oncology), 2010	<ul style="list-style-type: none"> - w skład terapii zaawansowanej postaci osteosarcomy powinno wchodzić leczenie operacyjne i chemioterapia. Takie wielowymiarowe postępowanie w leczeniu zaawansowanej osteosarcomy zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby z 10-20% w przypadku zastosowanie jedynie leczenia operacyjnego do ponad 60% w przypadku połączenia go z chemioterapią - w leczeniu osteosarcomy aktywność wykazują doksorubicyna, cisplatyna, wysokie dawki metotreksatu oraz ifosfamid (podstawę leczenia stanowi doksorubicyna i cisplatyna, natomiast dodatek metotreksatu i/lub ifosfamid może skutkować dodatkowymi korzyściami względem schematu dwulekowego) - zgodnie z wynikami dużego randomizowanego badania klinicznego dodatek immunomodulującego muramylotripeptydu do chemioterapii pooperacyjnej koreluje z istotną statystycznie korzyścią wyrażającą się w parametrze całkowitego przeżycia i nieistotną statystycznie korzyścią w przypadku przeżycia wolnego od zdarzeń - aktualne protokoły uwzględniają okres chemioterapii przedoperacyjnej mimo, że nie udowodniono dodatkowych korzyści względem przeżycia w porównaniu z przeprowadzeniem jedynie chemioterapii pooperacyjnej mimo, że odpowiedź histologiczna na chemioterapię przedoperacyjną dostarcza ważnych informacji umożliwiających prognozowanie - w przypadku mniej zaawansowanych stadiów choroby możliwe jest leczenie jedynie operacyjne - leczenie przerzutów opiera się o schemat opisany powyżej z uwzględnieniem operacyjnego usunięcia wszystkich zlokalizowanych przerzutów - leczenie nawrotów choroby opiera się na procedurach operacyjnych,

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>druga linia chemioterapii jest znacznie gorzej zdefiniowana niż leczenie operacyjne i nie ma zaakceptowanych standardów postępowania.</p> <p>Lekami mogącymi znaleźć zastosowanie są ifosfamid, etopozyd i carboplatyna</p>
USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2010	<ul style="list-style-type: none"> - terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa jest skuteczna w przypadku zlokalizowanej osteosarcomy - chemioterapia powinna składać się z co najmniej 2 spośród wymienionych substancji: doksorubicyna, cisplatyna, ifosfamid i wysokie dawki metotreksatu w połączeniu z leukoworyną przy dodatkowym zastosowaniu czynników wzrostowych - usunięcie zmian z zachowaniem szerokiego marginesu jest zalecane u pacjentów w niezaawansowanej osteosarcomie. Chemioterapia przedoperacyjna zalecana jest w bardziej zaawansowanych stadiach choroby - chemioterapia pooperacyjna rekomendowana jest w przypadku zaawansowanej postaci osteosarcomy w przypadku dobrej odpowiedzi histologicznej, w innym przypadku należy rozważyć drugą linię leczenia (ifosfamid z etopozydem) - w przypadku nawrotów choroby zaleca się chemioterapię i/lub leczenie operacyjne
Wielka Brytania	Brytyjskie wytyczne leczenia mięsaków kości, 2010	<p>Osteosarcoma bez przerzutów</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie operacyjne i chemioterapia w przypadku zaawansowanego stadium choroby - schemat chemioterapii zawierający 3 lub 4 leki w połączeniu (doksorubicyna, cisplatyna, wysokie dawki metotreksat oraz ifosfamid) - w aktualne schematy postępowania uwzględniają zarówno przed jak i pooperacyjną chemioterapię mimo, że nie udowodniono przewagi takiego postępowania nad zastosowaniem jedynie chemioterapii pooperacyjnej - leczenie mifamurtydem w połączeniu w chemioterapią pooperacyjną skutkuje istotnymi statystycznie korzyściami w aspekcie przeżycia ogólnego i przeżycia wolnego od choroby - mięsaki kości w mniej zaawansowanym stadium leczy się jedynie operacyjnie <p>Osteosarcoma w przerzutami i nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie jw. z uwzględnieniem chirurgicznego usunięcia przerzutów - nie określono standardów chemioterapii w drugiej linii leczenia, przy wyborze substancji leczniczej pod uwagę bierze się ifosfamid, etopozyd, docetaksel i gemcytabinę - w nieoperacyjnych guzach zaleca się radioterapię jako leczenie paliatywne

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu mięsak kościopochodny (osteosarcoma) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[Redacted]	„Obecnie w Polsce chorzy z rozpoznaniem mięsaka kościopochodnego otrzymują uzupełniającą chemioterapię przed- i pooperacyjną z udziałem cisplatyny, doksorubicyny i metotreksatu z lub bez ifosfamid.”	„W przypadku objęcia refundacją mifamurtyd stosowanie wymienionego leku obejmuje populację chorych, którzy obecnie są kwalifikowani do chemioterapii z udziałem cisplatyny, doksorubicyny i metotreksatu z lub bez ifosfamid.”	„Najtańszą technologią stosowaną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu jest – uzupełniające leczenie chirurgiczne – chemioterapia z udziałem cisplatyny, doksorubicyny i metotreksatu z lub bez ifosfamid.”	„Najskuteczniejszą technologią stosowaną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu jest – uzupełniające leczenie chirurgiczne – chemioterapia z udziałem cisplatyny, doksorubicyny i metotreksatu z lub bez ifosfamid.”	„Rekomendowaną metodą postępowania w przedmiotowym wskazaniu jest – uzupełniające leczenie chirurgiczne - chemioterapia z udziałem cisplatyny, doksorubicyny i metotreksatu z lub bez ifosfamid.” „Wytyczne z 2013 roku (w druku) wskazują, że właściwe umiejscowienie mifamurtydu w schemacie postępowania wymaga dalszych badań”
[Redacted]	„Chemioterapia przedoperacyjna, zabieg operacyjny z możliwie radykalnym usunięciem zmiany nowotworowej i oceną stopnia martwicy guza jako miernika reakcji na leczenie oraz chemioterapię pooperacyjną (100% pacjentów)”	„Immunomodulacja z mifamurtydem jest uzupełnieniem chemioterapii i leczenia operacyjnego i nie może tego postępowania zastąpić”	„Standardem jest postępowanie: chemioterapia przedoperacyjna, zabieg operacyjny z możliwie radykalnym usunięciem zmiany nowotworowej i oceną stopnia martwicy guza jako miernika reakcji na leczenie oraz chemioterapię pooperacyjną (100% pacjentów)”	„Standardem jest postępowanie: chemioterapia przedoperacyjna, zabieg operacyjny z możliwie radykalnym usunięciem zmiany nowotworowej i oceną stopnia martwicy guza jako miernika reakcji na leczenie oraz chemioterapię pooperacyjną (100% pacjentów)(rekomendacje	„Standardem jest postępowanie: chemioterapia przedoperacyjna, zabieg operacyjny z możliwie radykalnym usunięciem zmiany nowotworowej i oceną stopnia martwicy guza jako miernika reakcji na leczenie oraz chemioterapię pooperacyjną (100% pacjentów)

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

									Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej”	(rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej)”
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu osteosarcoma (na podstawie opinii ekspertów)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii										
cisplatinum	Cisplatin – Ebewe, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	59099901 80813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Cisplatin – Ebewe, roztwór do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	59099901 80820	1008.0, Cisplatinum	21,60	22,90	22,90	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Cisplatin – Ebewe, roztwór do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	59099901 80837	1008.0, Cisplatinum	37,80	40,07	40,07	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o	bezpłatnie	0

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

								innym i nieokreślonym umiejscowieniu		
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099907 22600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099907 22631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099907 22648	1008.0, Cisplatinum	67,50	71,55	71,55	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099908 38745	1008.0, Cisplatinum	8,46	9,16	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099908 38769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099908 94772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,98	70,98	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwan, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099904 71010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwan, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099904 71027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	59099902 35612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy	bezpłatnie	0

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	do wstrzykiwan, 10 mg							kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 50 mg	1 fiol.liof.	59099902 35711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	59099901 29515	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,50	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	59099908 42216	1014.1, Doxorubicinum	37,80	40,07	40,07	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099911 28517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,50	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy	bezpłatnie	0

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

								kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu		
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099911 28524	1014.1, Doxorubicinum	34,56	36,63	36,63	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099909 83018	1014.1, Doxorubicinum	1 836,00	1 946,16	1 946,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099904 29011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,55	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099904 29028	1014.1, Doxorubicinum	43,20	45,79	45,79	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	59099906 14837	1014.1, Doxorubicinum	86,40	91,58	91,58	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	59099906 14844	1014.1, Doxorubicinum	172,80	183,17	183,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099908 59405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	17,06	9,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099908 59443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	32,05	18,32	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099908 59474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	41,21	41,21	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy	bezpłatnie	0

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

								kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu		
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	59099908 59481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	109,90	109,90	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099908 59535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	146,53	146,53	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	59099908 51393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,93	38,93	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0	
Mycet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	59099902 13559	1014.1, Doxorubicinum	4 297,32	4 555,16	4 555,16	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy	bezpłatnie	0	

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg							kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu		
ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1 g	1 fiol.	59099902 41118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 2 g		59099902 41217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	230,68	230,68	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099903 33936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	400,68	400,68	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	59099904 53726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,58	8,58	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	59099904 53825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	17,15	17,15	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy	bezpłatnie	0

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

								kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	59099904 53924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	34,30	34,30	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	59099906 15742	1028.2, Methotrexatum inj.	86,40	91,58	80,14	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	59099901 11619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,16	17,15	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	59099907 30346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,69	68,60	między innymi: ICD-C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn ICD-C41 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu	bezpłatnie	0
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek pożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę										
methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. 2,5 mg	50 tabl.	59099904 53726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do	8,09	11,65	10,49	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,16

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

				stosowania doustnego						
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	59099904 53726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,65	10,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,49	
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	59099904 53825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	22,08	20,98	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,10	
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	59099904 53825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	22,08	20,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,77	
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	59099904 53924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	41,95	41,95	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00	
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	59099904 53924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	41,95	41,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,33	
Trexan, tabl. , 2,5 mg	100 tabl. (but.)	59099901 11619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	22,09	20,98	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,11	
Trexan, tabl. , 10 mg	100 tabl. (but.)	59099907 30346	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	80,05	80,05	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00	

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla mifamurtydu we wskazaniu leczenie kostniakomięsaka kościopochodnego w analizie wnioskodawcy wskazano 2 schematy wielolekowe. Ze względu na zarejestrowane wskazanie mifamurtydu uznano za zasadne porównanie chemioterapii wielolekowej opartej na schemacie cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat lub cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat oraz ifosfamid z tą samą chemioterapią uzupełnioną o leczenie mifamurtydem. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 Schemat wielolekowy: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat	- zgodnie z zaleceniami ESMO** - schemat występował w odnalezionych badaniach RCT - w zaleceniach PUO* najczęściej stosowany schemat to cisplatyna i doksorubicyna	- zgodne z opinią ekspertów klinicznych - zgodne w wytycznymi ESMO**, NCCN***, Wytycznymi Polskiego Rejestru Nowotworów Kości oraz wytycznymi brytyjskimi
Komparator 2 Schemat wielolekowy: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat i ifosfamid	- zgodnie z zaleceniami ESMO** - schemat występował w odnalezionych badaniach RCT - w zaleceniach PUO* najczęściej stosowany schemat to cisplatyna i doksorubicyna	- zgodne z opinią ekspertów klinicznych - zgodne w wytycznymi ESMO**, NCCN*** i Wytycznymi Polskiego Rejestru Nowotworów Kości oraz wytycznymi brytyjskimi

* Polska Unia Onkologii

** European Society for Medical Oncology

*** National Comprehensive Cancer Network

Zaproponowane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów. W związku z tym, że mifamurtyd jest uzupełnieniem chemioterapii oraz leczenia operacyjnego mięsaka kościopochodnego, wybrane przez wnioskodawcę interwencje nie zostaną w części lub całkowicie zastąpione przez wnioskowaną technologię.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przedstawionego przez wnioskodawcę przeglądu badań wtórnych odnaleziono raport HTA dotyczący mifamurtydu w leczeniu kostniakomięsaka (przygotowany na zlecenie National Institute for Health Research – NIHR) oraz raporty EMA i FDA. Nie zamieszczono wyników przeglądów systematycznych.

Tabela 10. Opublikowane badania wtórne (uwzględnione w analizie wnioskodawcy), oceniające efektywność kliniczną mifamurtydu we wskazaniu mięsaka kościopochodny

Badanie	Wyniki i wnioski
<p>Raport NIHR</p> <p>Pandor 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Raport powstał na zlecenie Programu HTA NIHR, numer projektu 08/77/01</p>	<p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dane z okresu o medianie 7,9 lat wskazują na poprawę ogólnego przeżycia w wyniku dodania mifamurtydu do chemioterapii. Ryzyko zgonu w grupie leczonej mifamurtydem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiło 72% ryzyka występującego w grupie leczonej tylko chemioterapią (HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,97). Różnica w DFS* pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie, choć bliska osiągnięcia istotności statystycznej (HR=0,78; 95%CI: 0,61; 1,01; p=0,0586). Wykonano również analizy <i>post hoc</i> dla porównania schematu A*** ze schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem a także schematu B**** ze schematem B w skojarzeniu z mifamurtydem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem pod względem ogólnego przeżycia (HR=0,75; 95%CI: 0,49; 1,16; p=0,1949) a także DFS* (HR=0,96; 95%CI: 0,67; 1,38; p=0,8357). - profil bezpieczeństwa ocenianych schematów uznano za zbliżony, uznano, że utrata słuchu, występująca znacznie częściej w grupie stosujących chemioterapię i mifamurtyd w porównaniu z samą chemioterapią, jest prawdopodobnie wynikiem działania cisplatyny. Większą częstość utraty słuchu zaobserwowano tylko w grupie leczonej schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem. Częstość w tej grupie mieściła się w zakresie częstości występowania utraty słuchu jako działania niepożądanego cisplatyny (zwykle 5-15%). - liczebność grupy badanej została oszacowana do wykrycia różnicy między grupami pod względem przeżycia bez choroby a nie ogólnego przeżycia
<p>Analiza EMA 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> - analiza została wykonana na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny - stwierdzono, że badanie INT-0133 było przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) w stopniu wystarczającym do uzyskania zgody na rejestrację leku - wyniki analizy przeprowadzonej przez EMA wskazują na skuteczność leczenia mifamurtydem resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów. Zgodnie z wynikami analizy EMA dołączenie mifamurtydu do chemioterapii zwiększało przeżycie całkowite pacjentów z kostniakomięsakiem w porównaniu z samą chemioterapią. Ryzyko zgonu w grupie leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem stanowiło 72% ryzyka w grupie leczonych samą chemioterapią – HR=0,72 (95%CI: 0,53; 0,97; p=0,0313). Uznano, że interakcja pomiędzy leczeniem mifamurtydem a ifosfamidem, jeśli występuje jest niewielka i o małym znaczeniu klinicznym. Z uwagi na słabo zbadany mechanizm działania mifamurtydu zalecono przeprowadzenie badań farmakokinetyki mifamurtydu w celu oceny wpływu charakterystyki chorych (wiek, płeć, rasa) na efekt leczenia. Uznano, że występujące braki danych oraz brak danych z długookresowego okresu obserwacyjnego dla znacznego odsetka pacjentów nie wprowadza błędu na korzyść leczenia mifamurtydem. W opinii EMA obserwowana toksyczność mifamurtydu nie budzi zastrzeżeń w odniesieniu do skuteczności klinicznej wykazanej w badaniu INT-0133.

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	W celu kontroli bezpieczeństwa terapii mifamurtydem opracowano plan zarządzania ryzykiem. Na podstawie posiadanych danych EMA uznała, że nadzór nad bezpieczeństwem terapii (ang. <i>pharmacovigilance</i>) mifamurtydu powinien być prowadzony w sposób rutynowy.
Analiza FDA 2007	Z powodu niewystarczających dowodów skuteczności leku, komitet ds. leków onkologicznych FDA wydał negatywną opinię w sprawie rejestracji mifamurtydu (Mepact) we wskazaniu resekcyjny kostniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów. Uznano, że badanie INT-0133 nie spełnia kryteriów niezbędnych do zarejestrowania leku.**

* DFS - przeżycie bez choroby (ang. *disease-free survival*)

** FDA dokonywało oceny leku w oparciu o dane kliniczne kończące się na 2005 roku. Analiza EMA oparta była na komplecie bardziej aktualnych danych (do 2007 roku)

*** schemat A: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat

**** schemat B: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat, ifosfamid

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przegląd systematyczny dostarczony przez wnioskodawcę został opracowany na podstawie danych uzyskanych w ramach przeszukiwania źródeł informacji medycznych, które odbyło się w oparciu o szczegółowy protokół. W celu pozyskania pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących mifamurtydu oraz wytycznych praktyki klinicznej leczenia kostniakomięsaka przeszukiwano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE (Ovid): 1966-06.12.2012 r.
- EMBASE (Elsevier): 1980-06.12.2012 r.
- Cochrane Library: do 06.12.2012 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)
- bazy danych prowadzone przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku [Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database]
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment):

o NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence),

o National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme (<http://www.hta.ac.uk/>),

o SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering),

o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),

o MSAC (Medical Services Advisory Committee),

o NOKC (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services),

o NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment),

o DACEHTA (Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment),

o FinOHTA (Finnish Office for Health Technology Assessment),

o HAS/ANAES (Haute Autorité de Santé),

o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia dla przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1966-06.12.2012 r. Zgodnie z wytycznymi AOTM wnioskodawca przeszukał rekomendowane bazy informacji medycznych oraz sprawdził doniesienia w bazach innych niż bazy informacji medycznych.

Strategia wyszukiwania opracowana przez wnioskodawcę była wystarczająco czuła (biorąc po uwagę zastosowane hasła i sposób ich połączenia). Zastosowano ograniczenia względem czasu (kryterium wykluczenia: badania wtórne opublikowane do 2005 roku włącznie) oraz języka publikacji (publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim).

W ramach prac analitycznych Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizacyjne. Wyszukiwanie potwierdziło, że strategia w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowanych po dacie złożenia wniosku (stan na dzień 12.06.2013 r.).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Cał analizy	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci, młodzież i młodzi dorośli z resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów*	chorzy na kostniakomięsaka	brak danych	brak
Interwencja	Mepact (mifamurtyd) stosowany zgodnie z ChPL w skojarzeniu z wielolekową chemioterapią	Mepact (mifamurtyd) stosowany zgodnie z ChPL w skojarzeniu z wielolekową chemioterapią	brak danych	brak
Komparatory	wielolekowa chemioterapia	wielolekowa chemioterapia	brak danych	brak
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite - przeżycie bez zdarzenia (EFS), tj. bez progresji choroby, diagnozy innego nowotworu, zgonu, utraty kontaktu z pacjentem - przeżycie bez choroby (DFS) - bezpieczeństwo	brak danych	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	brak
Typ badań	brak danych	badania naukowe w formie pełno tekstowej	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), protokoły z badań klinicznych, badania	brak

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

			opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe, listy do redakcji, badania ze schematem dawkowania niezgodnym z ChPL	
Inne kryteria	brak danych	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	brak danych	brak

* w angielskiej wersji ChPL znajdującej się na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) wskazanie do stosowania mifamurtydu zawiera informację o braku przerzutów u chorych stosujących lek, tj. „MEPACT is indicated in children, adolescents and young adults for the treatment of high-grade resectable nonmetastatic osteosarcoma after macroscopically complete surgical resection”. W polskiej wersji ChPL we wskazaniu nie zamieszczono informacji o występowaniu przerzutów oraz stopniu złośliwości nowotworu.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją (INT-0133) porównujące schemat A (cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat) ze schematem B (cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat oraz ifosfamid). Badanie było realizowane w schemacie 2x2, porównywano schemat chemioterapii A i B a także skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia mifamurtydu do tych schematów. Do badania włączono pacjentów w nowo zdiagnozowanym kostniakomięsakiem. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
INT-0133 Mayers 2005 Mayers 2008a Chou 2009 Romet 2005 <u>Źródło finansowania badań:</u> IDM Pharma	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) bez zaślepienia zgodnie ze schematem 2x2 Analiza wyników ITT (<i>intention-to-treat</i>) Badanie wieloośrodkowe (178 ośrodków w USA) Mediana czasu obserwacji 7,7 lat 4 ramiona badania Hipoteza zerowa: <i>superiority</i>	Schemat A Cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat Schemat B Cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat, ifosfamid Schemat A + mifamurtyd Schemat B + mifamurtyd Dawkowanie Schemat A - <u>cisplatyna</u> 120 mg/m ² we wlewie przez 4h w skojarzeniu z doksorubicyną 75 mg/m ² we wlewie przez 72h 2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień 2x w okresie podtrzymania: 12. i 17. tydzień - <u>doksorubicyna</u> 75 mg/m ² we wlewie przez 72h 2x w okresie podtrzymania: 22. i 27. tydzień	<u>Kryteria włączenia:</u> Nowo zdiagnozowany kostniakomięsak w okresie do 30 dni od wykonania biopsji; kostniakomięsak w znacznym stopniu zaawansowania; wiek ≤30. roku życia; prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych, tj. nerek: stężenie kreatyniny w surowicy ≤1,5 razy norma lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) oznaczony metodą radioizotopową >40 ml/min/m ² lub >70 ml/min/1,73m ² lub inny odpowiednik GFR w normie; wątroby: stężenie bilirubiny ≤1,5 razy norma i aktywność AST, ALT <2,5 razy norma; serca: frakcja wyrzutowa lewej komory ≥50% lub frakcja skracania na echokardiogramie ≥29% <u>Kryteria wykluczenia:</u> zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Przeżycie bez zdarzenia (EFS) tj. progresji choroby, diagnozy innego nowotworu, zgonu, utraty kontaktu z pacjentem Przeżycie bez choroby (DFS) <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane Odpowiedź histologiczna

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>- <u>metotreksat</u> 12 mg/m² (maksymalnie 20 g) we wlewie przez 4h 4x w okresie indukcji: 3., 4., 8. i 9. tydzień 8x w okresie podtrzymania: 15., 16., 20., 21., 25., 26., 30. i 31. tydzień</p> <p>- <u>leukoworyna</u> 10 mg/d. po 24h od podania metotreksatu; podawanie do czasu stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 100 nmoli/l</p> <p>Zastosowane dawki podczas całego leczenia: <u>Cisplatyna</u>: 480 mg/m² <u>Dokсорubicyna</u>: 450 mg/m² <u>Metotreksat</u>: 144 g/m²</p> <p>Schemat A + mifamurtyd schemat A i dodatkowo mifamurtyd w dawce 2 mg/m² 2x w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 1x w tygodniu przez 24 tygodnie</p> <p>Schemat B - <u>dokсорubicyna</u> 75 mg/m² we wlewie przez 72h 2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień 2x w okresie podtrzymania: 22. i 27. tydzień - <u>cisplatyna</u> 120 mg/m² we wlewie przez 4h 2x w okresie podtrzymania: 32. i 38. tydzień - <u>metotreksat</u> 12 mg/m² (maksymalnie 20 g) we wlewie przez 4h 4x w okresie indukcji: 3., 4., 8. i 9. tydzień 8x w okresie podtrzymania: 15., 16., 20., 21., 25., 26., 30. i 31. tydzień - <u>leukoworyna</u> 10 mg/d. po 24h od podania metotreksatu; podawanie do czasu stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 100 nmoli/l</p>	<p>osierdzia</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 662 (pacjenci z kostniakomięsakiem bez przerzutów)</p> <p>Płeć męska: 48,9% schemat A; 56,9% schemat A + mifamurtyd; 52,4% schemat B; 61,4% schemat B + mifamurtyd</p> <p>Wiek, średnia (lata): 13,8 schemat A; 14 schemat A + mifamurtyd; 13,5 schemat B; 13,8 schemat B + mifamurtyd</p> <p>Schemat A: N=174 Schemat A + mifamurtyd: N=167 Schemat B: N=166 Schemat B + mifamurtyd: N= 171</p>	
--	--	---	--	--

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>- ifosfamid 1,8 g/m²/d. dodatkowo osłonowo mesna przez 5 dni</p> <p>2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień</p> <p>3x w okresie podtrzymania: 17., 27. i 35. tydzień</p> <p>Zastosowane dawki podczas całego leczenia:</p> <p><u>Cisplatyna</u>: 480 mg/m²</p> <p><u>Dokсорubicyna</u>: 450 mg/m²</p> <p><u>Metotreksat</u>: 144 g/m²</p> <p><u>Ifosfamid</u>: 45 g/m²</p> <p>Schemat B + mifamurtyd</p> <p>schemat B i dodatkowo mifamurtyd w dawce 2 mg/m²</p> <p>2x w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 1 x w tygodniu przez 24 tygodnie</p>		
--	--	---	--	--

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość włączonego RCT oceniono na 1 punkt w skali Jadad (brak zaślepienia, brak opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania, nie opisano metody randomizacji, nie opisano metody zaślepienia). Wnioskodawca ostatecznie po uwzględnieniu danych z analiz włączonych do badania ocenił badanie INT-0133 na 3 punkty w skali Jadad uwzględniając brak zaślepienia badania.

Zgodnie z klasyfikacją zamieszczoną w Wytycznych AOTM badanie określono jako podtyp IIA (badanie eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Zastosowano analizę ITT (*intention-to-treat*) oraz opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy (raport NIHR).

Ograniczenia według wnioskodawcy:

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym wzięło udział 662 chorych na kostniakomięsaka bez przerzutów. Badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad, z uwagi na brak zaślepienia. Opis pacjentów wycofanych z badania zamieszczono w dokumencie EMA, a randomizacja została określona w analizie NIHR jako prawidłowo przeprowadzona. Brak zaślepienia nie powinien być dużym ograniczeniem badania z uwagi na obiektywne kryteria oceny punktów końcowych.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

Brak zaślepienia prawdopodobnie miał wpływ na znacznie większy odsetek pacjentów podejmujących decyzję o zakończeniu terapii w grupie otrzymującej mifamurtyd w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą leczoną samą chemioterapią. Ograniczeniem analizy jest dostępność tylko jednego RCT mifamurtydu. Ograniczenia metodologiczne tego badania zgodnie z opinią EMA oraz NICE nie są ograniczeniami uniemożliwiającymi przeprowadzenie oceny i wyciągnięcie wiarygodnych wniosków.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie oraz bliskie istotności statystycznej wyróżniono czcionką **bold**.

Stwierdzono istotną statystycznie przewagę schematu B w skojarzeniu z mifamurtydem nad schematem B pod względem EFS (przeżycia dla zdarzenie) dla 6-letniego okresu badania, podczas gdy różnica w ogólnym przeżyciu była bliska istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem.

Z uwagi na brak interakcji przeprowadzono analizę porównującą chemioterapię z chemioterapią

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

w skojarzeniu z mifamurtydem. Wynik porównania wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania mifamurtydu dla ogólnego przeżycia oraz bliską istotności statystycznej przewagę chemioterapii w skojarzeniu z mifamurtydem nad chemioterapią pod względem EFS (przeżycie bez zdarzenia). Ryzyko zgonu (ang. *hazard ratio*, HR) w grupie leczonej mifamurtydem w skojarzeniu z chemioterapią stanowi 71% ryzyka występującego w grupie leczonej tylko chemioterapią.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - Mepact (mifamurtyd)

Terapia	Mifamurtyd	Przeżycie bez zdarzenia (EFS)			Przeżycie całkowite		
		Odsetek pacjentów (%)		HR dla 6-letniego okresu	Odsetek pacjentów (%)		HR dla 6-letniego okresu
		Po 4 latach	Po 6 latach		Po 4 latach	Po 6 latach	
Schemat A	+	65	63	0,99 (95% CI: 0,69; 1,4)	82	75	0,76 (95% CI: 0,49; 1,2)
Schemat A	-	66	64		78	71	
Schemat B	+	74	71	0,65 (95% CI: 0,45; 0,93)	86	81	0,66 (95% CI: 0,43; 1)
Schemat B	-	60	58		77	70	
Schemat A i B	+	69	67	0,8 (95% CI: 0,62; 1) p=0,08	84	78	0,71 (95% CI: 0,52; 0,96) p=0,03
Schemat A i B	-	63	61		78	70	

W publikacji z badania zamieszczono informację, o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów z nekrozą guza po fazie indukcji chemioterapii oraz odsetka zgonów bez progresji choroby.

Autorzy badania INT-0133 zamieścili informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka zgonów bez progresji choroby.

Tabela 14. Zdarzenia występujące w badaniu (N=622)

zdarzenie	n	%
zgony bez progresji choroby* **	10	1,5
wystąpienie drugiego nowotworu*	13	2
nawrót choroby	217	33
suma	240	36,6

* zdarzenia występowały równomiernie w badanych grupach; ** 5 zgonów związanych z leczeniem, tj. 4 zgony z powodu powikłań poinfekcyjnych, 1 zgon z powodu powikłań po operacji; 2 zgony w wyn ku wypadku samochodowego; 1 zgon z powodu rany postrzałowej; 1 zgon z powodu przedawkowania nielegalnej substancji

W publikacji z badania zamieszczono informację o liczbie pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, konieczność operacji przerzutu a także o miejscu wystąpienia przerzutu. Autorzy zamieścili informację

o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka pacjentów z nawrotem choroby.

Tabela 15. Pacjenci z nawrotem choroby (dane dostępne dla 86% pacjentów z nawrotem choroby N=240)

Parametr	Schemat A		Schemat B	
	bez mifamurtydu	z mifamurtydem	bez mifamurtydu	z mifamurtydem
pacjenci z nawrotem choroby (n)	62	58	71	49
pacjenci z nawrotem choroby i dostępnymi danymi (n)	51	48	65	43
odsetek pacjentów z nawrotem choroby i dostępnymi danymi (%)	82,3	82,8	91,5	87,8

Zgodnie z raportem NIHR dane z okresu o medianie 7,9 lat wskazują na poprawę ogólnego przeżycia w wyniku dodania mifamurtydu do chemioterapii. Ryzyko zgonu w grupie leczonej mifamurtydem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiło 72% ryzyka występującego w grupie leczonej tylko chemioterapią (HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,97). Różnica w DFS*¹⁰ pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie, choć bliska osiągnięcia istotności statystycznej (HR=0,78; 95%CI: 0,61; 1,01; p=0,0586). Wykonano również analizy post hoc dla porównania schematu A ze schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem a także schematu B ze schematem B w skojarzeniu z mifamurtydem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem pod względem ogólnego przeżycia (HR=0,75; 95%CI: 0,49; 1,16; p=0,1949) a także DFS* (HR=0,96; 95%CI: 0,67; 1,38; p=0,8357).

* DFS (z ang. *disease-free survival*) - przeżycie bez choroby

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego do najczęściej występujących działań niepożądanych (występujące bardzo często $\geq 1/10$) mifamurtydu należą: niedokrwistość (najczęściej zgłaszana podczas stosowania produktu Mepact, nie stwierdzono różnicy w częstości występowania niedokrwistości między chemioterapią z mifamurtydem, a samą chemioterapią), jadłowstręt, bóle i zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze, duszność, przyspieszenie oddechu, kaszel, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha, nudności, nadmierna potliwość, ból mięśni, stawów, pleców i kończyn, gorączka, dreszcze, hipotermia, bóle, złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej.

Przynajmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u większości pacjentów biorących udział w badaniach wczesnej fazy (N=248). W badaniu INT-0133 odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane.

Okresowe raporty bezpieczeństwa produktu leczniczego

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy zamieszczono wyniki 5 okresowych raportów bezpieczeństwa produktu leczniczego (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) z okresu 05.03.2009 r. do 05.09.2011 r. (każdy raport obejmował 6-miesięczny okres). We wszystkich przedstawionych raportach PSUR zgłoszono 30 opisów przypadków (ICSR, ang. *Individual Case Safety Report*) dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych niewymienionych w ChPL, 31 ICSR dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL, 4 ICSR dotyczące nieciężkich zdarzeń niepożądanych niewymienionych w ChPL oraz 3 ICSR dotyczące nieciężkich zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL. Spośród zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w dokumentach ICSR najwięcej dotyczyło klasy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wg MedDRA, ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Najczęściej występowały m.in. gorączka, neutropenia oraz dreszcze.

Informacje z badania INT-0133

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania mifamurtydu dla badania INT-0133 opublikowano w analizie EMA z uwzględnieniem jedynie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień 3 i 4). Zgodnie z tym opracowaniem najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia są: zmniejszenie liczby krwinek (neutrofilii – 47% pacjentów, leukocytów – 24%, trombocytów – 29% pacjentów), nudności i wymioty (18% pacjentów) oraz obiektywnie oceniona utrata słuchu (12%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wymienionych zdarzeń z wyjątkiem utraty słuchu: obiektywnie oceniony deficyt – RR=1,63 (95%CI: 1,01; 2,66); p=0,0474. Autorzy analizy zwrócili uwagę, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla chemioterapii.

Tabela 16. Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3 i 4) zarejestrowane podczas badania INT-0133

Zdarzenie niepożądane	Schemat A (N=174)		Schemat A + mifamurtyd (N=167)		Schemat B (N=166)		Schemat B + mifamurtyd (N=171)		Chemioterapia + mifamurtyd vs chemioterapia RR (95% CI)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hematologia										
inny nowotwór	4	2	4	2	3	2	3	2	1,01 (0,36; 2,84) p=0,9911	
Nerki										
skurczowe ciśnienie krwi	3	2	1	1	1	1	0	0	0,25 (0,03; 2,24) p=0,2159	
rozkurczowe ciśnienie krwi	3	2	1	1	3	2	1	1	0,34 (0,07; 1,65) p=0,1789	
hematuria	0	0	0	0	1	1	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029	
pęcherz	1	1	0	0	0	0	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029	
Układ pokarmowy										
zapalenie jamy ustnej	94	54	82	49	61	37	73	43	1,01 (0,85; 1,19) p=0,9438	
bol brzucha	4	2	6	4	3	2	5	3	1,58 (0,62; 4,03) p=0,3375	

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

zaparcie	6	3	7	4	3	2	3	2	1,12 (0,46; 2,72) p=0,8060
biegunka	6	3	3	2	5	3	11	6	1,28 (0,59; 2,78) p=0,5322
nudności i wymioty	36	21	35	21	23	14	24	14	1,01 (0,72; 1,40) p=0,9719
Układ oddechowy									
pojemność życiowa	0	0	2	1	1	1	0	0	2,01 (0,18; 22,08) p=0,5674
funkcjonalne	0	0	1	1	2	1	1	1	1,01 (0,14; 7,10) p=0,9953
kliniczne	0	0	0	0	2	1	0	0	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3000
Serce									
rytm	1	1	3	2	1	1	1	1	2,01 (0,37; 10,91) p=0,4177
echo	1	1	2	1	0	0	3	2	5,03 (0,59; 42,83) p=0,1393
funkcjonalne	0	0	0	0	1	1	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029
nadciśnienie tętnicze	2	1	1	1	0	0	0	0	0,50 (0,05; 5,52) p=0,5740
niedociśnienie	3	2	0	0	4	2	1	1	0,14 (0,02; 1,16) p=0,0688
Układ nerwowy									
czucie obwodowe	0	0	1	1	5	3	4	2	1,01 (0,29; 3,44) p=0,9925
dotyczące mózgu	6	3	7	4	8	5	6	4	0,93 (0,45; 1,96) p=0,8566
Skóra									
14	8	7	4	8	5	6	4	0,59 (0,30; 1,16) p=0,1275	
Alergia									
2	1	3	2	2	1	3	2	1,51 (0,43; 5,30) p=0,5210	
Słuch									
obiektywny deficyt	8	5	26	16	16	10	13	8	1,63 (1,01; 2,66) p=0,0474 RD=0,045 (0,001; 0,088) p=0,0441 NNH=22,32 (11,3; 839,2)
subiektywny deficyt	1	1	10	6	1	1	2	1	6,04 (1,36; 26,76) p=0,0180 RD=0,030 (0,008; 0,051) p=0,0065 NNH=33,76 (19,6; 120,7)
Infekcje									
48	28	33	20	33	20	40	23	0,91 (0,69; 1,20) p=0,4895	
Gorączka									
5	3	2	1	3	2	4	2	0,75 (0,26; 2,15) p=0,5981	
reakcja miejscowa									

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

2	1	0	0	3	2	1	1	0,20 (0,02; 1,71) p=0,1423
samopoczucie								
6	3	7	4	3	2	2	1	1,01 (0,40; 2,50) p=0,9899
zmiana masy ciała								
4	2	2	1	0	0	4	2	1,51 (0,43; 5,30) p=0,5210
stan sprawności								
1	1	1	1	0	0	1	1	2,01 (0,18; 22,08) p=0,5674

W badaniu INT-0133 najczęściej występujące działania niepożądane dotyczące parametrów laboratoryjnych dotyczyły hematologii i wątroby i zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wybrane działania niepożądane dotyczące parametrów laboratoryjnych w badaniu INT-0133

Zdarzenie niepożądane	Schemat A		Schemat A + mifamurtyd		Schemat B		Schemat B + mifamurtyd		Chemioterapia + mifamurtyd vs chemioterapia RR (95% CI)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
leukocyty	40	23	29	17	44	27	53	31	0,98 (0,75; 1,28) p=0,8927	
neutrofile	84	48	75	45	71	43	85	50	1,04 (0,88; 1,22) p=0,6480	
trombocyty	56	32	48	29	43	26	49	29	0,99 (0,78; 1,25) p=0,9041	
hemoglobina	14	8	14	8	14	8	18	11	1,15 (0,71; 1,87) p=0,5726	
AST (aminotransferaza asparaginianowa)	48	28	52	31	66	40	60	35	0,99 (0,80; 1,22) p=0,9135	
ALT (aminotransferaza alaninowa)	84	48	86	51	102	61	91	53	0,96 (0,83; 1,10) p=0,5417	
bilirubina całkowita	19	11	12	7	17	10	16	9	0,78 (0,49; 1,25) p=0,3065	

Podczas całego okresu od zarejestrowania mifamurtydu do 05.09.2011 nie wyniknęła konieczność zmian zapisów ChPL, dotyczących bezpieczeństwa leku. W tym okresie zgłoszono 16 ciężkich, działań niepożądanych mifamurtydu niewymienionych w ChPL: niewydolność nerek, sepsa neutropeniczna, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, infekcja bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*, gorączka neutropeniczna (4 zgłoszenia), wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia, reakcja w miejscu podania leku, reakcja na transfuzję, drgawki, zapalenie płuc, niedotlenienie, obrzęk płuc. Spośród 16 działań niepożądanych 12 wystąpiło u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Otrzymano jedno zgłoszenie o zgonie pacjenta stosującego mifamurtyd, zdarzenie uznano za niezwiązane z leczeniem mifamurtydem a będące wynikiem progresji choroby. Mifamurtyd został zastosowany poza wskazaniem u 1 pacjenta podczas PSUR-3, u 6 pacjentów podczas PSUR-4 oraz u 1 podczas PSUR-5. Najczęściej lek był stosowany u pacjentów z kostniakomięsakiem z przerzutami.

Zgodnie z raportem NIHR profil bezpieczeństwa ocenianych schematów uznano za zbliżony, uznano, że utrata słuchu, występująca znacznie częściej w grupie stosujących chemioterapię i mifamurtyd w porównaniu z samą chemioterapią, jest prawdopodobnie wynikiem działania cisplatyny. Większą częstość utraty słuchu zaobserwowano tylko w grupie leczonej schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem. Częstość w tej grupie mieściła się w zakresie częstości występowania utraty słuchu jako działania niepożądanego cisplatyny (zwykle 5-15%).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania własnego stron internetowych, na których publikowane są informacje dotyczące bezpieczeństwa leków (URPL, EMA i FDA), nie zostały odnalezione dodatkowe komunikaty oraz ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, które nie zostałyby uwzględnione przez wnioskodawcę.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mifamurtydu (Mepact) w terapii resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów o wysokim stopniu złośliwości u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mifamurtydu w terapii resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów u dzieci, młodzieży i dorosłych w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Analizę bezpieczeństwa rozszerzono o badania I i II fazy oraz analizę raportów PSUR.

Strategia wyszukiwania opracowana przez wnioskodawcę była wystarczająco czuła (biorąc po uwagę zastosowane hasła i sposób ich połączenia). Zastosowano ograniczenia względem czasu (kryterium wykluczenia: badania wtórne opublikowane do 2005 roku włącznie) oraz języka publikacji (publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim).

W ramach prac analitycznych Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizacyjne. Wyszukiwanie potwierdziło, że strategia w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowanych po dacie złożenia wniosku (stan na dzień 12.06.2013 r.). Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia dla przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1966-06.12.2012 r. Zgodnie z wytycznymi AOTM wnioskodawca przeszukał rekomendowane bazy informacji medycznych oraz sprawdził doniesienia w bazach innych niż bazy informacji medycznych. Zaproponowane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów. W związku z tym, że mifamurtyd jest uzupełnieniem chemioterapii oraz leczenia

operacyjnego mięsaka kościopochodnego, wybrane przez wnioskodawcę interwencje nie zostaną w części lub całkowicie zastąpione przez wnioskowaną technologię.

W przeglądzie badań wtórnych zidentyfikowano 3 dokumenty: 1 raport HTA (NICE) oraz 2 analizy agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków: EMA i FDA. Na podstawie raportu HTA wykonanego przez National Institute for Health Research (NIHR), została wydana pozytywna rekomendacja NICE.

Dołączenie mifamurtydu do chemioterapii zwiększało przeżycie całkowite pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów. Ryzyko w grupie leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem stanowiło 71% ryzyka w grupie stosujących tylko chemioterapię, HR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,96). Różnica pomiędzy badanymi grupami dla przeżycia bez zdarzenia (zdarzenie: nawrót choroby, drugi nowotwór, zgon, utrata kontaktu z pacjentem) była bliska istotności statystycznej, tj. HR=0,8 (95%CI: 0,62; 1). Również bliska istotności statystycznej była różnica pomiędzy grupami pod względem przeżycia bez choroby, tj. HR=0,78 (95%CI: 0,61; 1,01; p=0,0586). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chemioterapią a chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem pod względem bezpieczeństwa stosowania z wyjątkiem utraty słuchu. Obiektywnie oceniony ubytek słuchu występował 1,6 razy częściej w grupie leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem w porównaniu z samą chemioterapią, RR=1,63 (95%CI: 1,01; 2,66); RD=0,045 (95%CI: 0,001; 0,088). Autorzy analizy NICE wskazują, że utrata słuchu jest znanym działaniem niepożądanym cisplatyny występującym z częstością 5-15%, czyli taką jaką obserwowano w grupie leczonych schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem. W badaniu obserwowano znacznie większą częstość wycofania z badania z powodu decyzji pacjenta w grupie stosujących chemioterapię w skojarzeniu z mifamurtydem, RR=3,26 (95%CI:1,83; 5,81); RD=0,105 (95%CI: 0,058; 0,152). Nie obserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w odsetku wycofanych z powodu toksyczności terapii lub decyzji lekarza. W toku analizy weryfikacyjnej Agencji nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Lewis 2007 <i>źródła finansowania: brak danych</i>	Brak danych	Brak danych	Ocena użyteczności stanów zdrowia	Utrata słuchu -0,18* (dekrement) (* wartość zmniejszenia użyteczności stanu zdrowia związana z wystąpieniem zdarzenia) - zmniejszenie użyteczności z powodu ubytku słuchu
Analiza NICE <i>źródła finansowania: brak danych</i>	Brak danych	Obejmującego wartości użyteczności dla leków przeciwnowotworowych ocenianych przez NICE, spełniających kryteria włączenia	Ocena użyteczności stanów zdrowia w kostniakomięsaku	Progresja choroby 0,39 – stan nie występujący przy założeniu, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie mifamurtydem są w stanie remisji. Wynik na podstawie przeglądu NICE. Wynik przeglądu, tj. 0,44 dla progresji prowadzącej do zgonu został skorygowany o - 12%. Nawrót choroby 0,61 – wyn k na podstawie przeglądu NICE. Wyn k 0,69 został skorygowany o - 12%. Zgodnie z opinią NICE, a także wynikami przeglądu

				<p>systematycznego brak jest znaczącej różnicy w użyteczności stanu zdrowia pomiędzy pacjentami po amputacji a pacjentami po resekcji guza, szczególnie w dłuższej perspektywie.</p> <p>Wynik analizy przeprowadzonej przez NICE to ICUR o wartości 457 624 funty/QALY.</p> <p>Analiza NICE była przeprowadzona w 12,5-letnim horyzoncie czasowym. W analizie wrażliwości analizowano koszty i efekty zdrowotne w 20 i 40-letnim horyzoncie czasowym.</p> <p>Współczynnik ICUR dla tych analiz zawierał się w zakresie między 200 000 a 300 000 funtów czyli w przedziale opłacalności terapii chorób rzadkich przez NICE</p>
--	--	--	--	---

W wyniku wykonania przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań spełniających wymagania analizy ekonomicznej. Powyższe 2 badania zostały zakwalifikowane do przeglądu użyteczności stanów zdrowia w kostniakomięsaku. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które zostałyby pominięte przez wnioskodawcę.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności dołączenia mifamurtydu do schematu chemioterapii stosowanej w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka, o wysokim stopniu złośliwości, bez przerzutów, u pacjentów w wieku od 2. do 30. roku życia.

Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

Porównywane interwencje

Mifamurtyd w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową w ramach programu lekowego porównywano z chemioterapią wielolekową (cisplatyna + doksorubicyna + metotreksat; cisplatyna + doksorubicyna + metotreksat + ifosfamid).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy połączonej. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyce (m.in. transportu) nie były uwzględniane w analizie.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 60-letniego horyzontu czasowego, co jest związane z głównym efektem leczenia mifamurtydem, tj. wydłużeniem przeżycia. Biorąc pod uwagę wiek większości pacjentów, taki horyzont odpowiada w zasadzie dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-towa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-towa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Koszt mifamurtydu i jego podania, koszt schematów chemioterapii, koszt diagnostyki, koszt wizyty ambulatoryjnej niezwiązanej z podawaniem chemioterapeutyku, koszt ubytku słuchu, koszt chemioterapii II linii, koszty założenia portu naczyniowego, koszt operacji przerzutów, koszt amputacji i wstawienia endoprotezy, koszt opieki paliatywnej, koszt reakcji poinfuzyjnej.

Model

Koszty leczenia oszacowano za pomocą globalnego modelu dostarczonego przez zleceniodawcę. Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących populacji polskiej oraz polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych. W przypadku braku takich danych pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego.

Wykorzystany model został pierwotnie stworzony do oceny użyteczności kosztowej dołączenia mifamurtydu (Mepact®) do schematu chemioterapii kostniakomięsaka w Wielkiej Brytanii.

Długość cyklu Markova to 6 miesięcy z wyjątkiem pierwszego cyklu, który trwa dłużej z uwagi na długość chemioterapii, tj. 9 miesięcy.

Liczbę otrzymanych dawek mifamurtydu obliczono na podstawie zużycia w badaniu INT-0133. Założono, że podanie mifamurtydu zostanie zrealizowane w trybie ambulatoryjnym, z czego 30% dawek będzie wymagało dodatkowej wizyty. Pozostałe dawki mifamurtydu będą podawane podczas hospitalizacji związanej z podaniem innego chemioterapeutyku.

Założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie mifamurtydem są w stanie remisji.

Koszty szacowano zakładając, że Mepact® (mifamurtyd) będzie refundowany w ramach programu lekowego.

Model szacował bezpośrednie efekty i koszty leczenia kostniakomięsaka. Model zaimplementowano w programie Excel®.

Źródłem danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu i przeciętnego dalszego trwania życia w zależności od płci i wieku są materiały opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny dla 2011 roku.

Aby w pełni oddać przebieg choroby w modelu analizowano 5 stanów zdrowia: remisja, nawrót, progresja po nawrocie choroby, remisja po nawrocie choroby oraz zgon.

W modelu dopuszczono możliwość analizy dla populacji, w której część z pacjentów na wejściu do modelu znajduje się w stanie progresji choroby. Zgodnie z założeniami przyjętymi w tej analizie ekonomicznej mifamurtyd może być stosowany tylko u pacjentów w okresie remisji. Tym samym stan progresji jako stan początkowy nie będzie brany pod uwagę.

Ekonomiczne punkty końcowe modelu obejmowały: lata życia skorygowane o jakość (QALY), koszty analizowanych scenariuszy, koszty inkrementalne oraz współczynnik ICUR.

Model poddano walidacji. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja zewnętrzna: analiza uwzględniała dane kliniczne z okresu 12,5 roku w pozostałym okresie czasu dane ekstrapolowano z uwagi na brak danych z badań obserwacyjnych.

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględniająca stany zdrowia brane pod uwagę w analizie.

Wykonana analiza wrażliwości ma charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki końcowe analizy ekonomicznej: wysokość stopy dyskontowej, prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia, odsetek pacjentów leczonych chirurgicznie lub chemioterapeutykami po nawrocie choroby, wartości użyteczności dla stanów zdrowia opisanych w modelu, wartości użyteczności stanu zdrowia w zależności od wieku w populacji polskiej, koszt amputacji, operacji oszczędzającej kończynę, operacji w obrębie i poza obrębem płuc, chemioterapii I i II linii, opieki paliatywnej, leczenia ubytku słuchu.

Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo nawrotu w postaci przerzutu do płuc	0,50	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Chirurgiczna remisja (tyko przerzuty do płuc)	0,75	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Odsetek pacjentów, u których wykonano tylko operację chirurgiczną	0,69	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Odsetek pacjentów, u których wykonano operację chirurgiczną oraz zastosowano chemioterapię	0,31	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Chirurgiczna remisja (przerzuty występujące poza płucami)	0,57	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Odsetek pacjentów, u których wykonano tylko operację chirurgiczną	0,38	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Odsetek pacjentów, u których wykonano operację chirurgiczną oraz zastosowano chemioterapię	0,62	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
NSR –Odsetek pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię	0,88	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
NSR – Odsetek pacjentów, u których wykonano tylko operację chirurgiczną	0,12	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Śmiertelność po nawrocie choroby (stan remisji) w okresie ≤ 24 miesięcy	0,15	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Śmiertelność po nawrocie choroby (stan remisji) w okresie >24 miesięcy	0,05	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Śmiertelność po nawrocie choroby (stan progresji) w cyklu 1	0,35	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Śmiertelność po nawrocie choroby (stan progresji) w cyklu 2	0,35	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Prawdopodobieństwo utraty słuchu w grupie stosujących mifamurtyd	0,15	założenie
Prawdopodobieństwo reakcji poinfuzyjnej w grupie stosujących mifamurtyd	0,98	założenie
Prawdopodobieństwo utraty słuchu w grupie nieleczonych mifamurtydem	0,08	założenie
Liczba dodatkowych wizyt niezbędnych do podania mifamurtydu	7,35	założenie
Liczba cykli chemioterapii II linii	5,00	założenie
Koszt chemioterapii II linii (za 1 cykl)	4855,49	+/- 40%
Koszt utraty słuchu (cykl1)*	1466,97 (2529,00)	+/- 40%
Koszt reakcji poinfuzyjnej (cykl 1)*	0 (27,34)	+/- 40%
Koszt opieki paliatywnej	2997,68	+/- 40%
Koszt operacji poza obrębem płuc	6812	+/- 40%
Koszt operacji w obrębie płuc	18616,00	+/- 40%
Roczny koszt amputacji*	535,9 (3408,35)	+/- 40%
Roczny koszt resekcji guza przy założeniu, że 4% pacjentów rocznie wymaga powtórzenia zabiegu	3711,68	+/- 40%
Współczynnik dopasowania liczby fiolek	1,00	założenie
Użyteczność: progresja choroby	0,39	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Użyteczność: remisja	0,75	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Użyteczność: cykl 1 (chemioterapia)	0,00	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Użyteczność: progresja po nawrocie choroby	0,39	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Użyteczność: remisja po nawrocie choroby	0,75	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Użyteczność: nawrót choroby	0,61	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia związane z utratą słuchu	0,18	na podstawie 95%CI dla analizy probabilistycznej
Stopa dyskontowa (koszty)	0,05	stopa dyskontowa w zakresie określonym przez wytyczne AOTM
Stopa dyskontowa (wyniki zdrowotne)	0,04	stopa dyskontowa w zakresie określonym przez wytyczne AOTM
Lata, po których śmiertelność pacjentów odpowiada śmiertelności w ogólnej populacji	5,00	założenie

*wartości w nawiasach dla perspektywy połączonej

Ograniczenia według wnioskodawcy

Dostępność niektórych polskich danych epidemiologicznych była ograniczona. Odsetek pacjentów pediatrycznych w grupie pacjentów z kostniakomięsakiem w wieku od 2. do 30. roku życia obliczono na podstawie zapadalności w populacji europejskiej. Nie powinno to być dużym ograniczeniem, gdyż wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zmiana kosztów uwzględniających odsetek pacjentów pediatrycznych miała niewielki wpływ na całkowity koszt leczenia.

Innym zidentyfikowanym ograniczeniem analizy jest założenie, że chemioterapia wielolekowa w Polsce jest zgodna z opisaną w badaniu INT-0133. Model dopuszczał istnienie dwóch różnych schematów leczenia, które przyjęto za badaniem INT-0133. Zdecydowano się na wybór tych schematów z uwagi na dostępność danych klinicznych oraz zgodność schematów leczenia z zaleceniami ESMO. Jednak ograniczenie to nie ma wpływu na wartość ICUR.

Wystąpiła trudność związana z oszacowaniem kosztu nabycia protezy po amputacji kończyny z perspektywy połączonej. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 29. sierpnia 2009 roku NFZ refunduje 100% limitu dla protez kończyn. Koszt protezy ponoszony przez pacjenta jest trudny do zidentyfikowania z uwagi na zindywidualizowany dobór protezy kończyny wynikający z preferencji i możliwości finansowych pacjenta. Dodatkowo w modelu nie było możliwości wprowadzenia jednorazowego kosztu związanego z wykonaniem amputacji oraz wykonaniem pierwszej resekcji guza. Analiza wrażliwości wykazała, że koszt amputacji a także innych świadczeń nie wpływa znacząco na zmianę końcowego wyniku analizy.

Pewnym ograniczeniem analizy jest też wymóg stosowania dyskontowania efektów narzucony przez wytyczne HTA. Oceniana technologia jest stosowana u ludzi młodych (od 2 do 30 roku życia) i wpływa na wydłużenie życia. Zastosowanie ocenianej technologii daje efekt inkrementalny 1,81 QALY, który ulega redukcji do 0,73 QALY po zastosowaniu zalecanej 3,5%-towej stopy dyskontowej. Taki zabieg stawia ocenianą technologię w niekorzystnym świetle, w porównaniu do terapii, których efekt zdrowotny ujawnia się w krótkim czasie, a nie przez lata.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację modelu, poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, oraz czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Dodatkowo zweryfikowano czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Nie dostrzeżono błędów.

Analiza wrażliwości miała charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). W ramach analizy wrażliwości został zbadany wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki końcowe analizy ekonomicznej:

- wysokość stopy dyskontowej;
- prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia;
- odsetek pacjentów leczonych chirurgicznie lub chemioterapeutykami po nawrocie choroby;
- wartości użyteczności dla stanów zdrowia opisanych w modelu;
- wartości użyteczności stanu zdrowia w zależności od wieku w populacji polskiej;
- koszt amputacji, operacji oszczędzającej kończynę, operacji w obrębie i poza obrębem płuc, chemioterapii I i II linii, opieki paliatywnej, leczenia ubytku słuchu.

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

W przypadku braku możliwości wyznaczenia przedziałów na podstawie danych empirycznych zakres oszacowano poprzez dodanie/odjęcie 40% wartości podstawowej.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie podstawowej uwzględniono występowanie instrumentu podziału ryzyka –

Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leczenia chemioterapią wielolekową w połączeniu z preparatem Mepact oraz leczenia chemioterapią wielolekową bez preparatu Mepact

Efekty zdrowotne	Z Mepact	Bez Mepact
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		
Efekty zdrowotne inkrementalne [QALY]		

Tabela 22. Zestawienie kosztów – przed i po wprowadzeniu produktu Mepact do refundacji – scenariusz podstawowy

Kategoria kosztów	Mepact	Bez Mepact
Perspektywa NFZ z RSS		
Koszt nabycia mifamurtydu		
Koszt chemioterapii wielolekowej		
Pozostałe koszty		
Koszty łączne		
Perspektywa NFZ z RSS		
Koszt nabycia mifamurtydu		
Koszt chemioterapii wielolekowej		
Pozostałe koszty		
Koszty łączne		
Perspektywa NFZ z RSS		
Koszt nabycia mifamurtydu		
Koszt chemioterapii wielolekowej		
Pozostałe koszty		
Koszty łączne		
Perspektywa NFZ z RSS		
Koszt nabycia mifamurtydu		
Koszt chemioterapii wielolekowej		
Pozostałe koszty		
Koszty łączne		

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Mepact vs bez Mepact
Różnica wyników zdrowotnych	
Perspektywa NFZ, Scenariusz podstawowy z RSS	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALY]	
Perspektywa NFZ, Scenariusz podstawowy bez RSS	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALY]	
Perspektywa połączona, Scenariusz podstawowy z RSS	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALY]	
Perspektywa połączona, Scenariusz podstawowy bez RSS	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALY]	

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 3xPKB na mieszkańca, tj. 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Mepact wynosi (perspektywa NFZ, scenariusz z RSS). W scenariuszu bez RSS

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 3xPKB na mieszkańca, tj. 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Mepact wynosi (perspektywa połączona, scenariusz z RSS). W scenariuszu bez RSS

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy.

Perspektywa NFZ

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości - efekty zdrowotne [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
bez Mepact				
z Mepact i RSS				

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

z Mepact i bez RSS	█	█	█	█
stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
bez Mepact	█	█	█	
z Mepact i RSS	█	█	█	█
z Mepact i bez RSS	█	█	█	█
stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych				
bez Mepact	█	█	█	
z Mepact i RSS	█	█	█	█
z Mepact i bez RSS	█	█	█	█

Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy. Perspektywa połączona

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości - efekty zdrowotne [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
bez Mepact	█	█	█	
z Mepact i RSS	█	█	█	█
z Mepact i bez RSS	█	█	█	█
stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych				
bez Mepact	█	█	█	
z Mepact i RSS	█	█	█	█
z Mepact i bez RSS	█	█	█	█
stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych				
bez Mepact	█	█	█	
z Mepact i RSS	█	█	█	█
z Mepact i bez RSS	█	█	█	█

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności dołączenia mifamurtydu do schematu chemioterapii stosowanej w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka, o wysokim stopniu złośliwości, bez przerzutów, u pacjentów w wieku od 2. do 30. roku życia. Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów; wyniki przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów. Analizę przeprowadzono dla 60-letniego horyzontu czasowego.

[Redacted content]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Mepact® (mifamurtyd) w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów u pacjentów w wieku 2-30 lat.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, populację docelową stanowią pacjenci z resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów w wieku od 2 do 30 lat.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2009 roku zarejestrowano 112 przypadków nowotworów kości i chrząstki (rozpoznanie ICD-10: C40-41) w populacji do 30. roku życia, przy czym liczba przypadków samego kostniakomięsaka nie jest dokładnie znana.

Według European Society for Medical Oncology (ESMO) ten typ nowotworu występuje z częstością 0,2–0,03/100 000/rok, z wyraźnym wzrostem zachorowalności w okresie nastoletnim tj. 0,8-1,1/100 000/rok.

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Z uwagi na brak danych o zapadalności na kostniakomięsaka w populacji polskiej do oszacowania liczby chorych wykorzystano dane wprowadzone do modelu dla Wielkiej Brytanii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy połączonej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizą objęto okres 5 lat, od momentu wprowadzenia refundacji preparatu Mepact. Na potrzeby analizy zakładano, że będzie to okres od 2013 do 2017 roku.

Kluczowe założenia

Analizę wydatków NFZ przeprowadzono w perspektywie pięciu lat od wprowadzenia refundacji leku. Analizowano dwa scenariusze wydatków płatnika: scenariusz istniejący – aktualnie realizowany, bez refundacji preparatu Mepact® oraz scenariusz nowy – po wprowadzeniu produktu Mepact do refundacji w ramach programu lekowego. Analizowano scenariusz nowy z instrumentem podziału ryzyka lub bez. Populację docelową stanowią pacjenci z resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów w wieku 2-30 lat.

W analizie kosztów uwzględniono dane kosztowe, istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz zaliczane do kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne.

Koszty leczenia oszacowano w oparciu o dane zamieszczone na stronie NFZ i Ministerstwa Zdrowia.

Za najbardziej prawdopodobne uznano, że mifamurtyd będzie stosowany u 50% docelowej grupy pacjentów w pierwszym roku, natomiast u wszystkich pacjentów w kolejnych latach. Założenie o szybkim upowszechnieniu terapii wynika z małej liczby ośrodków, w których leczeni są pacjenci z kostniakomięsakiem.

Założono, że średnia powierzchnia ciała pacjenta z kostniakomięsakiem to 1,5 m². Przy takim założeniu jedna fiołka mifamurtydu wystarcza na jedno podanie leku.

Analiza przedstawiona została w dwóch wariantach – z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka oraz bez.

Koszty

Koszt dawki mifamurtydu, koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu, koszt wizyty ambulatoryjnej niezwiązanej z podaniem chemioterapeutyku, chemioterapia I rzutu (Schemat cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat), chemioterapia I rzutu (Schemat cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat, ifosfamid), chemioterapia II rzutu (za 1 cykl), ubytek słuchu, z perspektywy NFZ, ubytek słuchu, z perspektywy połączonej, reakcja poinfuzyjna, z perspektywy NFZ, reakcja poinfuzyjna, z perspektywy połączonej, założenie portu naczyniowego, tomografia komputerowa, scyntygrafia całego ciała (układ kostny), rezonans magnetyczny, opieka paliatywna, przygotowanie dawki leku, operacje poza obrębem płuc, operacje w obrębie płuc, koszt amputacji z perspektywy NFZ, koszt amputacji z perspektywy połączonej, koszt endoprotezowania wraz z kosztem endoprotezy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczenia przeprowadzonej analizy, w głównej mierze wynikają z braku polskich danych dotyczących zapadalności na kostniakomięsaka w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Mepact. Z tego względu analizowane scenariusze zróżnicowano pod względem wielkości populacji docelowej.

Innym zidentyfikowanym ograniczeniem analizy jest założenie, że chemioterapia wielolekowa w Polsce jest zgodna z opisaną w badaniu INT-0133. Model dopuszczał istnienie dwóch różnych schematów leczenia, które przyjęto za badaniem INT-0133. Zdecydowano się na wybór tych schematów z uwagi na zgodność schematów leczenia z zaleceniami ESMO. Wartość oszacowanego kosztu chemioterapii nie ma wpływu na koszt inkrementalny.

Założono szybkie upowszechnienie leczenia mifamurtydem, tj. 50% pacjentów w pierwszym roku oraz wszyscy pacjenci w kolejnych latach. Tempo upowszechnienia terapii będzie zależęć w dużej mierze od strategii marketingowej podmiotu odpowiedzialnego.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Pojawiło się nowe obwieszczenie z dnia 24.04.2013, w którym pojawiły się zmiany, np. wysokość limitu finansowania
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/NIE	Nie można jednoznacznie porównać danych NFZ i danych zamieszczonych w analizie wnioskodawcy
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	-
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 2013: 39 Rok 2014: 38 Rok 2015: 37 Rok 2016: 36 Rok 2017: 36
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	-
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	-
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2013: 20 Rok 2014: 38 Rok 2015: 37 Rok 2016: 36 Rok 2017: 36

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Pespektywa NFZ					
Liczba chorych	39	38	37	36	36
Koszt chemioterapii [zł]	2 462 083	2 411 837	2 311 343	2 261 097	2 261 097
Koszt ubytku słuchu [zł]	4 600	4 507	4 319	4 225	4 225
Koszt reakcji poinfuzyjnej [zł]	0	0	0	0	0
Koszt nawrotu choroby [zł]	10 215 274	10 006 799	9 589 849	9 381 374	9 381 374
Koszt opieki paliatywnej [zł]	145	142	136	133	133
ŁĄCZNIE	12 682 103	12 423 284	11 905 647	11 646 829	11 646 829
Perspektywa połączona					
Liczba chorych	39	38	37	36	36
Koszt chemioterapii [zł]	2 462 084	2 411 837	2 311 344	2 261 097	2 261 097
Koszt ubytku słuchu [zł]	7 562	7 407	7 099	6 944	6 944
Koszt reakcji poinfuzyjnej [zł]	0	0	0	0	0
Koszt nawrotu choroby [zł]	10 537 637	10 322 583	9 892 476	9 677 422	9 677 422
Koszt opieki paliatywnej [zł]	145	142	136	133	133
ŁĄCZNIE	13 007 428	12 741 970	12 211 054	11 945 597	11 945 597

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy z RSS

Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa NFZ					

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Liczba chorych	39	38	37	36	36
Koszty wynikające z refundacji preparatu Mepact [zł]					
Koszt chemioterapii [zł]	2 462 083	2 411 837	2 311 343	2 261 097	2 261 097
Koszt ubytku słuchu [zł]	6 613	8 450	8 098	7 922	7 922
Koszt reakcji poinfuzyjnej [zł]	0	0	0	0	0
Koszt nawrotu choroby [zł]	8 880 965	7 392 642	7 084 615	6 930 602	6 930 602
Koszt opieki paliatywnej [zł]	139	130	125	122	122
ŁĄCZNIE					
Perspektywa połączona					
Liczba chorych	39	38	37	36	36
Koszty wynikające z refundacji preparatu Mepact [zł]					
Koszt chemioterapii [zł]	2 462 084	2 411 837	2 311 344	2 261 097	2 261 097
Koszt ubytku słuchu [zł]	10 870	13 889	13 310	13 021	13 021
Koszt reakcji poinfuzyjnej [zł]	525	1 029	986	965	965
Koszt nawrotu choroby [zł]	9 161 221	7 625 931	7 308 184	7 149 311	7 149 311
Koszt opieki paliatywnej [zł]	139	130	125	122	122
ŁĄCZNIE					

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy bez RSS

Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa NFZ					
Koszty wynikające z refundacji preparatu Mepact® [zł]					
ŁĄCZNIE					
Perspektywa połączona					
Koszty wynikające z refundacji preparatu Mepact® [zł]					
ŁĄCZNIE					

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy z RSS

	Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ					
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	12 682 103	12 423 284	11 905 647	11 646 829	11 646 829
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]					
	Koszt inkrementalny [zł]					
	Perspektywa połączona					
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	13 007 428	12 741 970	12 211 054	11 945 597	11 945 597
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]						

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne z RSS

	Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
WARIANT	Perspektywa NFZ					
	Liczba chorych	30	30	29	28	28

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	9 576 282	9 576 282	9 317 463	9 058 645	9 058 645
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego [%]	███	███	███	███	███
	Perspektywa połączona					
	Liczba chorych	30	30	29	28	28
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	9 821 935	9 821 935	9 556 477	9 291 020	9 291 020
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego [%]	███	███	███	███	███
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ					
	Liczba chorych	41	40	39	38	37
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	13 302 322	12 968 419	12 664 773	12 369 396	12 115 118
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego [%]	███	███	███	███	███
	Perspektywa połączona					
	Liczba chorych	41	40	39	38	37
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	13 643 557	13 301 089	12 989 653	12 686 700	12 425 899
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	
Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego [%]	███	███	███	███	███	

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy bez RSS

	Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ					
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	12 682 103	12 423 284	11 905 647	11 646 829	11 646 829
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego z RSS[%]	███	███	███	███	███
	Perspektywa połączona					
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	13 007 428	12 741 970	12 211 054	11 945 597	11 945 597
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego	███	███	███	███	███

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

z RSS[%]					
----------	--	--	--	--	--

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne bez RSS

	Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ					
	Liczba chorych	30	30	29	28	28
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	9 576 282	9 576 282	9 317 463	9 058 645	9 058 645
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego bez RSS[%]	███	███	███	███	███
	Perspektywa połączona					
	Liczba chorych	30	30	29	28	28
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	9 821 935	9 821 935	9 556 477	9 291 020	9 291 020
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	
Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego bez RSS[%]	███	███	███	███	███	
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ					
	Liczba chorych	41	40	39	38	37
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	13 302 322	12 968 419	12 664 773	12 369 396	12 115 118
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
	Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego bez RSS[%]	███	███	███	███	███
	Perspektywa połączona					
	Liczba chorych	41	40	39	38	37
	Koszt całkowity scenariusza istniejącego [zł]	13 643 557	13 301 089	12 989 653	12 686 700	12 425 899
	Koszt całkowity scenariusza nowego [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	
Zmiana kosztu inkrementalnego względem scenariusza podstawowego bez RSS[%]	███	███	███	███	███	

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wydatków NFZ przeprowadzono w perspektywie pięciu lat od wprowadzenia refundacji leku. Analizowano dwa scenariusze wydatków płatnika: scenariusz istniejący – aktualnie realizowany, bez

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

refundacji preparatu Mepact oraz scenariusz nowy – po wprowadzeniu produktu Mepact do refundacji w ramach programu lekowego. Za najbardziej prawdopodobne uznano, że mifamurtyd będzie stosowany u 50% docelowej grupy pacjentów w pierwszym roku, natomiast u wszystkich pacjentów w kolejnych latach.

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy założono redukcję ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak zidentyfikowanych możliwości uwolnienia środków z grupy leków stosowanych w leczeniu kostniakomięsaka, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup terapeutycznych

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej. Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z wprowadzeniem odpowiedników dla leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 35. Inkrementalne koszty wprowadzenia do refundacji preparatu Mepact® – dla porównania scenariuszy nowych ze scenariuszem obecnym.

Rok	Scenariusze z RSS [PLN]			Scenariusze bez RSS [PLN]		
	podstawowy	maksymalny	minimalny	podstawowy	maksymalny	minimalny
2013						
2014						
2015						
2016						
2017						

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania preparatu Mepact w kostniakomięsaku, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, 2 z nich są pozytywne, 2 negatywne.

Tabela 36. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
SMC 2011	Ponowne przedłożenie, mifamurtyd 4 mg	Mifamurtyd (Mepact) został przyjęty do stosowania w NHS Szkocji. Wskazanie, w trakcie przeglądu: w połączeniu z pooperacyjną chemioterapią wieloskładnikową do leczenia kostniakomięsaka bez przerzutów o wysokim stopniu resekcyjności po makroskopowo

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji (Mepact®)	zakończonych resekcji, u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach z udziałem pacjentów od 2 do 30 roku życia podczas pierwszej diagnozy. Wykazano, że mifamurtyd zwiększa całkowite przeżycie w porównaniu z chemioterapią wieloskładnikową u pacjentów w wieku do 30 lat z nowo rozpoznanym resekcyjnym kostniakomięsakiem. Powyższe zalecenie SMC uwzględnia korzyści systemu dostępu pacjenta (PAS), który poprawia efektywność kosztową mifamurtydu. Zalecenie SMC jest uwarunkowane od dostępności kontynuowania PAS w NHS Szkocji.
NICE 2011	Mifamurtyd w leczeniu kostniakomięsaka	Główne rekomendacje: Mifamurtyd w połączeniu z pooperacyjną chemioterapią wieloskładnikową jest polecany jako możliwość leczenia zgodnie ze wskazaniem jako opcja leczenia nie przerzutowego kostniakomięsaka o wysokim stopniu resekcyjności po jego całkowitym makroskopowym chirurgicznym usunięciu dla dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Mifamurtyd po obniżeniu kosztów przez NHS stał się bardziej dostępny w leczeniu pacjenta.
NICE 2010	KOMUNIKAT PRASOWY - NICE zaniepokojony poziomem skuteczności i wysokimi kosztami w projekcie wytycznych w odniesieniu do leku na raka kości	Z dowodów uzyskanych przez NICE, w przypadku leku mifamurtyd (Mepact, Takeda) nie wykazano, aby znacznie zwiększył on całkowity czas przeżycia pacjentów z postaci raka kości bardziej niż obecnie dostępne sposoby leczenia. W związku z powyższymi niepewnościami nad skutecznością leku, w połączeniu z wysokim kosztem, NHS proszony jest do płacenia za leczenie pacjentów, co oznacza, że NICE nie może rekomendować mifamurtydu, w połączeniu z pooperacyjnymi lekami stosowanymi w chemioterapii, w leczeniu bez przerzutów, chirurgicznie uleczalnym kostniakomięsaku w wytycznych projektu opublikowanych w dniu 9 lipca 2010.
Prescrire International 2010	Mifamurtyd w leczeniu kostniakomięsaka: nieskuteczny i szkodliwy	Główne rekomendacje: Przeprowadzono jedną próbę liczącą 678 pacjentów, gdzie badano wpływ mifamurtydu skojarzonego z chemioterapią na wzrost wskaźnika przeżywalności powyżej 6 lat u osób z wyciętym kostniakomięsakiem. Na podstawie tego badania Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ustaliła, że obaliła ona skuteczność mifamurtydu. Również Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stwierdził, że interakcja pomiędzy ifosamidem a mifamurtydem była nieistotna, ale połączenie tych grup było akceptowalne. Ostatnie dane z 2007 r. z tej próby potwierdzają wyżej wymienione wnioski. Stwierdzono, że nie można oprzeć dopuszczenia leku do obrotu w Europie na pojedynczym badaniu, które nie dało pozytywnego rezultatu. Dodatkowo zauważano, że efekty niepożądane nie były na bieżąco zapisywane. W próbie tej stwierdzono zależność między przyjmowaniem mifamurtydu, a wystąpieniem głuchoty, reakcji alergicznych czy neurotoksyczności. Europejska Agencja Leków nie zaleca skojarzenia mifamurtydu z chemioterapią w przypadku leczenia kostniakomięsaka dla bezpieczeństwa pacjentów.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania refundacyjnego, dotyczących zastosowania preparatu Mepact w kostniakomięsaku, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 3 rekomendacje negatywne.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NHS 2010	Mifamurtyd, 4 mg proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji (Mepact®)	Mifamurtyd nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS w Szkocji. Zatwierdzone wskazanie w ramach przeglądu: w połączeniu z pooperacyjną chemioterapią wieloskładnikową w leczeniu kostniakomięsaka bez przerzutów o wysokim stopniu resekcyjności po całkowitej makroskopowej resekcji w dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach z udziałem pacjentów od 2

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>do 30 roku życia w pierwszej diagnozy.</p> <p>Wykazano, że mifamurtyd zwiększa całkowite przeżycie w porównaniu do chemioterapii wieloskładnikowej u pacjentów poniżej 30 lat z nowo rozpoznanym kostniakomięsakiem resekcyjnym.</p> <p>Uzasadnienie przedstawiciela producenta koszt leczenia w stosunku do swoich świadczeń zdrowotnych, nie był wystarczający do uzyskania akceptacji przez SMC, ponadto producent nie przedstawił wystarczająco mocnej analizy ekonomicznej.</p> <p>Posiadacz licencji wyraził zamiar ponownego składania wniosku.</p>
HAS 2010	Komisja Przejrzystości, Opinia, Mepact 4mg, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	<p>Lek tyko do użytku szpitalnego. Przepisywanie leku ograniczone do specjalistów takich jak: onkolodzy, hematolodzy i lekarze z praktyką leczenia raka. Lek wymaga specjalnego monitorowania podczas leczenia.</p> <p>Status leku sierociego (21 czerwiec 2004).</p> <p>Mepact wskazany jest dla dzieci, młodzieży, młodych dorosłych w leczeniu nie przerzutowego kostniakomięsaka po makroskopowym całkowitym chirurgicznym wycięciu. Skojarzony z pooperacyjną chemioterapią wieloczynnikową.</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane w badaniach pacjentów w wieku od 2 do 30 lat przy rozpoznaniu wstępnym.</p> <p>Komitet Przejrzystości nie zaleca włączenia leku na listę leków do użytku szpitalnego i innych usług publicznych.</p>
HAS 2010	Mepact - negatywna opinia w sprawie refundacji w leczeniu kostniakomięsaka z powodu niskiej wiarygodności klinicznej	<p>Przeprowadzono 2 badania bez jednoczesnej randomizacji, które się wzajemnie wykluczają. Niektóre analizy przeprowadzono pośrednio bez rozpatrzenia zabezpieczenia przed wzrostem ryzyka alfa.</p> <p>Komitet Przejrzystości stwierdził, że wyniki przeprowadzonych badań są niewystarczające, aby włączyć lek do leczenia kostniakomięsaka.</p> <p>Aktualnie SMR uważa, że Mepact jest niepotrzebnym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej i nie zaleca jego stosowania.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Mepact w kostniakomięsaku - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Szkocja	SMC, 2011	+			brak
	UK	NICE, 2011	+			brak
	UK	NICE, 2010			+	brak
	Francja	Prescrire, 2010			+	brak
Rekomendacje refundacyjne	UK	NHS, 2010			+	brak
	Francja	HAS, 2010			+	brak
	Francja	HAS, 2010			+	brak

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Dania	tak	0-100%	Brak ogólnej refundacji, indywidualne wnioski dla każdego pacjenta dla poszczególnych przypadków. 100% refundacji w oparciu o wynik raportu HTA.	nie
Finlandia	tak	0-100%	Brak ogólnej refundacji dla produktów szpitalnych. Refundacja produktu Mepact w oparciu o budżet szpitalny.	nie
Hiszpania	tak	100%	Refundacja w pełnym zakresie, obowiązkowa obniżka w wysokości 4%	nie
Irlandia	tak	100%	Brak. Refundacja zgodna z pozwoleniem na wprowadzenie do obrotu.	W załączeniu pismo HSE. Program HSE dotyczący dostępu do poufnych informacji pacjenta.
Szwajcaria	tak	0%	Indywidualne decyzje w zakładzie ubezpieczeń	nie dotyczy
Szwecja	tak	100%	Refundacja w pełnym zakresie od 11 grudnia 2012 r.	nie
Wielka Brytania	tak	100%	Brak. Refundacja zgodna z pozwoleniem na wprowadzenie do obrotu.	Program dotyczący dostępu do poufnych informacji pacjenta zgodnie z NICE i zgodą SMC.
Włochy	tak	100%	W czasie negocjacji wynegocjowano obowiązkową obniżkę 3%. Limit wydatków w wysokości 7,6 milionów euro (dla pierwszych 50 pacjentów) przez 2 lata. W przypadku gdy limit	

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

			<p>przekroczy dalszą obniżkę w wysokości 10% ceny EXW wynegocjowano limit 10,7 milionów euro. Jeśli zostanie przekroczony również limit 10,7 milionów euro należy zastosować dalszą obniżkę w wysokości 3,5% ceny EXW. Włączenie do internetowego rejestru sierocych produktów leczniczych AIFA (włoskiego urzędu ds. produktów leczniczych).</p> <p>Powyższe dane znajdują się w domenie publicznej.</p>	
--	--	--	---	--

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Mepact jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100 % odpłatnością. W Danii finansowanie Mepactu jest ograniczone do indywidualnych wniosków, w Finlandii do budżetu szpitalnego, a w Szwajcarii do indywidualnych decyzji w zakładzie ubezpieczeń. W większość rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.¹¹

¹¹ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2011 za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2013 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja i Słowacja.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu osteosarcoma

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>„Finansowanie ze środków publicznych mifamurtydu – stosowanego łącznie z chemioterapią w ramach pierwotnego leczenia uzupełniającego u chorych (dzieci i dorośli) poddawanych resekcji z powodu mięsaka kościopochodnego jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Meyers i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 633-638) wykazały możliwość znamiennego zwiększenia 6-letniego przeżycia ogólnego o 8% (78% wobec 70% - $p=0,03$; zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia 6-letniego o 29%) po zastosowaniu chemioterapii z mifamurtydem w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.”</p>	<p>„Finansowanie ze środków publicznych mifamurtydu – stosowanego łącznie z chemioterapią w ramach pierwotnego leczenia uzupełniającego u chorych (dzieci i dorośli) poddawanych resekcji z powodu mięsaka kościopochodnego nie jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Meyers i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 633-638) nie wykazały możliwości znamiennego zwiększenia 6-letniego przeżycia wolnego od tzw. zdarzeń (progresja nowotworu, wystąpienie nowego nowotworu lub zgon przed wystąpieniem progresji nowotworu) – 67% wobec 61% ($p=0,08$) po zastosowaniu chemioterapii z mifamurtydem w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.</p> <p>Finansowanie z publicznych środków mifamurtydu – stosowanego łącznie z chemioterapią w ramach pierwotnego leczenia uzupełniającego chorych (dzieci i dorośli) poddawanych resekcji z powodu mięsaka kościopochodnego nie jest uzasadnione z uwagi na zastrzeżenia pod względem metodyki badania III fazy (Meyers i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 633-638), którego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - głównym celem było porównanie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (progresja nowotworu, wystąpienie nowego nowotworu lub zgon przed wystąpieniem progresji nowotworu) zamiast analizy wpływu leczenia z udziałem mifamurtydu na czas przeżycia ogólnego 	<p>„Finansowanie ze środków publicznych mifamurtydu – stosowanego łącznie z chemioterapią w ramach pierwotnego leczenia uzupełniającego u chorych (dzieci i dorośli) poddawanych resekcji z powodu mięsaka kościopochodnego nie jest uzasadnione.”</p>

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

		<p>- wyniki wykazały stosunkowo niewielkie korzyści bezwzględne w zakresie wskaźników przeżycia po zastosowaniu mifamurtydu w skojarzeniu z chemioterapią wobec wyłącznej chemioterapii</p> <p>- założenia przewidywały porównanie dwóch hipotez (4 ramiona badania – chemioterapia z lub bez ifosfamidem oraz chemioterapia z lub bez ifosfamidem stosowana samodzielnie lub łącznie z mifamurtydem)</p> <p>- wyniki nie zostały ostatecznie udokumentowane pod względem charakterystyki niepożądanych działań leczenia</p> <p>- założenia nie przewidywały porównania jakości życia chorych w ocenianych grupach”</p>	
<p>██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p>	<p>„Mięsak kościopochodny to stosunkowo rzadki nowotwór, szczyt zachorowalności przypada między 12. a 24. Rokiem życia. Zachorowalność na nowotwory kości u pacjentów poniżej 18. Roku życia wynosi średnio ok. 8,6 zachorowań rocznie na 1 milion. W Polsce jest to ok. 30-40 zachorowań na mięsaka kościopochodnego, ale stwierdza się dość duże wahania rocznie. U 20 proc. Pacjentów trafiających do ośrodków specjalistycznych już w momencie diagnozy stwierdza się przerzuty do płuc. Generalnie możemy wyleczyć ok. 60% dzieci z rozpoznaniem mięsaka kościopochodnego jeśli stosowane jest odpowiednie leczenie. W chwili obecnej standardem leczenia tego nowotworu u dzieci jest między narodowy program EURAMOS, w którym oprócz zintensyfikowanej chemioterapii stosuje się immunomodulację. Niestety, ze względu na przepisy, dotychczas nie było możliwe wprowadzenie w Polsce pełnego postępowania wg tego programu i w leczeniu naszych pacjentów immunomodulacja nie jest stosowana. Wpływa to na gorsze wyniki leczenia w Polsce w porównaniu do innych krajów Europy +i Ameryki Północnej. Immunomodulacja, czyli zwiększenie reaktywności układu immunologicznego, wytworzenie pierwotnej niespecyficznej odporności działającej przeciwko komórkom</p>	<p>„Ograniczenie jest wysoka cena preparatu i w związku z tym wysoki koszt terapii mifamurtydem jako uzupełnienie podstawowego leczenia.”</p>	<p>„Uważam, że lek mifamurtyd (Mepact) powinien być dostępny i finansowany ze środków publicznych dla wyselekcjonowanych grup pacjentów z mięsakiem kościopochodnym.”</p>

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

	<i>nowotworowym, u pacjentów z mięsakiem kościopochodny może dać efekt w postaci dłuższych przeżyć chorych. Wg danych klinicznych spowodował wydłużenie przeżyć całkowitych o ok. 8-9 proc. Biorąc pod uwagę fakt, że od 20 lat, czyli od kiedy wprowadzono chemioterapię w mięsakach kości, długość przeżyć w zasadzie nie uległy zmianie, jest to znaczący postęp.”</i>		
--	---	--	--

Opinie ekspertów w sprawie finansowanie produktu leczniczego Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu osteosarcoma nie są zgodne. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej finansowanie przedmiotowego leczenia ze środków publicznych nie jest zasadne, natomiast w opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Mepact powinien być dostępny i finansowany ze środków publicznych dla wyselekcjonowanych grup pacjentów z mięsakiem kościopochodny. Eksperci zgodnie podają, że argumentem za objęciem refundacją jest wydłużenie przeżycia całkowitego o 8%. Jako ograniczenia wskazano wysoką cenę oraz zastrzeżenia pod względem metodyki badania III fazy (Meyers i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 633-638).

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu jest Mepact (mifamurtyd) proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fiola 50 ml + 1 filtr, kod EAN 5909991004552 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) (ICD-10 C40-C41)” w kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy; poziom odpłatności: bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka polegający zapewnieniu jednej ampułki leku za darmo pod koniec terapii. Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

Problem zdrowotny

Kostniakomięsak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wytwarzających osteoid. Jego przyczyna jest nieznana. Zazwyczaj występuje u nastolatków, w czasie ich gwałtownego wzrostu. Kostniakomięsak jest najczęstszym nowotworem złośliwym w praktyce ortopedycznej. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. Kostniakomięsak jest rozpoznawany w Polsce u około 60–100 osób rocznie (2–3 na 1 000 000). Ogólnie przeżycia 5-letnie wynoszą około 70% lub więcej pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia. Kostniakomięsak wymaga leczenia chirurgicznego (wysoki poziom złośliwości) w celu miejscowego opanowania choroby, uzupełniającej chemioterapii przed operacją i po niej (doksorubicyna, cisplatyna, ifosfamid i metotreksat) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów do płuc. Zgodnie z opinią eksperta „immunomodulacja z mifamurtydem jest uzupełnieniem chemioterapii i leczenia operacyjnego i nie może tego postępowania zastąpić”.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne dla mifamurtydu (Mepact) we wnioskowanym wskazaniu stanowią schemat wielolekowy: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat oraz schemat wielolekowy: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat oraz ifosfamid. Przeprowadzona przez Agencję ocena poprawności wyboru komparatorów nie wykazała żadnych nieprawidłowości. Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego i opiniami ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak interakcji przeprowadzono analizę porównującą chemioterapię ogólnie (schemat A i B) z chemioterapią w skojarzeniu w mifamurtydem. Wynik porównania wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania mifamurtydu dla punktu końcowego przeżycie całkowite. Ryzyko zgonu (HR) w grupie leczonej mifamurtydem w skojarzeniu z chemioterapią wynosi 71% ryzyka w grupie leczonej tylko chemioterapią – HR=0,71 (95% CI:0,52; 0,96 p=0,03). Wynik porównania wskazuje na bliską istotności statystycznej przewagę chemioterapii w skojarzeniu z mifamurtydem na samą chemioterapią dla punktu końcowego przeżycie bez zdarzenia – HR=0,8 (95% CI:0,62;1 p=0,08).

Stwierdzono istotną statystycznie przewagę schematu B w skojarzeniu z mifamurtydem nad schematem B pod względem EFS (przeżycia dla zdarzenie) dla 6-letniego okresu badania, podczas gdy różnica

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

w ogólnym przeżyciu była bliska istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem.

Zgodnie z raportem NIHR w analizie *post hoc* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami A i B stosowanymi osobno lub w połączeniu z mifamurtydem względem ogólnego przeżycia a także przeżycia bez choroby.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania mifamurtydu dla badania INT-0133 opublikowano w analizie EMA z uwzględnieniem jedynie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień 3 i 4). Zgodnie z tym opracowaniem najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia są: zmniejszenie liczby krwinek (neutrofilii – 47% pacjentów, leukocytów – 24%, trombocytów – 29% pacjentów), nudności i wymioty (18% pacjentów) oraz obiektywnie oceniona utrata słuchu (12%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wymienionych zdarzeń z wyjątkiem utraty słuchu: obiektywnie oceniony deficyt – RR=1,63 (95%CI: 1,01; 2,66); p=0,0474. Autorzy analizy zwrócili uwagę, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla chemioterapii.

Spośród zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w dokumentach ICSR (ang. *Individual Case Safety Report*) zebranych w 5 dokumentach PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) najwięcej dotyczyło klasy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wg MedDRA, ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Najczęściej występowały m.in. gorączka, neutropenia oraz dreszcze.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności dołączenia mifamurtydu do schematu chemioterapii stosowanej w leczeniu resekcyjnego kostniakomięsaka, o wysokim stopniu złośliwości, bez przerzutów, u pacjentów w wieku od 2. do 30. roku życia. Analizę przeprowadzono dla 60-letniego horyzontu czasowego.

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wydatków NFZ przeprowadzono w perspektywie pięciu lat od wprowadzenia refundacji leku. Analizowano dwa scenariusze wydatków płatnika: scenariusz istniejący – aktualnie realizowany, bez refundacji preparatu Mepact oraz scenariusz nowy – po wprowadzeniu produktu Mepact do refundacji w ramach programu lekowego. Za najbardziej prawdopodobne uznano, że mifamurtyd będzie stosowany u 50% docelowej grupy pacjentów w pierwszym roku, natomiast u wszystkich pacjentów w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

Uwagi do zapisów programu lekowego

Z treści programu lekowego nie wynika jednoznacznie czy postępowanie opisane w ramach monitorowania terapii jest standardową procedurą podczas chemioterapii czy też są to dodatkowe badania w ramach leczenia mifamurtydem (Mepact). W związku z powyższym nie jest jasne czy zostało to ujęte w koszcie leku w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Organizacje SMC (2011) oraz NICE (2011) zalecają stosowanie mifamurtydu w połączeniu z chemioterapią wieloskładnikową w kostniakomięsaku. NICE w roku 2010 w komunikacie prasowym poinformował, iż

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

skuteczność leku nie jest potwierdzona, jak również koszt leczenia lekiem jest wysoki, w związku z tym opinia nie może być pozytywna. Prescrire (2010) jest rekomendacją negatywną.

NHS (2010), HAS (2010) nie zalecają stosowania mifamurtydu w połączeniu z chemioterapią wieloskładnikową w leczeniu kostniakomięsaka.

Uwagi dodatkowe

Brak

13. Źródła

Piśmiennictwo

HealthQuest 2012	██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2012.
HealthQuest 2012	██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2012.
HealthQuest 2012	██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2012.
HealthQuest 2012	██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest, Warszawa 2012.
HealthQuest 2012	██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest, Warszawa 2012.
HealthQuest █████	██████████ Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Uzupełnienia. HealthQuest, █████.
Szczeklik 2011	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Inne choroby układu ruchu, Medycyna Praktyczna 2011
Kabiorska-Nowak 2012	Kabiorska- Nowak J., Kostniakomięsak kości czołowej- przykład nowotworu indukowanego radioterapią, dostępne na: http://medsport.pl/wp-content/uploads/image/ortopedia/OTR_uklad_merytoryczny_styczen_2012.pdf
Rutkowski 2011	Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Mięsaki kości, dostępne na: http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011___10_Miesaki_kosci.pdf
PubMed Health 2012	Osteosarcoma, dostępne na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002616/
ChPL Mepact	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mepact (mifamurtyd)
HAS 2010	Haute Autorite de Sante: Mepact (mifamurtide), immunomodulateur. Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique mal établi dans le traitement de l'ostéosarcome. 2010
HAS 2010b	Haute Autorite de Sante: Opinion, MEPACT 4 mg, powder for suspension for infusion B/1 (CIP code: 398331 6)
NHS Scotland 2010	Scottish Medicines Consortium: mifamurtide, 4mg powder for suspension for infusion (Mepact) No. (621/10)
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence: Press release, draft NICE guidance highlights concerns over bone cancer drug's efficacy and high cost
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence: Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma
Prescrire 2010	Mifamurtide, osteosarcoma: ineffective and harmful
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland: Resubmission, mifamurtide 4mg powder for suspension for infusion (Mepact®) SMC No. (621/10)
ESMO 2010	P. C. W. Hogendoorn: Clinical practice guidelines, Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010
NCCN 2010	National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Bone Cancer, 2010
PRNK 2010	Piotr Rutkowski, Tomasz Mazurkiewicz (red.): Mięsaki kości, Polski Rejestr Nowotworów Kości 2010, opublikowane w Onkologii w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 6, 355–369
Wytyczne - Wielka Brytania 2010	Robert Grimer, Nick Athanasou, Craig Gerrand, Ian Judson, Ian Lewis, Bruce Morland, David Peake, Beatrice Seddon, and Jeremy Whelan: UK Guidelines for the Management of Bone Sarcomas, Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2010, Article ID 317462, 14 pages
PTOK 2011	Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Wojciech Woźniak: Nowotwory kości, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM-DS-4351-1(9)/2013; NFZ/CF/DGL/2013/073/0151/W/12743
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLA-460-16752-30/KK/13; AOTM-DS-4351-1(8)/2013; MZ-PLR-460-17915-3/KWA/13; MZ-PLR-460-17915-4/KWA/13
3.	Korespondencja z firmą Takeda Pharma Sp. z o.o.: pisma z dnia 24.05.2013 r.
4.	Opinia z dnia 29.05.2013 r.
5.	Opinia z dnia 09.05.2013 r.

14. Załączniki

- Zal. 1. Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2012.
- Zal. 2. : Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2012.
- Zal. 3. : Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2012.
- Zal. 4. Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest, Warszawa 2012.
- Zal. 5. Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest, Warszawa 2012.
- Zal. 6. : Mifamurtyd (Mepact) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów. Uzupełnienia. HealthQuest, .
- Zal. 7. Niezgodności (przedstawione przez AOTM) przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych	10
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego	14
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	15
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego	16
Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu mięsak kościopochodny (osteosarcoma)	17
Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu mięsak kościopochodny (osteosarcoma) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	21
Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu osteosarcoma (na podstawie opinii ekspertów)	22
Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru	32
Tabela 10. Opublikowane badania wtórne (uwzględnione w analizie wnioskodawcy), oceniające efektywność kliniczną mifamurtydu we wskazaniu mięsak kościopochodny	33

Leczenie immunomodulujące mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD10 C40-41)

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - Mepact (mifamurtyd).....	42
Tabela 14. Zdarzenia występujące w badaniu (N=622).....	42
Tabela 15. Pacjenci z nawrotem choroby (dane dostępne dla 86% pacjentów z nawrotem choroby N=240)	43
Tabela 16. Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3 i 4) zarejestrowane podczas badania INT-0133	44
Tabela 17. Wybrane działania niepożądane dotyczące parametrów laboratoryjnych w badaniu INT-0133.....	46
Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy	51
Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	53
Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leczenia chemioterapią wielolekową w połączeniu z preparatem Mepact oraz leczenia chemioterapią wielolekową bez preparatu Mepact.....	55
Tabela 22. Zestawienie kosztów – przed i po wprowadzeniu produktu Mepact do refundacji – scenariusz podstawowy	55
Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy. Perspektywa NFZ.....	56
Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy. Perspektywa połączona.....	57
Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	60
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej	61
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący	61
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy z RSS	61
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy bez RSS	62
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy z RSS.....	62
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne z RSS.....	62
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy bez RSS.....	63
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne bez RSS.....	64
Tabela 31. Inkrementalne koszty wprowadzenia do refundacji preparatu Mepact® – dla porównania scenariuszy nowych ze scenariuszem obecnym.....	66
Tabela 35. Rekomendacje kliniczne	66
Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne.....	67
Tabela 37. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Mepact w kostniakomięsaku - podsumowanie	68
Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	69
Tabela 39. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu osteosarcoma.....	71

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględniająca stany zdrowia brane pod uwagę w analizie.....	51
--	----