



Rekomendacja nr 78/2013

z dnia 1 lipca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Mepact, mifamurtyd, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fiolka 50 ml + 1 filtr, w ramach programu lekowego "leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) (ICD-10 C40-41)"

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mepact, mifamurtyd, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fiolka 50 ml + 1 filtr, w ramach programu lekowego "leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) (ICD-10 C40-41)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (ICD-10 C40-41), w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wniosek poparto jedynym dostępnym randomizowanym badaniem klinicznym (RCT) dotyczącym mifamurtydu. Z uwagi na niską jakość badania, wątpliwości metodologiczne, które budzi i jego niejednoznaczne, niespójne wyniki, nie można na tej podstawie wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie przedmiotowej technologii.

Mepact nie jest efektywny kosztowo, a wysokie koszty leczenia powodują, że nie jest on refundowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Wobec powyższego, w ocenie Agencji nie jest wskazane objęcie wnioskowanego produktu leczniczego refundacją ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu jest Mepact (mifamurtyd), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fiolka 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 na zapewnieniu jednej ampułki leku nieodpłatnie pod koniec terapii. Proponowana cena zbytu netto to [REDACTED] PLN.



Problem zdrowotny

Kostniakomięsak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wytwarzających osteoid. Jego przyczyna jest nieznaną. Kostniakomięsak jest najczęstszym nowotworem złośliwym w praktyce ortopedycznej. Stanowi 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). Zazwyczaj występuje u nastolatków, w czasie ich gwałtownego wzrostu. 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”.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mifamurtyd (muramylotripeptyd fosfatydyloetanolaminy, ang. MTP-PE) jest w pełni syntetyczną pochodną muramylodipeptydu (ang. MDP), najmniejszego naturalnie występującego składnika ścian komórkowych *Mycobacterium sp.* o działaniu immunostymulującym. 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.

Mifamurtyd we wnioskowanym wskazaniu posiada status leku sierocznego.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywne technologie medyczne dla mifamurtydu (Mepact) we wnioskowanym wskazaniu stanowią schematy wielolekowe: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat oraz cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat, 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

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.

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.

Jakość włączonego badania 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.

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 w ogólnym przeżyciu była bliska istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A i 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, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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 (neutrofili – 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 (według MedDRA, ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Najczęściej występowały m.in. gorączka, neutropenia oraz dreszcze.

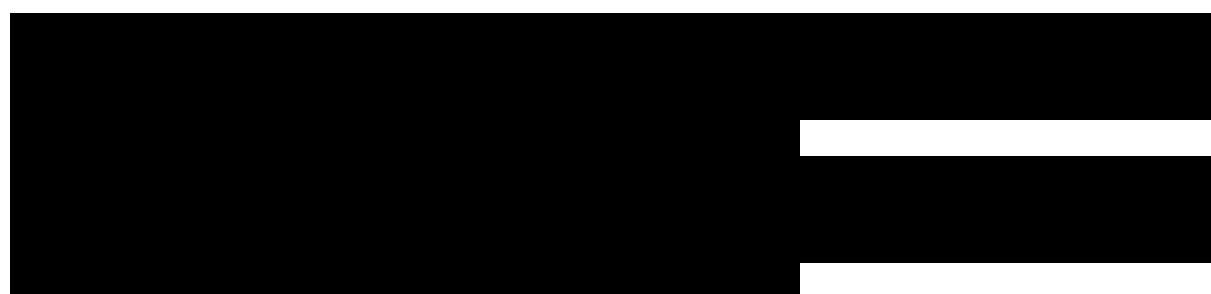
Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego do najczęściej występujących działań niepożądanych (występujące bardzo często $\geq 1/10$) mifamurtydu należą: niedokrwistość (najczęściej zgłaszana podczas stosowania produktu Mepact, nie stwierdzono różnicy w częstości występowania niedokrwistości między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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka, przedstawił propozycję [REDACTED]

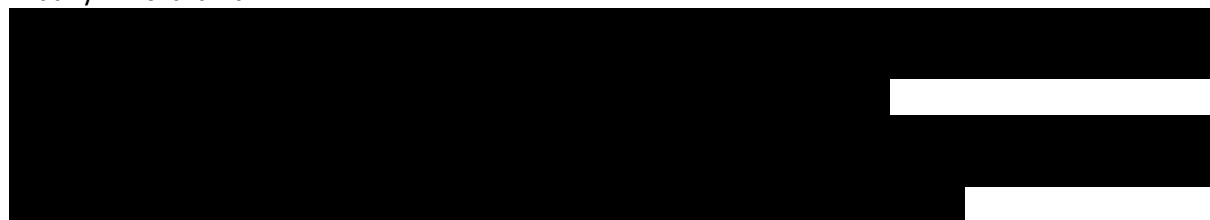
Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności dołączenia mifamurtydu do schematu chemioterapii stosowanej w leczeniu resekcyjnego kostniakomięśaka, o wysokim stopniu złośliwości, bez przerzutów, u pacjentów w wieku od 2. do 30. roku życia. Analizę przeprowadzono dla 60-letniego horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy połączonej. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne: 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. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyce (m.in. transportu) nie były uwzględniane w analizie. Koszty leczenia oszacowano za pomocą globalnego modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących polskiej populacji polskiej oraz systemu finansowania świadczeń zdrowotnych.



Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.



Wpływ na budżet płatnika publicznego

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 kostniakomięśaka o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów u pacjentów w wieku 2-30 lat.

Analizę wydatków NFZ przeprowadzono w perspektywie pięciu lat od objęcia leku refundacją. 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.

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) obejmie w latach 2013 – 2017 odpowiednio 20, 38, 37, 36, 36 chorych.

Opis proponowanego programu lekowego

Celem programu zatytułowanego „leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD-10 C40-41)” jest leczenie mięsaka kościopochodnego przy wykorzystaniu substancji czynnej mifamurtyd (muramylotripeptyd fosfatydyloetanolaminy, MTP-PE).

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 szereg kryteriów włączenia do programu, m. in.:

-zakwalifikowani do standardowej chemioterapii z zastosowaniem przynajmniej dwóch spośród następujących leków: doksorubicyna, 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,

-z rozpoznaniem histopatologicznym mięsaka kościopochodnego o wysokim stopniu agresywności (Osteosarcoma),

- po resekcji chirurgicznej guza.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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 kostniakomięśaka, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup terapeutycznych

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 wprowadzenia odpowiedników dla leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Organizacje SMC (2011) oraz NICE (2011) zalecają stosowanie mifamurtydu w połączeniu z chemioterapią wieloskładnikową w kostniakomięśaku. NICE w roku 2010 w komunikacie prasowym poinformował, iż skuteczność leku nie jest potwierdzona, jak również koszt leczenia lekiem jest wysoki, w związku z tym opinia o nim nie może być pozytywna. Rekomendacja Prescrire (2010) była negatywna.

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

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 większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-30/KK/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Mepact, mifamurtyd, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fiolka 50 ml + 1 filtr, EAN 5909991004552, w ramach programu lekowego "leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) (ICD-10 C40-41)", na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 125/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (ICD-10 C40-41).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (ICD-10 C40-41).
2. Analiza weryfikacyjna Nr [REDACTED]. Wniosek o objęcie refundacją leku Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA) (ICD-10 C40-41)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.