



Rekomendacja nr 106/2012

z dnia 12 listopada 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej; kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii.

Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność oraz wchodzi w skład stosowanego w Polsce od kilku lat schematu MPT obejmującego: melfalan, prednizon i talidomid.

Wyniki badań przedstawionych w analizie klinicznej pozwalają wnioskować, że schematy oparte o terapię skojarzoną melfalanem, prednizonem i talidomidem w porównaniu do terapii melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej.



Lek ma podobną skuteczność jak finansowany ze środków publicznych bortezomib – przedstawione w analizie klinicznej porównania pośrednie terapii skojarzonej melfalanem, prednizonem i talidomidem względem leczenia skojarzonego melfalanem, prednizonem i bortezomibem wskazują na porównywalne przeżycie całkowite oraz porównywalny czas do progresji choroby.

Stosowanie talidomidu jest rekomendowane przez wytyczne krajowe i międzynarodowe oraz pozytywnie opiniowane przez ekspertów klinicznych.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsulek), EAN 5909990652976, wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany określił następująco: w zarejestrowanym wskazaniu (tj. Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej). Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem) to [REDACTED]

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) (*ang. multiple myeloma*, MM) to złośliwy nowotwór hematologiczny. Charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem atypowych komórek plazmatycznych, które produkują tylko jeden rodzaj białka – monoklonalną immunoglobulinę.

Przyczyny choroby są nieznanne. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym.

Najczęstszy objaw choroby to ból kostny w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, miednicy, żebrach, któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemii i jej następstw, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolności nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatii obwodowej (zwykle ruchowo-czuciowej), zespołu nadmiernej lepkości (u $<10\%$) oraz powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony. Charakterystyczne jest wystąpienie tzw. triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów w szpiku, obecności białka M w surowicy lub moczu, zmian osteolitycznych w kościach.

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, biopsję aspiracyjną (morfologię szpiku) lub trepanobiopsję, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania obrazowe (np. RTG kości).

Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych w plazmocytach a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi ≥ 20 -30 lat. U ok. 10% osób choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (postać tłąca), zaś przeżycie z objawową, postępującą postacią choroby, dzięki nowym lekom, wydłużyło się do 5-6 lat, zwłaszcza wśród młodych osób .

W 2008 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżniła następujące postaci szpiczaka plazmocyтового:

- bezobjawowy (tłąca) występujący u ok. 8% chorych z zawartością plazmocytów w szpiku zwykle 10-20%, medianą stężenia białka M w surowicy wynoszącą 3 g/dl, hipogammaglobulinemią (w 90% przypadków) i monoklonalnymi łańcuchami lekkimi w

moczu (ok. 70% chorych); ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, a następnie zmniejsza się;

- niewydzielający (immunofiksacja nie wykazuje białka M) występujący u ok. 3% pacjentów z podwyższonym stężeniem wolnych łańcuchów lekkich lub nieprawidłową proporcją ich stężeń; rzadziej ma miejsce niewydolność nerek, hiperkalcemia i hipogammaglobulinemia;
- białaczka plazmocytoza (najbardziej zaawansowane stadium choroby), występująca w 2-5% przypadków, charakteryzuje się liczbą plazmocytoz w krwi $>2 \times 10^9/l$ lub $>20\%$ leukocytów w rozmazie krwi obwodowej; przebiega gwałtownie i często towarzyszy jej powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych; rokowanie jest złe, większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.

Celem leczenia I linii jest uzyskanie całkowitej lub przynajmniej częściowej remisji choroby. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność.

U chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii, wspomaganą przeszczepem komórek krwiotwórczych, zaleca się schematy oparte na talidomidzie, najczęściej MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i schematy oparte na bortezomibie u chorych z niewydolnością nerek i białaczką plazmocytozą, a także z grupy dużego ryzyka cytogenetycznego. Można także stosować skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, np. CTD czy VCD (talidomid/bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). U chorych w wieku > 75 lat można stosować schematy dwulekowe, tj. TD, VD, LD (talidomid/bortezomib/ lenalidomid, deksametazon).

Szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. W Europie roczna zapadalność wynosi ok. 4,5-5,9/100 000. Szpiczak występuje nieco częściej u mężczyzn, ze szczytem zachorowalności w 7. dekadzie życia (mediana wieku 65-70 lat), ale może ujawnić się także we wcześniejszym okresie: ok. 15% chorych < 60 lat, $< 2\%$ przed 40. rokiem życia.

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C.90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych): zachorowania/zgony w 2010 M (mężczyźni) 570/512 K (kobiety) 677/611; w 2009 r. M 503/532, K 629/637; w 2008 r. M 559/529, K 613/563; w 2007 r. M 513/550, K 607/582 na 100 tys. mieszkańców.

Opis wnioskowanego świadczenia

Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że ww. działanie talidomidu może być związane z hamowaniem: nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α), wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Zakres aktywności talidomidu nie został w pełni scharakteryzowany. Lek jest niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i wnioskiem refundacyjnym, Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem, przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Thalidomide Celgene z uwagi na znane silne działanie teratogenne wymaga przepisywania i wydawania zgodnie z „Programem zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

Talidomid został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2008 roku. Aktualnie w Polsce jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów [Zarządzenie Prezesa NFZ 61/2012/DGL].

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia MM, w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano 2 schematy: melfalan w skojarzeniu z prednizonem oraz bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (komparator dodatkowy).

Proponowane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.

Technologie, które mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię, a które zostały wskazane przez ekspertów to: melfalan z prednizonem, bortezomib, lenalidomid.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem (MP) oraz terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 badań klinicznych z randomizacją, w tym 7 porównujących schematy melfalan+prednizon+talidomid (MPT) i melfalan+prednizon (MP) oraz 1 porównujące schematy melfalan+prednizon+bortezomib (MPB) i melfalan+prednizon (MP).

Z uwagi na zróżnicowane schematy leczenia i wysokości dawek ocenianego leku, możliwość wnioskowania o wynikach, jakie będą uzyskiwane w praktyce klinicznej na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy może być ograniczona. Stąd uzasadnione wydaje się odwoływanie się do wyników badań, gdzie stosowane dawki leku i schematy leczenia są zbliżone do zaleceń zawartych w ChPL, wytycznych praktyki klinicznej oraz stanowisk eksperckich.

Zidentyfikowano dwa badania [REDAKTOWANE] w których schemat dawkowania był najbardziej zbliżony do wskazanego w ChPL Thalidomide Celgene® (do 12 6-tyg. cykli chemioterapii, bez kontynuacji leczenia talidomidem po zakończeniu schematu leczenia). Wyniki dla nich przedstawiono osobno.

Dodatkowo wyniki analizowano łącznie dla wszystkich zidentyfikowanych dowodów naukowych. Zgodnie z ChPL wszystkich trzech leków (talidomidu, melfalanu, prednizonu) dopuszczone są odstępstwa od zalecanych dawek w zależności od stanu klinicznego chorego, stąd wyniki badań metaanalizowano łącznie (pomimo odmiennych schematów dawkowania leków w poszczególnych badaniach, charakterystyki populacji, i in.). Metaanalizy przeprowadzone przez wnioskodawcę można uznać za względnie wiarygodne, mając na uwadze, iż większość włączonych badań to badania open-label.

Wyniki porównania melfalan+prednizon+talidomid vs melfalan+prednizon

Ocena skuteczności w oparciu o badania [REDAKTOWANE] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotne statystycznie:

- zmniejszenie ryzyka zgonu o [REDAKTOWANE] (HR=0,62 [95% CI: 0,52; 0,74]);
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o [REDAKTOWANE] (HR=0,55 [95% CI: 0,49; 0,62]) ;
- [REDAKTOWANE] częściej występującą odpowiedzią całkowitą (CR): (RR=6,01 [95%CI: 2,19; 16,48], p=0,0005).

Ocena skuteczności w oparciu o [REDAKTOWANE] łącznie wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotną statystycznie:

- [REDAKTOWANE] redukcję ryzyka zgonu (HR=0,68 [95% CI: 0,58; 0,79]);
- [REDAKTOWANE] redukcję ryzyka progresji choroby (HR=0,58 [95% CI: 0,52; 0,63]);
- dłuższy czas do progresji choroby, odpowiadający [REDAKTOWANE] redukcji ryzyka względnego (HR=0,57 [95% CI: 0,44; 0,75]);
- częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej (RR=3,30 [95%CI: 2,18; 5,02], p<0,00001).

Natomiast w grupie MPT, w porównaniu do MP, wykazano krótsze przeżycie po progresji choroby, odpowiadające 56% zwiększeniu ryzyka względnego (HR=1,56 [95% CI: 1,09; 2,24]).

Wyniki porównania pośredniego melfalan+prednizon+talidomid vs melfalan+prednizon+bortezomib

Ocena skuteczności stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem w oparciu o badania IFM 01/01 i IFM 99-06 porównujące MPT i MP oraz badanie VISTA porównujące MPB i MP wykazała porównywalne przeżycie całkowite w grupie MPT i MPB (HR=0,98 [95% CI: 0,70; 1,36] – wynik nieistotny statystycznie).

Ocena skuteczności stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem w populacji całkowitej w oparciu o 7 randomizowanych badań klinicznych porównujących MPT i MP oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące MPB i MP wykazała:

- porównywalne przeżycie całkowite w grupach MPT i MPB (HR=1,15 [95% CI: 0,85; 1,57] – wynik nieistotny statystycznie);
- porównywalny czas do progresji choroby (TTP) w grupach MPT i MPB (HR=1,19 [95% CI: 0,71; 1,98] – wynik nieistotny statystycznie).

W odniesieniu do jakości życia, większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT w porównaniu do MP nie powodowała obniżenia jakości życia chorych. W przypadku porównania MPB vs MP, w czasie trwania ostatniego cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia, jakość życia była porównywalna w obu grupach i wyższa w stosunku do wartości wyjściowych.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene, działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem, a występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są: neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność, zaparcia, obrzęk obwodowy.

Do zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia występujących u co najmniej 5% pacjentów, którym podawano MPT we włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniach należały: anemia, neutropenia, trombocytopenia, zdarzenia zakrzepowo zatorowe, zatorowość płucna, neuropatia obwodowa, senność/zmęczenie/zawroty głowy, zaparcia, nudności/wymioty, infekcje, obrzęk.

U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe.

W związku z faktem, iż talidomid jest środkiem o znanym działaniu teratogennym, jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży.

Stosowanie terapii skojarzonej talidomidu z melfalanem i prednizonem było związane z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy leczonej MP. Metaanaliza w oparciu o badania [redacted] wykazała, iż dodanie talidomidu do standardowej terapii MP istotnie statystycznie zwiększało częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) łącznie, powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leku wszystkich stopni, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych 3/4 stopnia, neutropenii 3/4 stopnia, senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia oraz ZN niehematologicznych łącznie 3/4 stopnia.

Natomiast metaanaliza w oparciu o badania [redacted] wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie w grupie MPT: ZN łącznie 3 lub 4 stopnia, ZN powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leków wszystkich stopni, neutropenii 3 i 4 stopnia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3 i 4 stopnia, neuropatii obwodowej 3 i 4 stopnia oraz senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3 i 4 stopnia.

Metaanalizy w oparciu o badania [REDAKTOWANE] wykazały, że w grupie MPT istotnie statystycznie częściej niż w grupie MPB występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności oraz neutropenia 3 i 4 stopnia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z komunikatów URPL 2011, 2012 (i dotyczą występowania ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, podwyższonego ryzyka wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe oraz ostrzegają przez teratogennym działaniem leku), EMA, FDA (z uwagi na znane działanie teratogenne, zobowiązują do wdrożenia planu zarządzania ryzykiem – nadzoru nad bezpieczeństwem terapii), Prescrire 2012 (zaburzenia neurologiczne).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu przedmiotowego produktu zaproponowany RSS powoduje spadek dodatkowych kosztów ponoszonych przez NFZ o ponad 23% w porównaniu do wariantu bez RSS.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem MP oraz dodatkowo z MPB. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów dla porównania MPT vs MP w dożywnym horyzoncie czasowym oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania MPT vs MPB. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Uwzględnione kategorie kosztów to koszty leków, wizyt, hospitalizacji i badań w ramach standardowego monitorowania chorego oraz leczenia działań niepożądanych, koszt leków stosowanych w ramach leczenia działań niepożądanych. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie jednej opinii eksperckiej.

Wyniki analizy dla porównania melfalan+prednizon+talidomid (MPT) vs melfalan+prednizon (MP)

W analizie różnicę wyników zdrowotnych dla porównania MPT vs MP oszacowano na 0,95 QALY i 1,22 LYG.

W wariancie bez uwzględnionego instrumentu podziału ryzyka uzyskanie dodatkowego roku w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia MP terapią MPT, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W wariancie z uwzględnionym instrumentem podziału ryzyka uzyskanie dodatkowego roku w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia MP terapią MPT, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy dla porównania melfalan+prednizon+talidomid (MPT) vs melfalan+prednizon+bortezomib (MPB)

Ze względu na przyjętą na podstawie AKL wnioskodawcy porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu i bortezomibu (obydwa leki podawane w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem) porównano je w analizie minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztu terapii.

Autorzy analizy wykonali próbę oszacowania ceny zbytu netto talidomidu, przy którym różnica kosztów MPT vs MPB jest zbliżona do 0.

Biorąc pod uwagę to, iż w skład schematu MPT wchodzi również inne leki poza talidomidem (tj. melfalan i prednizon), występujące w innym dawkowaniu w schemacie MPB oraz ze względu na różnice w długości leczenia, autorzy analizy nie ustalili wartości przy której różnica kosztów MPT i MPB wynosi dokładnie 0 PLN, ale cenę netto talidomidu, przy której koszt pełnej terapii MPT przekroczy koszt pełnej terapii MPB.

Analiza scenariuszy w analizie wrażliwości wykazała, że wnioski jakościowe są stabilne przy zmianach założeń. Największy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (dla porównania MPT vs MP) oraz współczynnik kosztów-efektywności (dla porównania MPT vs MPB), w każdym z analizowanych wariantów oraz z każdej perspektywy, miała zmiana schematu dawkowania MPT (według wytycznych IHiT).

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na przewidywaną zmianę progu opłacalności (próg opłacalności= 105 801 PLN) wykonano

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.)

W odniesieniu do porównania schematów MPT i MP, w kontekście punktów końcowych: ryzyko zgonu, ryzyko progresji choroby, odpowiedź całkowita, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej ustawy o refundacji), ponieważ analiza kliniczna (AKL) wnioskodawcy zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

W odniesieniu do porównania schematów MPT i MPB, można stwierdzić, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ AKL wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu. Należy mieć jednak na uwadze, że w oparciu o dostępne dane naukowe, możliwe jest jedynie porównanie pośrednie niniejszych technologii (brak badań typu *head-to-head*), do którego wyników trzeba podchodzić z ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wnioskodawcy wpływu na budżet oceniono wpływ stosowania MPT i MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Przyjęto perspektywę NFZ w 2 letnim horyzoncie czasowym (tj. 2013 r. i 2014 r.). W scenariuszu istniejącym założono finansowanie talidomidu w ramach importu docelowego (produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu w Polsce), a w scenariuszu nowym – finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene® w ramach katalogu chemioterapii. Podmiot odpowiedzialny wniósł o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej (jedyne produkty lecznicze zawierający talidomid dostępne na rynku polskim posiadający dopuszczenie do obrotu), przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto przedmiotowego leku. Uwzględniono koszty substancji czynnych, monitorowania chorego, działań niepożądanych oraz profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych (bezpośrednie koszty medyczne).

Liczebność populacji docelowej pacjentów, ze wskazaniem określonym we wniosku, według oszacowań wnioskodawcy wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według szacunków Agencji zwiększenie populacji docelowej (prognozowanie w oparciu o zaktualizowane o 2010 r. dane z KRN) spowoduje wzrost ww. dodatkowych kosztów ponoszonych przez NFZ o $\leq 1\%$ w kolejnych dwóch latach analizy w wariantach zarówno z, jak i bez RSS.

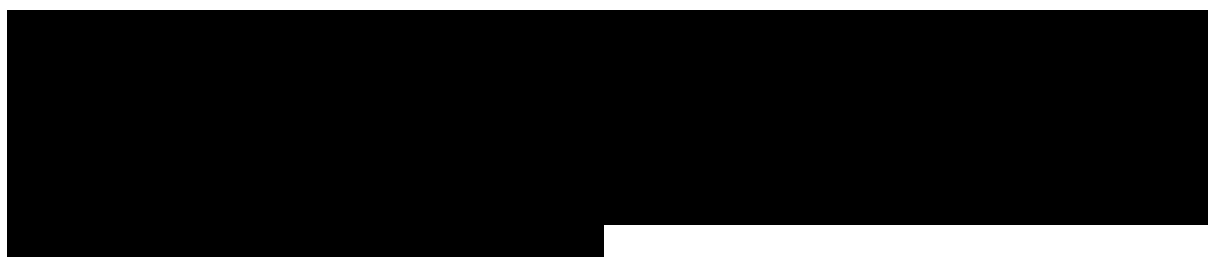
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]



Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, kategoria dostępności refundacyjnej przedmiotowej technologii nie obejmuje programu lekowego lecz finansowanie w ramach chemioterapii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 pozytywnych wytycznych klinicznych (w tym polskie, brytyjskie, włoską, francuską, amerykańską, australijską i kanadyjską) zalecających stosowanie schematu MPT w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (wyszczególniono w polskiej, brytyjskich, francuskiej i włoskiej), a także 4 pozytywne rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej talidomid w przedmiotowym wskazaniu (brytyjską, szkocką, australijską i francuską).

Rekomendacje kliniczne

Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz, 2012) w dokumencie „Rozpoznawanie i leczenie szpiczaka plazmocytozowego wskazuje, że w leczeniu I linii pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji zaleca się stosowanie schematu opartego na talidomidzie (MPT).

Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT), Polska w publikacji „Rekomendowane schematy terapeutyczne w zakresie leczenia szpiczaka plazmocytozowego” w leczeniu I linii pacjentów starszych i

w gorszym stanie ogólnym zaleca stosowanie schematów opartych na talidomidzie (MPT lub CDT (cyklofosfamid+talidomid+deksametazon)).

Ludwig H. (Europa, 2012) (grupa ekspertów sponsorowana przez Janssen-Cilag) w „Europejskich strategiach terapii szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia z powodu wieku lub chorób współistniejących” zaleca stosowanie MPT.

European Society for Medical Oncology (ESMO, 2010) w „Wytycznych klinicznych w zakresie diagnozy, leczenia i kontynuacji leczenia” u pacjentów starszych, niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z transplantacją szpiku kostnego jako początkowe leczenie zaleca stosowanie MPT (obok MPB).

British Committee for Standards in Haematology (BCSH) i UK Myeloma Forum (UKMF), (Wielka Brytania, 2012) w publikacji „Diagnozowanie i leczenie szpiczaka mnogiego” pacjentom niekwalifikującym się do terapii dużymi dawkami cytostatyków, ze względu na wiek i/lub słaby stan fizyczny w I linii leczenia zaleca terapię opartą na talidomidzie (MPT lub CDT).

International Myeloma Working Group (IMWG), Wielka Brytania 2009 - Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. MPT (obok MPB) jest standardem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim > 65 roku życia.

Barosi G. (grupa ekspertów), (Włochy, 2012). MPT jest rekomendowany dla pacjentów > 65 roku życia, którzy nie kwalifikują się do transplantacji komórek krwiotwórczych, jako „Nowe środki (talidomid, bortezomib i lenalidomid) w leczeniu szpiczaka mnogiego”.

Prescrire, (Francja, 2009). MPT w leczeniu szpiczaka mnogiego jest rekomendowany jako terapia I linii wśród pacjentów niekwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, w szczególności pacjentów > 65 roku życia.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013)- w pierwszej linii leczenia szpiczaka mnogiego pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji zaleca stosowanie schematu terapii opartego na talidomidzie (MPT).

Medical Scientific Advisory Group (MSAG, Australia, 2011) uważa, że terapia MPT (lub MPB) może być rozważona jako standard w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia szpiku kostnego.

Cancer Care Ontario (CCO, 2010) - Talidomid (w MPT) w leczeniu szpiczaka mnogiego jest zalecany do leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Rekomendacje refundacyjne

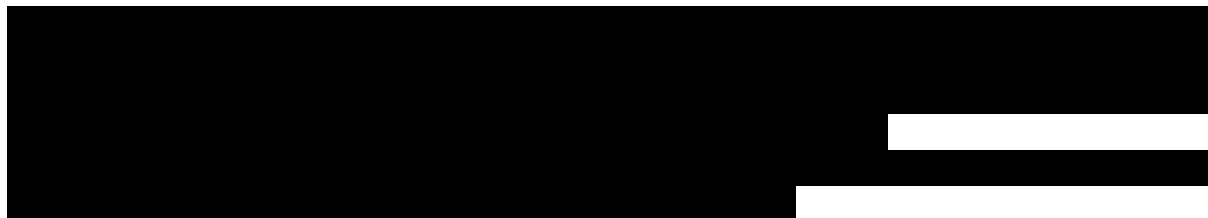
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2011): talidomid w skojarzeniu ze środkiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako I linia leczenia szpiczaka mnogiego, gdy wysoko dawkowa chemioterapia z przeszczepieniem szpiku kostnego nie jest wskazana. Uzasadnienie: Talidomid w skojarzeniu ze środkiem alkilującym i kortykosteroidem wykazuje większą efektywność kliniczną, biorąc pod uwagę wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia, w porównaniu do leczenia MP w przedmiotowym wskazaniu. Talidomid w skojarzeniu ze środkiem alkilującym i kortykosteroidem został uznany za kosztowo efektywny w I linii leczenia w przedmiotowym wskazaniu. ICER dla MPT vs MP wahał się między 9,17 £/QALY (producent bortezomibu) do 23,38£/QALY (producent talidomidu).

Scottish Medical Consortium (SMC, 2009): talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest rekomendowany jako I linia leczenia u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku > 65 lat lub niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii. Uzasadnienie: MPT vs MP wykazuje pozytywny efekt kliniczny w odniesieniu do czasu przeżycia, wydłużając go o 1,43 roku. ICUR w scenariuszu podstawowym wyniósł 17,847£/QALY (pacjenci przyjmowali po średnio 7 cykli leczenia).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2009): talidomid jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych we wskazaniu leczenie I linii nowo zdiagnozowanych

pacjentów ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do HDC/SCT. Uzasadnienie: porównaniu do terapii MP, MPT wykazuje nadrzędność pod względem skuteczności i podrzędność w zakresie bezpieczeństwa. ICER wynosi między 15,000\$ a 45,000/QALY.

Haute Autorite de Sante (HAS, 2008) zaleca włączenie talidomidu na listę leków refundowanych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach publicznych w podanym wskazaniu. Uzasadnienie: talidomid stosowany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wykazuje znaczące korzyści w odniesieniu do skuteczności w porównaniu z MP w przedmiotowym wskazaniu.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20 sierpnia 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-229/ISU/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją leku Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, 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 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: [REDAKTED]/2012. Wniosek o objęcie refundacją Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5909990652976 w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.