



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

Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka, 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.

Uzasadnienie

Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją 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. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków

produktu Thalidomide Celgene (talidomid), kapsułki twarde, 50 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5909990652976.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny (ok. 14%). W Europie roczna zapadalność wynosi ok. 4,5-5,9/100 000. Celem I linii leczenia jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji choroby. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie inicjujące, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Thalidomide Celgene zawiera substancję czynną talidomid, która 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. Thalidomide jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym.

Alternatywne technologie medyczne

W I linii leczenia szpiczaka mnogiego komparatorami dla terapii MPT (melfalan + prednizon + talidomid) są schematy MP (melfalan + prednizon) oraz MPB (melfalan + prednizon + bortezomib) (technologie refundowane, zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii MPT w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z MP oraz MPB. Do analizy włączono 8 badań klinicznych z randomizacją, z których 7 porównywało schematy MPT i MP (porównanie bezpośrednie), a 1 – MPB i MP (wykorzystane do oceny MPT vs. MPB na podstawie porównania pośredniego). Wyniki poszczególnych badań skumulowano w postaci metaanaliz. Ocena skuteczności w oparciu o [REDACTED] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotne statystycznie: zmniejszenie ryzyka zgonu o 38%, zmniejszenie ryzyka progresji choroby o [REDACTED] występującą całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR). Ocena skuteczności w oparciu o [REDACTED] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotną statystycznie: [REDACTED] redukcję ryzyka zgonu, [REDACTED] redukcję ryzyka progresji choroby, dłuższy czas do progresji choroby odpowiadający [REDACTED] redukcji ryzyka względnego. Natomiast w grupie MPT w porównaniu do MP wykazano krótsze przeżycie po progresji choroby, [REDACTED] zwiększeniu ryzyka względnego.

Wyniki porównania pośredniego skuteczności stosowania schematów MPT i MPB wykazały porównywalne przeżycie całkowite, czas do progresji choroby, bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (VGPR) w obu grupach; różnice skuteczności nie były w tych przypadkach istotne statystycznie.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała całkowita odpowiedź na leczenie. W odniesieniu do progresji choroby powodującej przerwanie leczenia i minimalnej odpowiedzi na leczenie, w przypadku porównania MPT vs MPB niemożliwe jest ocenienie skuteczności terapii z uwagi na brak zgodności pomiędzy porównaniem względnym i bezwzględnym wyników badań (istotność statystyczna lub jej brak).

W odniesieniu do jakości życia, w przypadku porównania MPT vs. MP, większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT w porównaniu do MP nie powodowała obniżenia jakości życia chorych. [REDACTED]

[REDACTED] W [REDACTED] wyniki wykazały obniżenie jakości życia chorych w grupie MPB w porównaniu do grupy MP. Nie odnaleziono badań typu head-to-head porównujących jakość życia w przypadku porównania MPT vs MPB.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie terapii skojarzonej MPT 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 wszystkich stopni powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leku, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3/4 stopnia, neutropenii, sennaści/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia oraz zdarzeń niepożądanych niehematologicznych łącznie 3/4 stopnia. Natomiast metaanaliza w oparciu o [REDACTED]

██████████ wykazała istotnie statystycznie częstsze występowania w grupie MPT: zdarzeń niepożądanych łącznie 3/4 stopnia, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leków wszystkich stopni, neutropenii 3/4 stopnia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3/4 stopnia, neuropatii obwodowej 3/4 stopnia oraz senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia.

Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane były zbieżne z ChPL Thalidomide Celgene, wg której bardzo często ($\geq 1/10$) występowały: neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność, zaparcia, obrzęk obwodowy. Metaanalizy w oparciu o ██████████ wykazały, że w grupie MPT istotnie statystycznie częściej niż w grupie MPB występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności oraz neutropenia 3/4 stopnia.

U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Talidomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

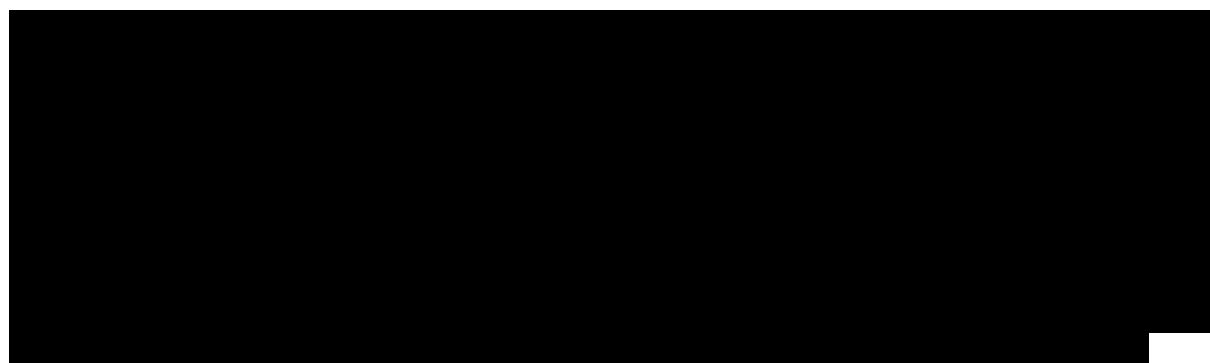
Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



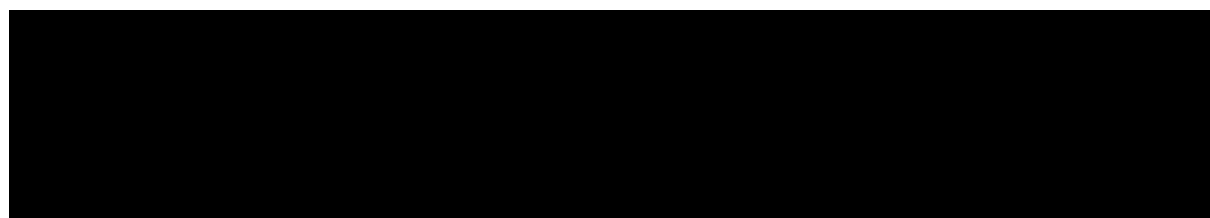
Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej 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 dożywotnym horyzoncie czasowym oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania MPT vs MPB. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej płatników.

Wyniki analizy dla porównania MPT vs MP



Wyniki analizy dla porównania MPT vs MPB



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

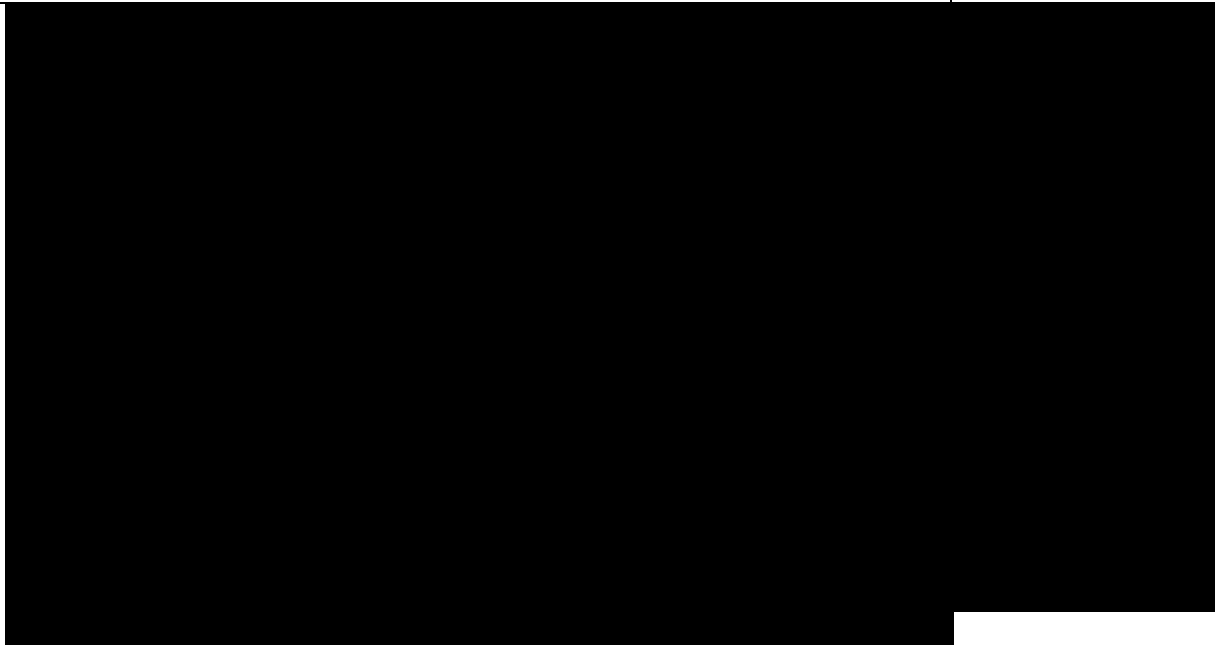
W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy oceniono wpływ stosowania MPT i MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Przyjęto perspektywę NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym (tj. 2013 r. i 2014 r.). W scenariuszu 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

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 pozytywnych wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, 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).

Dodatkowe uwagi Rady (opcjonalnie)

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4352-1/2012, „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”, 31 października 2012 r.