Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim" realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.

Uzasadnienie

Szpiczak mnogi jest chorobą przewlekłą, z powtarzającymi się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek ten spełnia Lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji.

Przedmiot zlecenia

Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapii niestandardowej – podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi jest złośliwym, nieuleczalnym nowotworem hematologicznym (ok. 14%), charakteryzującym się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych. W Europie zapadalność na ten typ nowotworu wynosi ok. 4,5/100 000/rok.

Opis ocenianego świadczenia

Lenalidomid (Revlimid) (nowszy analog talidomidu) wykazuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. Może być stosowany u chorych z polineuropatią lub z niewydolnością nerek (wymagana redukcja dawki). Jego podawanie w trakcie ciąży może prowadzić do działania teratogennego (u małp wywoływał wady wrodzone podobne do opisanych po talidomidzie). Natomiast deksametazon wykazuje długotrwałe i bardzo silne działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.

Alternatywne świadczenia

Do technologii alternatywnych stosowanych w ocenianym wskazaniu, biorąc pod uwagę opinie eksperckie, zarejestrowane wskazania, stan finansowania w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej, należy zaliczyć: talidomid, bortezomib, bendamustynę, melfalan, cyklofosfamid, prednizon, doksorubicynę, epirubicynę, pegylowaną doksorubicynę liposomalną, deksametazon w monoterapii,

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto na ocenie wyników AKL podmiotu odpowiedzialnego oraz badań odnalezionych w wyniku własnego wyszukiwania. Do analizy efektywności klinicznej włączono 2 RCT (MM 009 i MM 010), a do dodatkowej analizy bezpieczeństwa: 3 opracowania wtórne (Zamagni 2011, Carrier 2011, Palumbo 2008), 4 badania obserwacyjne (Alegre 2012, Klein 2009, Chen 2009, NCT 00179647) i 4 retrospektywne (Oehrlein 2012, Touzeau 2012, Alegre 2011, Klein 2011, Schwamborn 2011).

Skuteczność

Zarówno wyniki poszczególnych badań, jak i ich kumulacje w postaci metaanalizy wykazały w grupie leczonej lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (LEN+DEX) w porównaniu z placebo z deksametazonem (PLC+DEX) istotne statystyczne wydłużenie czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego (także w 48 miesięcznym okresie obserwacji) oraz większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, prawie całkowitej odpowiedzi i częściowej odpowiedzi, a także mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby. Na podstawie wyników z RCT wykazano wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie LEN+DEX w porównaniu w PLC+DEX.

Bezpieczeństwo

W grupie pacjentów leczonych LEN+DEX w porównaniu z PLC+DEX wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia toksyczności, tj.: neutropenii, gorączki neutropenicznej, epizodów zakrzepowo-zatorowych (wyniki z: MM 009 i MM 010 oraz ich kumulacja w metaanalizie), anemii, trombocytopenii, zakrzepicy żył głębokich, infekcji ogółem (wyniki z MM 009 i z metaanalizy), zatoru tętnicy płucnej (wyniki z metaanalizy), hipokaliemii oraz biegunki w 3 stopniu toksyczności, rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także rzadsze występowanie rezygnacji z badania w wyniku progresji choroby (wyniki z MM 009). Pomiędzy opcjami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, tj.: zatoru tętnicy płucnej (wyniki z MM 009 i MM 010), biegunki, zaparcia, nudności, zmęczenia, obrzęków obwodowe, gorączki, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, utraty wagi (metaanaliza), a także w stosunku do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia toksyczności, tj.: zapalenia płuc, hiperglikemii, skurczy mięśniowych, duszności, bólów pleców, bólów kości, słabości mięśniowej, bólów stawowych, bólów głowy (wyniki z MM 009 lub MM 010).

Po podaniu terapii LEN+DEX u ≥ 10% pacjentów obserwowano przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych: hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia), żołądkowo

jelitowych (zaparcia, biegunki, nudności, anoreksja), neurologicznych (neuropatia, zawroty głowy, astenia), ogólnych (zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, bezsenność), mięśniowych (bóle pleców, bóle stawów), skórnych (wysypka), związanych z układem oddechowym (kaszel, duszność) i infekcji. Ponadto raportowano inne, ciężkie zdarzenia niepożądane, tj.: gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc, ból, hiperglikemię, odwodnienie, omdlenie, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, świąd, zapalenie trzustki, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. W związku ze stosowaniem produktu Revlimid zwrócono także uwagę na ryzyko wystąpienia choroby żylno-zakrzepowej, ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby (w tym śmiertelnych przypadków) przy innych czynnikach ryzyka, potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, a także występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną (AE) wykonano na podstawie AE i modelu ekonomicznego podmiotu odpowiedzialnego zaktualizowanego w zakresie danych kosztowych. Celem AE podmiotu odpowiedzialnego było przeprowadzenie analizy opłacalności leczenia z udziałem lenalidomidu (preparat Revlimid) w terapii skojarzonej z deksametazonem, wśród pacjentów z nawracającą lub oporną postacią szpiczaka mnogiego, [redacted] Analizę przeprowadzono w oparciu o model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES), który umożliwia analizę specyficznych, faktycznych warunków opieki nad pacjentami ze szpiczakiem mnogim. Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 30 letnim horyzoncie czasowym. Komparatorem był deksametazon w wysokich dawkach. [redacted] W Agencji wykonano również obliczenia w celu oszacowania ceny zbytu netto preparatu Revlimid, przy której górna granica przedziału ufności dla wskaźnika ICUR przyjmie wartość poniżej ustawowego progu opłacalności (105 801 PLN/QALY). Przy zachowaniu założeń analizy podstawowej i aktualizacji parametrów kosztowych cena ta wynosi: [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet (BIA) wykonano na podstawie modyfikacji modelu finansowego i BIA podmiotu odpowiedzialnego pod kątem ocenianego problemu decyzyjnego oraz aktualizacji w zakresie kategorii kosztowych i liczby pacjentów. Analiza obejmowała scenariusz „istniejący", zakładający finansowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w przedmiotowym wskazaniu w ramach zdrowotnego programu terapeutycznego: chemioterapii niestandardowej oraz „nowy", zakładający usunięcie ocenianego świadczenia z ww. sposobu finansowania.

Oszacowano dwa alternatywne warianty dla przypadku usunięcia preparatu Revlimid z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach zdrowotnego programu terapeutycznego: chemioterapii niestandardowej. Pierwszy z wariantów, oparty o opinie eksperckie (liczba pacjentów leczonych lenalidomidem wynosi 163) zakłada, że roczne wydatki budżetu NFZ na leki refundowane w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów stosujących uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia w pierwszych dwóch latach [redacted] Drugi wariant, w przypadku którego obliczeń dokonano na podstawie danych pochodzących z NFZ (liczba pacjentów leczonych lenalidomidem wynosi 444 i 526 w kolejnych latach), zakłada, że [redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego leku (po dwie: polskie, europejskie, australijskie oraz jedną: międzynarodową, amerykańską, brytyjską, kanadyjską i francuską). 10 z nich zaleca lenalidomid w skojarzeniu z

deksametazonem jako opcję terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu. Kanadyjska organizacja CCO podkreśliła, że oceniana terapia skojarzona daje najlepsze efekty, dlatego lenalidomid nie powinien być podawany w monoterapii ani z innymi lekami. Australijska MSAG zauważyła, że 3 przeprowadzone badania kliniczne wskazują na możliwość występowania u pacjentów przyjmujących lenalidomid częstszych nawrotów nowotworów. Nie są to jednak na tyle wiarygodne dane, aby zmieniać dotychczasowy schemat leczenia. Jedynie francuskie Prescrire negatywnie odniosło się do przedmiotowej technologii medycznej, ponieważ nie udowodniono jej wyższości względem talidomidu czy bortezomibu, przy podobnym profilu bezpieczeństwa.

Odnaleziono 4 rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w przedmiotowym wskazaniu (australijską, szkocką i 2 brytyjskie). Australijski PBAC rozpatrując po raz kolejny wniosek o objęcie refundacją (poprzedni z marca 2008 r.) po uaktualnieniu danych zalecił finansowanie leku w ocenianym wskazaniu, lecz tylko po nieudanej terapii talidomidem lub u pacjentów nietolerujących talidomidu. Rekomendacje brytyjskie zalecały ocenianą terapię skojarzoną, ale wyłącznie w III lub kolejnych linii leczenia.

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

[redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-3/2012, „Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia", Warszawa, luty 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 25.02.2013 r.