

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań (EAN: 5909990646968), we wskazaniu: leczenie w
skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej
nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do
chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z
przeszczepieniem szpiku kostnego

Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie

Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP – melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.

Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:

- 1. Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek.*
- 2. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową.*
- 3. Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylna, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku.*
- 4. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka.*
- 5. Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu.*

Przedmiot wniosku

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968;
- Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990000890.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie leku refundacją – w ramach programu lekowego – w leczeniu, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Do pisma MZ przekazującego wniosek załączono uzgodniony z wnioskodawcą opis proponowanego programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznie komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968.

Problem zdrowotny

Do proponowanego programu lekowego, w jego części stanowiącej przedmiot wniosku (leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych), mieliby zostać włączeni nowo zdiagnozowani chorzy ze szpiczakiem mnogim, spełniający przynajmniej jedno z trzech dodatkowych kryteriów: niewydolności nerek, obecności określonych zaburzeń cytogenetycznych lub wieku ≥ 75 lat.

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny, stanowiący ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów hematologicznych. W Europie roczna zapadalność wynosi ok. 4,5-5,9/100 000. Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 postaci szpiczaka plazmocytowego: szpiczak bezobjawowy (tłący), szpiczak niewydzielający i białaczka plazmocytowa (najbardziej zaawansowane stadium choroby). Najczęstszy objaw to ból kostny, któremu towarzyszą inne objawy, m.in. objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego oraz niewydolność nerek.

Celem leczenia I linii jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji choroby. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (2012) u chorych niekwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii wspomagananej 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 plazmocytową. Można także stosować skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, np. CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) czy VCD (talidomid/bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). U chorych w wieku >75 lat można stosować schematy dwulekowe, tj. TD, VD, LD (talidomid/bortezomib/lenalidomid, deksametazon). U pacjentów z grupy dużego ryzyka cytogenetycznego należy rozważyć leczenie skojarzone z bortezomibem, np. VD, VT, VTD, PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon), CVD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Velcade zawiera bortezomib – selektywny, odwracalny inhibitor enzymów wchodzących w skład proteasomu (kompleksu białkowego), który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych (grupa „innych leków przeciwnowotworowych”). Lek podawany jest dożylnie. W skojarzeniu z melfalanem i prednizonem bortezomib podawany jest przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych.

Przedmiotowy produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w 2004 roku i ma dwa zarejestrowane wskazania do stosowania:

- w monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego,
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest drugie z wymienionych wskazań. Proponowany program lekowy miałby obejmować zarówno leczenie we wskazaniu wnioskowanym (nowe rozpoznania – leczenie skojarzone), jak również aktualnie refundowane leczenie postaci opornych (monoterapia).

Aktualnie produkty Velcade (1 mg i 3,5 mg) są objęte refundacją w ramach programu lekowego, w którym leczeni są pacjenci z oporną postacią szpiczaka mnogiego, w grupie limitowej nr 1054.0 „Bortezomib” (zawierającej obecnie wyłącznie produkty Velcade).

Alternatywne technologie medyczne

Agencja, biorąc pod uwagę terapie aktualnie stosowane w analizowanym wskazaniu (MPT, CTD, MP, kortykosteroidy w monoterapii), najtańsze (MPT, CTD, MP, kortykosteroidy w małych dawkach), najskuteczniejsze (CTD, MPT) i zgodne z polskimi wytycznymi postępowania klinicznego (MPT, TD) jako najodpowiedniejsze komparatory dla MPV (melfalan, prednizon, bortezomib), wskazała schematy oparte na talidomidzie, a także schemat MP lub kortykosteroidy w monoterapii. Według ekspertów klinicznych bortezomib może w analizowanym wskazaniu częściowo zastąpić CTD i MPT, jak również zwiększyć możliwości dotychczasowego leczenia systemowego, np. MP.

W Polsce talidomid nie znajduje się w wykazie leków refundowanych – z danych przekazanych przez NFZ wynika jednak, że lek ten był finansowany w 2010 i 2011 r. we wskazaniu C.90 ramach importu docelowego. Melfalan, cyklofosfamid, deksametazon i prednizon są refundowane chorym z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego w ramach wykazu leków refundowanych.

W analizach przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono porównanie ze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wybrany komparator należy do najtańszych terapii aktualnie stosowanych we wnioskowanej populacji. Nie przedstawiono porównań ze schematami opartymi na talidomidzie.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (badanie VISTA i [REDAKTOWANE]), w którym porównywano schemat z udziałem bortezomibu (VMP – bortezomib, melfalan, prednizon) z [REDAKTOWANE] w populacji pacjentów z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Wyniki niniejszego badania mogą być nieznacznie przeszacowane (nie podano informacji o utajnieniu procesu randomizacji, brak zaślepienia). Ponadto przedstawiono [REDAKTOWANE]

W badaniu VISTA dla populacji ogólnej w grupie VMP vs. [REDAKTOWANE] wykazano istotnie statystyczne:

- wydłużenie: całkowitego przeżycia [HR=0,61 (95% CI: 0,42; 0,88)], czasu do wystąpienia konieczności kolejnej terapii ([REDAKTOWANE]), czasu do progresji choroby, przeżycia wolnego od progresji oraz [REDAKTOWANE];
- skrócenie: czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej i całkowitej na leczenie;
- większe prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, odpowiedzi całkowitej (wg kryteriów EBMT i IURC), odpowiedzi częściowej (wg kryteriów EBMT) i bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC);
- mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia: choroby stabilnej (wg kryteriów EBMT i IURC) i odpowiedzi minimalnej (wg kryteriów EBMT).

Pomiędzy terapiami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do: czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej, czasu trwania odpowiedzi całkowitej na leczenie, wystąpienia: częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC) i progresji choroby (wg kryteriów EBMT i IURC), a także oceny jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30, FACIT oraz EQ5D (z wyjątkiem istotnej statystycznie większej poprawy zdolności poruszania się w grupie badanej interwencji; protokół badania VISTA).

Wyniki dodatkowej analizy [REDAKTOWANE]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

U leczonych w schemacie VMP najczęściej występowały następujące zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia toksyczności: hematologiczne, związane z układem nerwowym, infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także inne takie jak: zmęczenie, bóle, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka.

W badaniu VISTA i/lub [REDAKTOWANE] w grupie VMP vs [REDAKTOWANE] wykazano istotnie statystycznie:

- większą częstość wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: zaparcia, bóle brzucha, zapalenia płuc, płuca, zawroty głowy, parestezje, gorączka, anoreksja, kaszel, bezsenność, obrzęk obwodowy, wysypka, hipokaliemia (także 3 stopnia toksyczności wg aktualizacji VISTA) ogółem; czuciowej neuropatii, parestezji, nudności, biegunki, wymiotów, nerwobólu ogółem i w 3 stopniu toksyczności; limfopenii ogółem, w 3 i w 4 stopniu toksyczności oraz zmęczenia w 3 w stopniu toksyczności;
- mniejszą częstość wystąpienia: zgonu ogółem, rezygnacji z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu progresji choroby, anemii ogółem i 4 stopnia toksyczności.

Pomiędzy terapiami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do: zgonu w czasie leczenia, zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 4 i 5 stopniu toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, astenia, ból pleców, duszność, ból stawów ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności; bólu nadbrzusza, zakrzepicy żył głębokich ogółem i w 3 stopniu toksyczności; zmęczenia ogółem i w 4 stopniu toksyczności; zapalenia płuc, gorączki, anoreksji, hipokaliemii w 3 i 4 stopniu toksyczności; anemii, zaparc, bólu brzucha, płuca, zawrotów głowy, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki w 3 stopniu toksyczności; biegunki, nerwobólu, czuciowej neuropatii w 4 stopniu toksyczności.

Wyniki

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastąpieniu [REDAKTOWANE] leczeniem w schemacie z bortezomibem (VMP) oszacowano w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ, na [REDAKTOWANE] dla opakowania zawierającego 1 mg leku oraz na [REDAKTOWANE] – dla opakowania zawierającego 3,5 mg leku. Przy uwzględnieniu [REDAKTOWANE] szacowana wartość ICUR [REDAKTOWANE] (dla opakowania 1 mg). Bardzo podobne wartości ICUR uzyskano w analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej.

Koszt uzyskania dodatkowego QALYG nie przekroczył progu opłacalności w wysokości 3-krotności PKB *per capita*, w żadnym z wariantów analizy podstawowej; oceniana terapia przestanie być opłacalna w porównaniu ze [REDAKTOWANO], jeżeli cena zbytu netto produktu leczniczego Velcade 1 mg wzrośnie do [REDAKTOWANO], a cena produktu leczniczego Velcade 3,5 mg – do [REDAKTOWANO] (w wariancie bez [REDAKTOWANO]).

W deterministycznej analizie wrażliwości ICUR przekraczał próg opłacalności przy założeniu: [REDAKTOWANO]. Wyniki analizy probabilistycznej i scenariuszy skrajnych nie prowadziły do zmiany wniosków z analizy podstawowej, z wyjątkiem scenariusza pesymistycznego (różnica [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ i wspólnej).

Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania są właściwe dla ceny zbytu netto produktu Velcade uwzględnionej w aktualnym wykazie leków refundowanych, a nie dla ceny podanej we wniosku – cena podana we wniosku jest wyższa od ceny uwzględnionej w analizach, pochodzącej z aktualnego wykazu leków refundowanych. Wartości ICUR uzyskane w obliczeniach własnych Agencji, z uwzględnieniem cen Velcade zawartych we wniosku, były nieznacznie wyższe od przedstawionych w analizie wnioskodawcy, ale również nie przekroczyły progu opłacalności. Ponadto nie jest znana użyteczność kosztów zastosowania schematu z bortezomibem zamiast schematów z talidomidem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona przy założeniu jednoczesnego objęcia refundacją we wnioskowanym wskazaniu opakowań 1 mg i 3,5 mg (w wariancie podstawowym). Przyjęto, że populacja osób leczonych dodatkowo bortezomibem po rozszerzeniu programu wyniesie [REDAKTOWANO] osób rocznie [REDAKTOWANO].

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami proponowane rozszerzenie zakresu refundacji produktu leczniczego Velcade na populację pacjentów nowo zdiagnozowanych, będzie związane z [REDAKTOWANO].

- [REDAKTOWANO]

W scenariuszach skrajnych, odpowiednio w 1 i 2 roku analizy, możliwy zakres [REDAKTOWANO] oszacowano na: [REDAKTOWANO].

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet uwzględniono cenę produktów Velcade niższą, niż w rozpatrywanym wniosku. Oszacowania uzyskane w obliczeniach własnych Agencji, z uwzględnieniem cen Velcade zawartych we wniosku, były nieznacznie wyższe od przedstawionych w analizach wnioskodawcy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano [REDAKTOWANO]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych pozytywnych wobec stosowania schematu MPV w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków (polska, europejska, brytyjskie, amerykańska i australijska), w tym u osób starszych (brytyjska) lub z niewydolnością nerek (polska) oraz 1 negatywną (francuska – *Prescrire* 2009), niezalecającą stosowania MPV w I linii leczenia u pacjentów ≥ 65 lat, którzy nie są kandydatami do terapii wysokimi dawkami chemioterapii z przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Zidentyfikowano także 2 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Velcade w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem szpiku kostnego (w tym jedną rekomendującą ograniczenie stosowania bortezomibu do pacjentów nietolerujących lub mających przeciwwskazania do talidomidu).

Dodatkowe uwagi Rady

Odnosząc się do zapisów proponowanego nowego programu lekowego eksperci kliniczni zwrócili uwagę, że proponowane zapisy eliminują chorych, którzy mogą otrzymać chemioterapię wysokodawkową, preferują dożylną drogę podania (podczas gdy droga podskórna jest wg ekspertów skuteczniejsza), ograniczają kojarzenie bortezomibu do melfalanu i prednizonu (można stosować także cyklofosfamid, deksametazon) i niedopuszczają sytuacji losowych (np. przesunięcia o 1-2 dni podania leku). Ponadto zaproponowano rozszerzenie kwalifikacji do wszystkich chorych z niewydolnością nerek oraz niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocytozy, także kandydatów do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz usunięcie lub modyfikację (zaostrenie kryteriów kwalifikacji dla tej subpopulacji) wskazania dotyczącego wieku ≥ 75 lat, jak również możliwości zastosowania bortezomibu w skojarzeniu (np. z deksametazonem) w kolejnych liniach leczenia.

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 nr AOTM-OT-4351-8/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku: Velcade, (bortezomib) proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, kod EAN 5909990000890; Velcade (bortezomib), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, kod EAN 5909990646968 w ramach programu lekowego leczenia szpiczaka plazmatycznie komórkowego (plazmocytozy) – I linia”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady 22.08.2012 r.