



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)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (ICD-10 C40-41), w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Jedynie badanie RCT dotyczące mifamurtydu budzi wątpliwości metodologiczne i daje niejednoznaczne i niespójne wyniki. Lek nie jest efektywny kosztowo. Bardzo wysokie koszty leczenia powodują, że nie jest on refundowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu jest Mepact (mifamurtyd) proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 4 mg, 1 fioła 50 ml + 1 filtr, kod EAN 5909991004552 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) (ICD-10 C40-C41)” w ramach programu lekowego; poziom odpłatności: bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka polegający na zapewnieniu jednej ampułki leku za darmo pod koniec terapii. Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

Problem zdrowotny

Kostniakomięsak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wytwarzających osteoid. Jego przyczyna jest nieznana. Zazwyczaj występuje u nastolatków, w czasie ich gwałtownego wzrostu. Kostniakomięsak jest najczęstszym nowotworem złośliwym w praktyce ortopedycznej. Występują rzadko — stanowią 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). Ogólnie przeżycia 5-letnie wynoszą około 70% lub więcej pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia. W celu miejscowego opanowania choroby konieczne jest leczenie chirurgiczne (wysoki poziom złośliwości). Jednocześnie stosuje się uzupełniającą chemioterapię 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 wnioskowanej technologii medycznej

Mepact (mifamurtyd) kod EAN: 5909991004552 proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji 1 fiołka 50 ml + 1 filtr. Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej 06.03.2009 r. Ma status leku sierocego.

Ze względu na niewystarczające dowody skuteczności leku, Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu resekcyjny kostniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości nie został zarejestrowany przez FDA (opinia negatywna z kwietnia 2007 roku).

Mifamurtyd (muramylotripeptyd fosfatydyloetanolaminy, ang. MTP-PE) jest w pełni syntetyczną pochodną muramylodipeptydu (ang. MDP), najmniejszego naturalnie występującego składnika ścian komórkowych *Mycobacterium sp.*, posiadającą działanie immunostymulujące. MTP-PE jest silnym aktywatorem monocytów i



makrofagów. Dokładny mechanizm aktywacji monocytów i makrofagów przez produkt MEPACT prowadzący do działania przeciwnowotworowego u zwierząt i ludzi nie jest znany.

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. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniano w badaniach u pacjentów w wieku od 2 do 30 lat po wstępnej diagnozie.

Zalecana dla wszystkich pacjentów dawka mifamurtydu wynosi 2 mg/m^2 powierzchni ciała. Produkt należy podawać jako leczenie uzupełniające po resekcji: dwa razy na tydzień z zachowaniem 3-dniowych przerw przez 12 tygodni, a następnie raz na tydzień przez kolejne 24 tygodnie, co razem stanowi 48 wlewów przez 36 tygodni.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne dla mifamurtydu (Mepact) we wnioskowanym wskazaniu to schemat wielolekowy: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat (schemat A) oraz schemat wielolekowy: cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat oraz ifosfamid (schemat B). 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

Do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne INT-0133. Przeprowadzono analizę porównującą chemioterapię ogólnie (schematy A i B opisane powyżej) 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 nad samą chemioterapią dla punktu końcowego przeżycie bez zdarzenia (event-free survival; rozumiane jako czas przeżycia bez progresji choroby, diagnozy innego nowotworu, zgonu, ale także czas do utraty kontaktu z pacjentem) – 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 przeżycia bez zdarzenia 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 względem przeżycia wolnego do choroby (disease-free survival).

Przedstawione wyniki jedyne badania RCT budzą wątpliwości ze względu na dobór grup, odmienności w lekach stosowanych w dwóch schematach chemioterapii, a w szczególności ze względu na brak istotnych różnic po dodaniu mifamurtydu do podstawowego schematu trójlekowego.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących skuteczności praktycznej.

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 (neutrofilii – 47%, 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 (wg MedDRA, ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Najczęściej występowały m.in. gorączka, neutropenia oraz dreszcze.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[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 lat. Analizę przeprowadzono dla 60-letniego horyzontu czasowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wydatków NFZ przeprowadzono w perspektywie pięciu lat od wprowadzenia refundacji leku. 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, iż mifamurtyd będzie stosowany u 50% docelowej grupy pacjentów w pierwszym roku, natomiast u wszystkich pacjentów w kolejnych latach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy założyło 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, co 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 innych grup terapeutycznych.

Analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej. Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, co pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 nie może być pozytywna. Prescrire (2010) wydało rekomendacją negatywną.

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-1, "Wniosek o objęcie refundacją leku Mepact (mifamurtyd) we wskazaniu: leczenie immunomodulacyjne mięsaka kościopochodnego (OSTEOSARCOMA)(ICD-10 C40-41)", czerwiec 2013

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 1.07.2013r.