

Rekomendacja nr 25/2015

z dnia 30 marca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revlimid,
lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 7 kaps.; Revlimid,
lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 21 kaps.; Revlimid,
lenalidomidum, kaps. twarde., 5 mg, 21 kaps.; Revlimid,
lenalidomidum, kaps. twarde., 10 mg, 21 kaps.; w ramach programu
lekowego "Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od
przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim
lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością
cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633;
- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626;
- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696;
- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702;

we wskazaniu: leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zebrane dowody naukowe wraz z inkrementalnym wskaźnikiem kosztów-użyteczności i potencjalnym wpływem na budżet ocenianej technologii medycznej, nie rekomenduje objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej.

Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej wskazują na udowodnioną skuteczność terapii w ocenianym wskazaniu, przy relatywnie istotnych zdarzeniach niepożądanych, które mogą przeważać na niekorzyść terapii.

Wskaźnik kosztów-efektywności dla ocenianej terapii wielokrotnie przekracza próg opłacalności, co sprawia, że proponowane warunki cenowe nie są akceptowalne nawet przy proponowanym instrumencie dzielenia ryzyka.

Prezes Agencji z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ścisłego monitorowania liczebności populacji docelowej, celem utrzymania kontroli nad liczebnością populacji i całkowitymi wydatkami na leczenie w programie lekowym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revlimid, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto za poszczególne opakowania wynosi:

- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 7 kaps., - [redacted]
- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 2,5 mg, 21 kaps., - [redacted]
- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 5 mg, 21 kaps., [redacted]
- Revlimid, lenalidomidum, kaps. twarde., 10 mg, 21 kaps., [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej (1120.0, Lenalidomid). Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), to zróżnicowana grupa zaburzeń układu krwiotwórczego, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy w następstwie czego wytwarzana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zespół ten może dotyczyć niedoborów w zakresie czerwonych i białych krwinek czy też płytek krwi, w konsekwencji czego może dojść do białaczki.

Objawy zespołu mielodysplastycznego nie są charakterystyczne i wynikają z cytopenii. Do najczęstszych objawów można zaliczyć niedokrwistość, występującą w różnym stopniu (od postaci łagodnej do ciężkiej). W efekcie niedokrwistości często występują objawy takie jak: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia. Objawy niedokrwistości, leczenie związane z hospitalizacją i dożylnym podawaniem leków lub/i transfuzjami krwi, a także powikłania w postaci ciężkich infekcji (efekt neutropenii), mają duży wpływ na jakość życia pacjentów.

Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q, (Zespół del(5q) ang. myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]) stanowi jedną z postaci MDS. W tej grupie najczęściej chorymi są kobiety z niedokrwistością makrocytarną krwi obwodowej i prawidłową wartością płytek lub też nadpłytkowością.

Epidemiologia

Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000, w grupie wiekowej >70 lat – 15-50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Delecja długiego ramienia chromosomu 5 (delecja 5q), częściowa lub całkowita, jest odnotowywana obecnie u 15-20 % pacjentów z MDS i jest najczęściej dokumentowaną nieprawidłowością cytogenetyczną w MDS.

Mediana wieku zdiagnozowania delecji 5q wynosi między 65 a 70 lat, z przewagą kobiet nad mężczyznami w stosunku 1,5:1.

Wg polskiego rejestru z 2008 roku postać del(5q) dotyczy 19% pacjentów z MDS. Dane z lat 2007-2011 (dane SEER CSR) dotyczące populacji chorych w USA wskazały, że na 20 541 chorych na MDS 565 pacjentów posiadało del(5q) (2,8%; 228 mężczyzn i 337 kobiet). Dostosowany do wieku współczynnik zachorowalności na MDS z del(5q) oszacowano na 0,1/100 000.

Leczenie MDS ma na celu wyleczenie lub poprawę jakości życia pacjenta, zmniejszenie odsetka chorych z progresją choroby do postaci ostrej białaczki, a także kontrole objawów samej choroby.

Rokowanie

Rokowanie uzależnione jest od zastosowanego leczenia i czynników rokowniczych takich jak: procent występowania blastów w szpiku, kariotypu, cytopenii.

Alternatywna technologia medyczna

Dotychczas lenalidomid refundowany był w ramach chemioterapii niestandardowej. Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane jest leczenie wspomagające w postaci:

- przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek;
- leki erytropoetyczne (rekombinowana erytropoetyna α lub β , darbepoetyna);
- G-CSF;
- leki chelatujące żelazo (np. deferoksamina).

Wnioskodawca wskazał jako komparator – placebo, dodawane „on top” do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Revlimid zawiera substancję lenalidomid. Substancja aktywna lenalidomid wykazuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. Lenalidomid wpływa na proliferację niektórych komórek nowotworowych hematopoetycznych, wpływa na odpowiedź komórkową zależną od komórek T i NK (typ natural killer), zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę (tworzenie mikronaczyń), wpływa na wytwarzanie hemoglobiny płodowej oraz na wytwarzanie cytokin prozapalnych przez monococyty.

Stosowanie lenalidomidu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym z delecją 5q wykazało zdolność tej substancji do wpływu na wzrost nieprawidłowych klonów komórkowych na drodze apoptozy komórek z delecją 5q.

Objęcie refundacją leku Revlimid jest wnioskowane dla wskazania: leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym dla leku, drugim wskazaniem rejestracyjnym leku jest wskazanie: szpiczak mnogi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna

Ocenę kliniczną lenalidomidu we wnioskowanym wskazaniu oparto na następujących dowodach naukowych:

- 1 badanie randomizowane III fazy MDS-004 (publikacja Giagounidis 2014) – analiza post hoc, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie RCT, nie zamieszczono opisu zaślepienia, ocena w skali Jadad 4/5. Nie podano hipotezy badawczej (domyślnie superiority). Badanie dobrej jakości. Liczba pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiła 135 na 205 uczestników badania (65,9%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 35,8 miesiąca, 52 tyg. Trwała zaślepiena faza badania następnie prowadzono przedłużoną obserwację bez zaślepienia
- 1 badanie MDS-003 (międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie otwarte, II fazy; mediana okresu obserwacji 104 tyg.; liczba pacjentów z izolowaną delecją 5q 110/148 (74,3%), porównywane interwencje: LEN 10 mg/d przez 21 dni co 4 tyg. oraz LEN 10 mg/dz. przez 28 dni) grupie lenalidomidu 10 mg i 99 dni (zakres: 83-172) w grupie placebo;

Na podstawie analizy retrospektywnej badanie MDS-004 dla populacji chorych z izolowaną delecją 5q wykazano istotnie statystycznie i wyższe prawdopodobieństwo występowania niezależności od przetoczeń ≥ 26 tygodni w grupie lenalidomidu 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do placebo. Zaobserwowano wyższą różnicę prawdopodobieństw oraz wyższe prawdopodobieństwo występowania odpowiedzi cytogenetycznej łącznie (całkowita + częściowa, a także całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do placebo W grupie chorych leczonych lenalidomidem 10 mg. Wyniki dla dawki 10mg odnośnie częściowej odpowiedzi cytogenetycznej były rozbieżne: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw, jednak bez osiągnięcia istotności dla prawdopodobieństwa względnego wystąpienia tego punktu końcowego.

Dla lenalidomidu 5 mg wykazano nieistotną statystycznie różnicę prawdopodobieństw oraz nieistotne statystycznie prawdopodobieństwo występowania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do placebo. Natomiast wyniki dla tej dawki odnośnie odpowiedzi cytogenetycznej łącznie były rozbieżne: wykazano istotnie statystycznie wyższą różnicę prawdopodobieństw, jednak bez osiągnięcia istotności dla prawdopodobieństwa względnego. Można przypuszczać, że wspomniane rozbieżności wynikają z małej populacji pacjentów (N= 26), u której oceniana była odpowiedź cytogenetyczna.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 26 tygodni) wyniosła 4,3 tygodnia (zakres: 0,3 - 14,7) w grupie LEN 10 mg oraz 4,2 tygodnia (zakres: 0,3 - 12,3) w grupie LEN 5 mg vs. 0,3 (0,3 – 0,3) w grupie placebo. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta dla żadnej dawki, ale dolna granica 95%CI wyniosła 1,6 roku i 0,8 roku, odpowiednio w grupie LEN 10 mg i 5 mg. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 4,0 lata [95%CI: 2,5; NR]; 3,5 roku [95%CI: 1,7; 4,8] oraz 2,9 roku [95%CI: 2,2; 4,2] odpowiednio w grupie LEN 10 mg, LEN 5 mg oraz w grupie placebo. Ryzyko wystąpienia progresji do AML w ciągu 2 lat wyniosło: 12,6% [95%CI: 5,4; 27,7]; 17,4% [95%CI: 8,7; 33,3] oraz 16,7% [95%CI: 8,3; 32,0] odpowiednio: w grupie LEN 10 mg; 5 mg oraz placebo, a w ciągu 4 lat: odpowiednio: 30,6% [95%CI: 18,1; 48,8], 35,4% [21,4; 54,6] oraz 43,3% [95%CI: 27,6; 63,1]. Mediana czasu do progresji do ostrej białaczki szpikowej nie została osiągnięta w grupach lenalidomidu.

Badanie MDS-003 (badanie otwarte, II fazy) wykazało, że mediana przeżycia całkowitego od rozpoznania zespołów mielodysplastycznych wynosiła 7,6 roku. Niezależność od przetoczeń trwającą ≥ 8 tygodni obserwowano u 72% chorych. Wśród chorych odpowiedź cytogenetyczną łącznie (całkowita oraz częściowa) obserwowano u 77%, natomiast całkowitą remisję cytogenetyczną u 45%. Przedłużona obserwacja badania MDS-003 (List 2014) wykazała, że niezależność od przetoczeń trwająca ≥ 8 tygodni wystąpiła u 85% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi I-rzędowego punktu końcowego wyniosła 2,3 roku, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,9 roku [95%CI: 3,1; 4,7]. Również podczas tego badania mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta.

W interpretacji przedstawionych wyników badań należy mieć na uwadze że:

- Wnioskodawca w przedstawionych analizach w kryteriach wyszukiwania uwzględnił jedynie dawkę 10 mg i 5 mg leku stosowaną w przypadku nietolerancji dawki podstawowej (zgodnie z przedłożonym proponowanym programem lekowym). Równocześnie wnioskowana jest także dawka 2,5 mg, której nie uwzględniono w kryteriach wyszukiwania.
- Populacja chorych w badaniu MSD-004 jest szersza od wnioskowanej (zależne od przetoczeń, z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q (izolowaną lub z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi). Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu oparto głównie na analizie *post hoc* dotyczącej pacjentów z del(5q), którzy stanowili 65,9% pacjentów randomizowanych do badania MDS-004. Proponowane kryteria programu zdrowotnego nie pokrywają się z metodyką badania. Należy mieć na uwadze, że w przytoczonym badaniu nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej. Konstrukcja badania umożliwiła przejście pacjentów z placebo oraz z dawki LEN 5 na odpowiednio: 5 mg oraz 10 mg (cross-over), jeśli nie odpowiadali oni na leczenie po 16 tyg., co stanowi ograniczenie w ocenie skuteczności lenalidomidu. Nie jest jasne, czy włączani do badania pacjenci mieli podawany lenalidomid, w sytuacji gdy inne sposoby leczenia były niewystarczające lub niewłaściwe, a także dawkowanie leków w porównywanych badaniach było niezgodne z zaleceniami w ChPL Revlimid oraz projektem programu lekowego, odnośnie redukcji dawki z 5 mg do 2,5 mg.
- W badaniu Kuendgen 2013 zidentyfikowano rozbieżności dot. definicji odsetka pacjentów z izolowaną delecją 5q, wg kryteriów WHO wyniósł on jedynie 54% (wyniki skuteczności podano dla tej grupy pacjentów) vs. 78% chorych wg kryteriów cytogenetycznych.
- Definicje pierwszorzędowego punktu końcowego (niezależność od przetoczeń), różniły się znacząco między badaniami. Dla badania głównego czas niezależności od przetoczeń winien wynosić co najmniej 26 tyg. zgodnie z kryteriami IWG 2000, a w badaniach niższej jakości co najmniej 8 tygodni wg kryteriów IWG 2006, w związku z tym nie możliwe jest bezpośrednie porównanie tych wyników.
- Dodatkowo w opinii wnioskodawcy *„Ograniczeniem badań MDS-003, Le Bras 2011 i Mallo 2013 jest brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji chorych z izolowaną delecją 5q (odpowiednio: 110, 75 i 38 chorych). Niewielka liczebność populacji w badaniach Le Bras 2011 i Mallo 2013 może być przyczyną nie osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy w wynikach dla chorych z izolowaną delecją 5q i z delecją 5q z innymi nieprawidłowościami. W badaniach tych nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa w subpopulacji chorych z izolowaną delecją 5q”*.

Bezpieczeństwo

Przedstawione dowody naukowe wskazują, że stosowanie lenalidomidu w porównaniu do placebo, wiąże się z istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4, takich jak: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia. W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Revlimid uwzględniono na podstawie komunikatów bezpieczeństwa zwiększone ryzyko występowania

drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. second primary malignancy) oraz zaburzeń czynności wątroby u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem.

Wyniki analizy post hoc dla populacji MDS z izolowaną del(5q) wykazały istotnie statystycznie wyższą różnicę ryzyk (RD) oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko (RR) występowania infekcji oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 łącznie w grupie LEN 10 mg oraz 5 mg w porównaniu do grupy placebo. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. (> 5% chorych) w grupie LEN 10 mg i 5 mg w porównaniu z placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe różnice ryzyk oraz wyższe ryzyko wystąpienia: neutropenii, trombocytopenii oraz dla leukopenii odnośnie istotnie wyższej różnicy ryzyk (wyjątek: brak różnic istotnych statystycznie dla ryzyka wystąpienia leukopenii stosunku do obu dawek).

Należy mieć na uwadze że, odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki lenalidomidu wyniósł 60% oraz 58% odpowiednio w grupie LEN 10 mg i LEN 5mg.

Wg ChPL Revlimid do najczęstszych działań niepożądanych lenalidomidu należą: zapalenia i zakażenia, mielosupresja, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, układu nerwowego, układu oddechowego, żołądkowo-jelitowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe, widzenia oraz ogólne (zmęczenie, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne).

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 3 badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej:

- badanie Kuendgen 2013,
- Badanie Mallo 2013,
- Badanie Le Bras 2011.

W badaniu Kuendgen 2013 (badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, retrospektywne (wyniki z badania: MDS-004 i MDS-003) z grupą kontrolną - wielośrodkowy rejestr, mediana okresu obserwacji: 4,3 r. w grupie LEN i 4,6 roku u chorych nieleczonych; z izolowaną delecją: ; porównywano podawanie lenalidomidu z brakiem leczenia) częstość występowania progresji do AML w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 6,6% i 18,1% u chorych leczonych LEN oraz vs. 7,4% i 16,9% u chorych nieleczonych lenalidomidem. Mediana czasu do progresji do AML nie została osiągnięta w obu grupach chorych. Prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu 2 i 5 lat wynosiły odpowiednio 93,5% i 60,2% w grupie LEN vs. 76,1% i 44,4% w grupie chorych nieleczonych. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,1 roku [95%CI: 5,1; 6,8] w grupie LEN oraz 4,6 roku [95%CI: 3,2; 6,1] u chorych nieleczonych.

Badanie Mallo 2013 (międzynarodowe, wielośrodkowe, badanie retrospektywne/prospektywne, okres obserwacji do 20 mies. (pod kątem progresji do AML), Liczba pacjentów z izolowaną delecją 5q38/52 (73,1%), interwencja oceniana - Lenalidomid (brak informacji o dawce) – w opinii autorów badania występowanie izolowanej delecji 5q nie miało związku z częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie, niezależności od przetoczeń lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu do delecji 5q. Jedyna różnica została zauważona w odniesieniu co do poprawy odpowiedzi hematologicznej.

Badanie Le Bras 2011 (wielośrodkowy program, francuskie badanie narodowe; mediana okresu obserwacji wyniosła 80 tygodni; liczba pacjentów z izolowaną delecją 5q wyniosła 75/95 (78,9%); oceniana interwencja to podanie LEN 10 mg/dz. przez 21 dni co 4 tyg.) - niezależność od przetoczeń trwająca ≥8 tygodni wystąpiła u 65% chorych, odpowiedź cytogenetyczną (całkowitą lub częściową) obserwowano u 63% chorych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaimplementował do swoich analiz instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii lenalidomidem względem komparatora (BSC, przetaczanie krwinek czerwonych i płytek krwi, chelatacja) przeprowadzono wykorzystując analizę kosztów-użyteczności (ang. cost–utility analysis, CUA), w której wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki analizy przedstawiono w postaci ICUR. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Przy wymienionych powyżej założeniach wykazano, iż zastosowania lenalidomidu wiąże się z dodatkowymi kosztami: 216 621 zł bez RSS z perspektywy NFZ i 204 767 zł bez RSS oraz z perspektywy wspólnej. ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 396 130 zł/QALY bez RSS oraz z perspektywy wspólnej 374 453 zł/QALY bez RSS oraz . Bez względu na przyjęty (bez RSS, z RSS z perspektywy NFZ czy perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)), wnioskowana interwencja jest nieefektywna kosztowo w stosunku do BSC.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 10 mg wynosi 8 714,77 zł bez RSS oraz z perspektywy NFZ i 9 413,25 zł bez RSS oraz z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 5 mg oraz 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek wynosi 8 311,83 zł bez RSS oraz z perspektywy NFZ i 8 978,02 zł bez RSS oraz z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek wynosi 2770,61 zł bez RSS oraz z perspektywy NFZ i 2992,67 zł bez RSS oraz z perspektywy wspólnej.

Ze względu na rozbieżności schematu dawkowania w modelu ze schematem określonym w ChPL, Agencja przeprowadziła wyliczenia własne, uwzględniający schemat dawkowania bliższy określone

w ChPL leku Revlimid, w których ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 520 622 zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANE], a z perspektywy wspólnej 498 944 zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANE]. Cena progowa zbytu netto w tym scenariuszu dla produktu Revlimid 10 mg wyniosła 7088,53 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i 7658,09 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 5 mg oraz 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek wynosi 6760,78 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i 7304,01 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revlimid 2,5 mg w opakowaniu zawierającym 7 kapsułek wynosi 2253,59 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i 2434,67 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej.

Należy mieć na uwadze fakt, że uzyskane wyniki w analizie ekonomicznej mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistość płatnika publicznego w Polsce z uwagi na poniższe:

- Ocena efektów była przeprowadzona dla subpopulacji z analizy *post-hoc*, na podstawie badania na szerszej populacji. Wnioskowanie na jej podstawie stanowi ograniczenie;
- Zaproponowany model nie uwzględniał kosztów wynikających z wystąpienia działań niepożądanych wyróżnionych w ChPL a także w komunikatach dotyczących bezpieczeństwa. Trombocytopenia i neutropenia jako jedyne działania niepożądane zostały uwzględnione w wyliczeniach, pozostałe zdarzenia nie zostały uwzględnione;
- W obliczeniach pominięto opakowania lenalidomidu w dawce 2,5 mg;
- Schemat leczenia przyjmuje początkowe dawkowanie w dawce 10 mg (czas podawanie wynosi 21 dni w 28 dniowym cyklu), następnie przy nietolerancji powyższego redukcja dawki do 5 mg (podawanie leku przez 28 dni) i kolejno 2,5 mg (przez 28 dni), ewentualnie zmiana dawkowania na co drugi dzień. W modelu uwzględniono jedynie dawki 10 i 5 mg, w przypadku nietolerancji na dawkę 5 mg model nie uwzględni dawki 2,5 mg a jedynie zmianę przyjmowania dawki 5 mg leku na co dwa dni w 28 dniowym cyklu.

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne (RCT) dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W związku z nie zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, nie wyliczano maksymalnej ceny zbytu netto, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami jest równa zero.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii lenalidomidem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, dla identycznej liczebności populacji w obu analizowanych latach. W analizie uwzględniono koszty: substancji czynnej, jej podania i monitorowania leczenia. Założono, że pozostałe koszty związane z: przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi, chelatacją żelaza, progresją choroby, stosowaniem innych leków oraz leczeniem działań niepożądanych i powikłań nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a co za tym idzie nie będą wpływać na budżet płatnika. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych i założenie że nie będzie miało to wpływu na produktywność.

Wyliczenia wnioskodawcy wykazały, że zmiana sposobu finansowania lenalidomidu z chemioterapii niestandardowej na wnioskowany program lekowy będzie związana z wydatkami NFZ w wysokości: [redacted] w kolejnych dwóch latach analizy.

W analizie scenariuszy skrajnych dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania lenalidomidu w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniosą od [redacted] w wariantcie minimalnym do [redacted] w wariantcie maksymalnym [redacted] w dwóch kolejnych latach.

Wyliczenia Agencji (w których uwzględniono wszystkie wnioskowane prezentacje leku Revlimid, większą liczbę pacjentów i wyższą wartość punktu za diagnostykę w programie lekowym niż w analizie wnioskodawcy) wykazały, że zmiana sposobu finansowania lenalidomidu z chemioterapii niestandardowej na wnioskowany program lekowy będzie związana w jednorocznym horyzoncie czasowym z wydatkami NFZ w wysokości: [redacted] i 4,23 mln zł bez RSS. Różnice w wynikach związane są z innym sposobem finansowania monitorowania leczenia pacjentów oraz inną liczbą pacjentów leczonych w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii niestandardowej.

Wiarygodność wyników analizy jest uzależniona od przyjętych założeń, które są ograniczeniem co do realności przełożenia scenariusza uwzględniającego pozytywną decyzję refundacyjną:

- Autorzy analizy wnioskodawcy założyli, że liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem będzie stała w kolejnych latach analizy, ze względu na specyfikę choroby (choroba ultraradka). Pominęto także „efekt starzenia się populacji, jako formy wzrostu liczebności chorych.” Głównym źródłem danych były opinie ekspertów i dane sprzedażowe które mogą nie odzwierciedlać stanu faktycznego zapotrzebowania. Dane z NFZ wskazują że w 2014 roku 66 pacjentów z rozpoznaniem D46 przyjmowało lenalidomid. Wydatki NFZ związane z udzielaniem ww. świadczenia są wyższe niż te oszacowane w analizie wnioskodawcy (8,61 mln zł vs 8,14 mln zł).
- Według danych otrzymanych od NFZ na leczenie lenalidomidem w rozpoznaniu D46. w ramach chemioterapii niestandardowej wydano 93 zgód o wartości 3,99 mln zł dla 42 pacjentów w 2013 r. oraz 185 zgód o wartości 8,61 mln zł dla 66 pacjentów. Zakładając, że trend,

obserwowany w poprzednich latach, utrzyma się w 2015 r., czyli zostanie wydanych 277 zgód dla 90 pacjentów, ich wartość nie powinna przekroczyć 13,00 mln zł.

- W Polsce nie ma ostatecznych danych określających liczbę chorych która mogłaby być objęta leczeniem lenalidomidem.
- Przyjęto w analizie dawki sprzedażowe z 2013 r. do oszacowania udziału dawek na rynku, przy czym zwraca się uwagę, że dane sprzedażowe będą najlepiej odzwierciedlać rzeczywiste zużycie leku na Polskim rynku. Na podstawie tych doniesień zaobserwowano trend wskazujący udział dawki 10 mg na rynku. Należy pamiętać, że powyższe oszacowania są obciążone dużą granicą błędów.
- Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich wyliczeniach dawki 2,5mg, która na podstawie programu lekowego, a także charakterystyki produktu leczniczego będzie stosowana u pewnej grupy pacjentów.
- Przyjęto 4 cykle leczenia jako standard dla wszystkich przyjmujących leczenie. Należy pamiętać, że przerwanie leczenia może mieć miejsce wcześniej. Wpływa to na zawyżenie uzyskanych oszacowań. Średnia liczba cykli została zaczerpnięta z badania MDS-004, należy zwrócić uwagę, że populacja pacjentów objętych powyższym badaniem nie odzwierciedla w całości populacji docelowej.
- W analizie nie rozpatrywano zmian w analizowanym rynku leków, gdyż założono że pacjenci dotychczas leczeni w ramach chemioterapii niestandardowej przejdą do leczenia w ramach programu lekowego.
- W przedłożonych analizach dotyczących kliniki i ekonomii wnioskodawca jako komparator dla leczenia lenalidomidem przyjął BSC, jednak w analizie wpływu na budżet BSC potraktowano jako koszt nieróżnicujący w porównywanych scenariuszach.
- Do wyceny ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym przyjęto średnią wartość ryczałtu w aktualnie finansowanych programach lekowych. Właściwym podejściem wydaje się zastosowanie wartości stosowanych w diagnostyce w programach lekowych dotyczących leczenia nowotworów krwi które wydają się bardziej odpowiadać rozpatrywanej sytuacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach kryteriów wyłączenia proponuje się dodanie zapisu wskazującego, że wystąpienie w trakcie realizacji programu dowolnego kryterium zawartego w punkcie 3.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin®; grupa limitowa 1082.0) – leku stosowanego w programie lekowym, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne). Wprowadzenie tańszych odpowiedników leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej w budżecie płatnika uwolnione zostaną środki w wysokości około ok 58,37 mln PLN w horyzoncie analizy, które pokryją dodatkowe wydatki płatnika w wysokości wykazanej przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w wyniku objęcia refundacją leku Revlimid we wnioskowanych wskazaniach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 dokumentów zaleceń klinicznych odnoszących się do stosowania lenalidomidu wśród pacjentów z MDS z del(5q) z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, Instytut Hematologii i Transfuzjologii 2010, European Society For Medical Oncology 2014, European LeukemiaNet, European LeukemiaNetMalcovati 2014, Nordic MDS Group 2014, Società Italiana di Ematologia Sperimentale Italian - Society of Haematology, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo 2010, The National Comprehensive Cancer Network 2015, British Committee for Standards in Haematology 2014.

Wszystkie zalecały stosowanie lenalidomidu u pacjentów z MDS z del(5q) z grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka z objawową anemią. Dodatkowo w trzech rekomendacjach wskazano że leczenie lenalidomidem w omawianym wskazaniu powinno mieć miejsce po niepowodzeniu lub nieskuteczności wcześniejszego leczenia (European Society For Medical Oncology 2014, Nordic MDS Group 2014, British Committee for Standards in Haematology 2014).

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych : Haute Autorité de Santé (HAS 2014), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2014), Scottish Medical Consortium (SMC 2014), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2013, 2011, 2011), Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (Committee to Evaluate Drugs 2009).

Wśród odnalezionych rekomendacji cztery z nich (HAS, NICE, SMC, PBAC) zalecają refundację lenalidomidu w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, w tym jedna z nich (NICE) pod warunkiem zastosowania zaproponowanego przez firmę instrumentu podziału ryzyka. Ostatnia rekomendacja Ontario zalecała, aby niniejszy produkt leczniczy nie był refundowany, jeśli cena nie zostanie obniżona, jednakże ostateczną decyzją lenalidomid został refundowany w ramach Exceptional Access Programme.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-630/MG/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 7 kaps., EAN 5909991185633, Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 2,5 mg, 21 kaps., EAN 5909991185626, Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 kaps., EAN 5909990086696, Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 kaps., EAN 5909990086702 we wskazaniu: leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, 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. z 2015 r., poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34-37 w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o

niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe”

Piśmiennictwo

1. Stanowiska Rady Przejrzystości 34-37 w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-3/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46)” Analiza weryfikacyjna.