



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 57/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo
zmiany poziomu lub sposobu finansowania,
lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie
nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego przy
wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®)
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego
Funduszu Zdrowia”**

Rada Konsultacyjna nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”.

Uzasadnienie stanowiska

Zdaniem Rady finansowanie bortezomibu w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego jest zasadne, gdyż jest to lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego. Jednakże Rada pragnie zauważyć, że koszty leczenia bortezomibem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej i zaleca ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego. Jednocześnie, Rada uznała, że treść programu wymaga korekty przy współpracy z odpowiednim Konsultantem Krajowym oraz ekspertami Polskiej Grupy Szpiczakowej w zakresie wskazań do stosowania bortezomibu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-92/GB/09) z dnia 21 października 2009r.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (myeloma multiplex, MM) jest klonalną proliferacją atypowych plazmocytoz produkujących monoklonalną immunoglobulinę. MM stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Do objawów choroby należą bóle kostne w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości, niedowład i porażenia kończyn, hiperkalcemia, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u około 30% w chwili rozpoznania szpiczaka), neuropatia obwodowa zwykle o charakterze ruchowo-czuciowym, objawy zespołu nadmiernej lepkości krwi (u 10%), a także powiększenie wątroby i rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona.



Zapadalność w Europie wynosi ok. 4,5/100 000/rok. Choroba występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na szóstą dekadę życia, ale może ona wystąpić w każdym okresie życia. Około 15% chorych jest w wieku <60 lat, a <2% jest przed 40 r.ż.¹

Obecny standard kliniczny

Farmakoterapia MM obejmuje chemioterapię wielolekową, kortykosteroidy – wysokie dawki metyloprednisolonu w monoterapii lub skojarzeniu z melfalanem, talidomid, lenalidomid lub bortezomib.²

Opis świadczenia

Bortezomib jest wybiórczym odwracalnym inhibitorem proteasomu. Bortezomib hamuje czynność 26S proteasomu – dużego kompleksu białkowego degradującego białka z przyłączoną do nich ubikwityną. Hamowanie 26S proteasomu zapobiega proteolizie ubikwityna-proteasom, co wpływa na kaskady przekazywania informacji w obrębie komórki nowotworowej, prowadząc w ostateczności do jej apoptozy.³

Bortezomib zarejestrowany jest, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym MM, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego oraz, w monoterapii, w leczeniu pacjentów z progresją MM, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują. Oceniany wniosek dotyczył stosowania bortezomibu w II – IV rzucie leczenia pacjentów z MM w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) NFZ.^{3,4}

Zalecana początkowa dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie (w dniach 1, 4, 8 i 11), a następnie 10 dniowy okres odpoczynku (od 12 do 21 dnia).³

Bortezomib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach TPZ „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” w rzutach II-IV leczenia MM.⁵

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała jedno badanie RCT III fazy porównujące bortezomib z deksametazonem oraz dwa badania II fazy bez grup kontrolnych. Nie przedstawiono danych dotyczących porównania bortezomibu z innymi komparatorami stosowanymi w leczeniu MM.⁴

W porównaniu do deksametazonu, w zmodyfikowanej analizie ITT, bortezomib wykazał wyższość w zakresie wpływu na przeżycie całkowite – HR 0,57 (95% CI: 0,40-0,81) oraz czas do progresji choroby – mediana 6,22 vs. 3,49 mies., HR 0,55 (95% CI: 0,44-0,69).⁴

W przedłużonej obserwacji, przewaga bortezomibu utrzymywała się – mediana przeżycia 29,8 vs. 23,7 mies.⁴

Badanie jakości życia pacjentów, przeprowadzone za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, wykazało poprawę w zakresie 4 z 5 skal funkcjonalnych oraz subiektywnie odczuwanych objawów choroby.⁴

Wyniki analizy są zbieżne z danymi z literatury.⁶

Bezpieczeństwo stosowania

ChPL podaje, że do najważniejszych, bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bortezomibu należą: neuropatia (czuciowa, ruchowa oraz autonomiczna), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, trombopenia, niedokrwistość), zmiany skórne (wysypka, półpasiec), objawy ze strony układu pokarmowego oraz ogólne (osłabienie, gorączka).³

Terapia bortezomibem prowadzi do istotnego spadku komórek odpornościowych CD4⁺, związanego z większą zapadalnością na infekcje w tym na wirus półpaśca. Ponadto stosowanie bortezomibu wiąże się z opisami przypadków wystąpieniem ciężkich powikłań płucnych.^{7,8}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna obejmowała analizę kosztów-użyteczności, opartą na jedynym badaniu RCT. Wykazano, że stosowanie bortezomibu zamiast deksametazonu wiąże się z ICER ok. 127tys złotych/LYG i ICUR ok. 180tys złotych/QALY. Wyniki analizy były wrażliwe głównie na zmianę horyzontu analizy, liczby podań preparatu oraz stosowanych strategii w kolejnych rzutach terapii.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że zaprzestanie finansowania TPZ „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” wiązałoby się z oszczędnościami rządu 19,4mln złotych w pierwszym i 21,3mln złotych w drugim roku od podjęcia takiej decyzji.⁴

NICE rekomenduje finansowanie bortezomibu ze środków publicznych pod warunkiem, że producent pokrywa pełne koszty leczenia bortezomibem pacjentów, u których po maksimum czterech cyklach leczenia zaobserwowano mniej niż częściową odpowiedź na leczenie.⁶

SMC i PBAC rekomendują finansowanie bortezomibu ze środków publicznych.^{9, 10}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. A. Szczeklik [w] red. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2006
2. Stanowisko eksperckie [redacted]
3. Charakterystyka produktu leczniczego Velcade
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 23/2010 Prezesa NFZ z dnia 29 kwietnia 2010 roku
6. NICE TAG 129 Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. 2007
7. Heider U. et al. Decrease in CD4+ T-Cell Counts in Patients With Multiple Myeloma Treated With Bortezomib. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 10, No. 2, 134-137, 2010
8. Dun X., Yuan Z. Severe pulmonary complications after bortezomib treatment in multiple myeloma. Hematological Oncology. Hematol Oncol 2010; 28: 49–52
9. Scottish Medicines Consortium, bortezomib, 3.5mg vial of powder for solution for intravenous injection (Velcade®) No. (302/06), 2nd resubmission, 2009
10. Public Summary Document Bortezomib, powder for injection, 3.5 mg, Velcade®, July 2007 PBAC Meeting