



Protokół nr 28/2012
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 29 października 2012 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad)
4. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad)
5. [REDACTED]
6. [REDACTED]
7. [REDACTED]
8. [REDACTED]
9. [REDACTED]

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. [REDACTED]

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

[REDACTED] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej w Biurze Obsługi Rady Konsultacyjnej – RK)

[REDACTED]

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej w RK)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Rekomendacji w Biurze Prezesa - BP)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED]



██████████ (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

██████████ (Dział Rekomendacji w BP)

██████████ (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

██████████

Lista obecności stanowi załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku:
 - 1) Remicade (infliksimum) we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) (program lekowy),
 - 2) Remicade (infliksimum) we wskazaniu: indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej albo jego usunięcia „Podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej albo jego usunięcia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Glivec (imatynib) we wskazaniu: leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego.
8. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:25 otworzył ██████████.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez ██████████.

Ad.3. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad.4. ██████████ przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-18/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksimum) w ramach programu lekowego Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Następnie ██████████ przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-19/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksimum) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

Projekty stanowisk przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady ██████████.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) dot. oceny leku Remicade w ramach programu lekowego Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, w wyniku głosowania: 8 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu,
- 2) dot. oceny leku Remicade w ramach programu lekowego: Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w wyniku głosowania: 8 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu.

W tym miejscu decyzją prowadzącego posiedzenie, zmieniony został porządek obrad, z uwagi na możliwość przeprowadzenia telekonferencji, z ekspertem w zakresie tematu objętego pkt. 6 porządku obrad.

Ad.6. Prace nad punktem dot. przygotowania stanowiska w sprawie zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej albo jego usunięcia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej rozpoczęto od przeprowadzenia telekonferencji z ekspertem - [REDAKTOWANE].

Następnie powrócono do omawiania kolejnego punktu porządku obrad.

Ad.5. [REDAKTOWANE] przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-431-22/2011 „Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosach przeciw przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 4 do protokołu.

W tym miejscu decyzją prowadzącego posiedzenie, zmieniony został porządek obrad, z uwagi na możliwość przeprowadzenia telekonferencji, z ekspertem w zakresie tematu objętego pkt. 7 porządku obrad.

Ad.7. Prace nad punktem dot. przygotowania stanowiska w sprawie oceny leku Glivec (imatynib) we wskazaniu: leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego rozpoczęto od przeprowadzenia telekonferencji z ekspertem - [REDAKTOWANE].

Następnie powrócono do omawiania kolejnego punktu porządku obrad.

cd.Ad.6. Kontynuując prace nad tym punktem porządku obrad, [REDAKTOWANE] przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-431-18/2011 „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosach przeciw przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 5 do protokołu.

cd.Ad.7. Kontynuując prace nad tym punktem porządku obrad, [REDAKTOR] przedstawiła najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-20/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków:

- 1) Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057;
- 2) Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071;
- 3) Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990010349;

w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOR].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Glivec, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057 - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 6 do protokołu,
- 2) Glivec, tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071 - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 7 do protokołu,
- 3) Glivec, tabletki powlekane, 400 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990010349 - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 8 do protokołu.

[REDAKTOR] zarządził w tym miejscu posiedzenia dokonanie reasumpcji głosowań dot. tematów przedstawionych i omówionych w pkt. 4 i 5 porządku obrad.

Rada postanowiła przyjąć uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) w sprawie oceny leku Remicade w ramach programu lekowego: Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego - w wyniku głosowania: 8 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 9 do protokołu,
- 2) w sprawie zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej albo jego usunięcia „Podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej – w wyniku głosowania 9 głosów za przy 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 10 do protokołu.

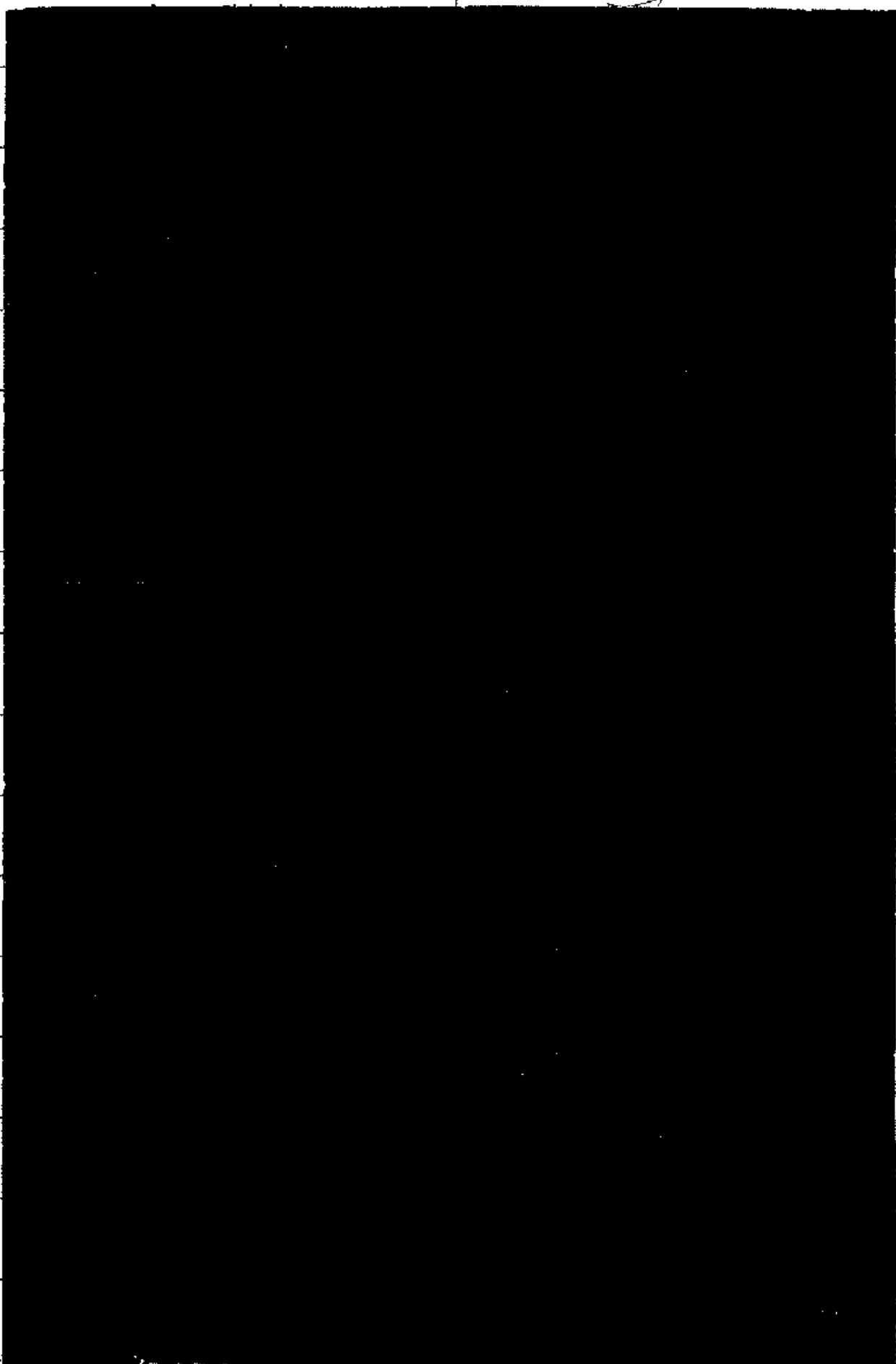
Decyzją prowadzącego posiedzenie, w tym miejscu dokonano losowania składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 12 listopada br.

Ad.8. Prowadzący posiedzenie [REDAKTOR] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:30.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....
[REDAKTOR]

LISTA OBECNOŚCI
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 28/2012
dnia 29 października 2012 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Podpis
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		

18.	
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania leku *Remicade (infliksymab)*
w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-
Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego *Remicade (infliksymab)* w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, wydawanego [REDACTED] w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków [REDACTED].

Uzasadnienie

Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie *infliksymabu* umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia *infliksymabem* jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie *infliksymabu* związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego *Remicade (infliksymab)* 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego *Remicade (infliksymab)* ujętym we wniosku, jest choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych.

Do wniosku dołączono projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Projekt programu w stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC; dzieci od 6 r.ż., z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Programy nie różnią się w odniesieniu do celu, klinicznych kryteriów włączenia i wykluczenia, dawkowania i sposobu podawania, zasad monitorowania leczenia oraz kryteriów zakończenia udziału w programie. Wnioskodawca nie zaproponował utworzenia nowej grupy limitowej. Obecnie *infliksymab* należy do grupy limitowej 1050.3, blokery TNF.



Problem zdrowotny

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o charakterystycznym obrazie klinicznym. Wśród nich najbardziej istotne pod względem klinicznym i prognostycznym są: choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

Objawy ChLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym:

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołanym ropniem zakątniczym. U większości chorych dominują bóle brzucha i biegunka;
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego;
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe;
- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

Częstość występowania ChLC jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysokorozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalność i chorobowość wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku w 90 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie ponad 5,5 tysiąca pacjentów z ChLC.

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat, inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus),
- leczenie biologiczne – infliksymab, adalimumab,
- leki przeciwdrobnoustrojowe – metronidazol i ciprofloksacyna,
- leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe (metamizol lub opoidy), leczenie przeciwbiegunkowe (difenoksyilat lub loperamid).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., podawany dożylnie (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α , tumour necrosis factor), kod ATC L04AB02), zawiera substancję czynną infliksymab, będący chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego TNF α , ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Według ChPL, produkt leczniczy Ramicade jest wskazany w:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)[...].
- Chorobie Crohna u dorosłych w leczeniu
 - umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
 - czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
- Chorobie Crohna u dzieci w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Produkt leczniczy Remicade badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, też u dzieci i młodzieży [...].
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [...].
- Łuszczycowym zapaleniu stawów [...].
- Łuszczycy [...].

Oceniane wskazanie dotyczy choroby Crohna u dzieci i dorosłych.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią lekową dla infliksymabu, najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne – Humira (adalimumab), grupa limitowa 1050.1, „blokery TNF – adalimumab”.

Zarówno infliksymab, jak i adalimumab znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leki dostępne w ramach programu lekowego, i wydawane są bezpłatnie w ramach programu: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Wskazanie refundacyjne dla obu leków obejmuje leczenie ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia oraz u osób dorosłych.

Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu przeprowadzono na podstawie wyników raportu HTA – Dretzke 2011, przygotowanego na potrzeby NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił dwa badania z randomizacją i grupą kontrolną – Ruemmele 2009 i Rutgeerts 2012 (EXTEND; porównanie adalimumabu z placebo).

Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu, były wielośrodowymi próbami klinicznymi z randomizacją i grupami kontrolnymi. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, a ich jakość wewnętrzną wg Jadad oceniono wysoko, średnio na 4,7 pkt. (przy maksymalnej ocenie równej 5 pkt.). Wyjątkiem są badania w populacji dzieci, w których nie stosowano podwójnego zaślepienia, co tym samym obniżyło ich wiarygodność wewnętrzną.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy ilościowej dowodów (z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności między badaniami uznano, że przeprowadzenie metaanalizy obarczone jest zbyt wysokim ryzykiem błędu).

Analizę skuteczności na podstawie wyników RCT włączonych do raportu NICE (Dretzke 2011) oraz RCT Ruemmele 2009 przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów bez przetok) prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg CDAI (wskaźnik aktywności choroby Crohna; punkty końcowe: CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) było istotnie statystycznie (i.s.) wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF (infliksymbab, adalimumab) niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo zarówno leczenie infliksymbabem, jak i adalimumabem wiązało się z i.s. poprawą jakości życia pacjentów.
- W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów bez przetok) remisję oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) i.s. częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymbabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo. Ponadto odnotowano i.s. poprawę jakości życia w populacji chorych leczonych anty-TNF w zakresie składowej fizycznej.
- W populacji pacjentów z przetokami prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok było i.s. wyższe w przypadku stosowania infliksymbabu w porównaniu z placebo. W trakcie leczenia infliksymbabem odnotowano również i.s. poprawę mierzoną w skali CDAI oraz PDAI (wskaźnik aktywności okołodbytniczej choroby Crohna). Ponadto zarejestrowano i.s. poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
- W przypadku populacji chorych ≤ 18 roku życia w żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymbab z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Crohna. Większość pacjentów w fazie podtrzymującej uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI (pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna). W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43% pacjentów, natomiast remisja u 14%.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

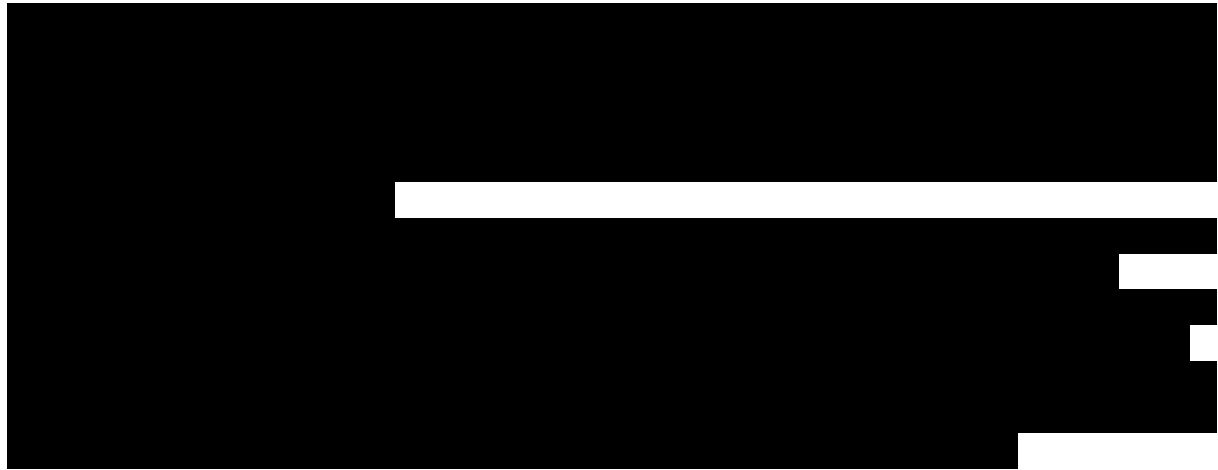
Na podstawie analizy bezpieczeństwa infliksymbabu i adalimumabu, w oparciu o wyniki RCT włączonych do raportu NICE (Dretzke 2011) oraz na podstawie RCT Ruemmele 2009, można stwierdzić, że częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymbabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo. Jedyne przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotocznego wystąpiły w grupach leczonych infliksymbabem i adalimumabem. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane z podaniem leku – w grupach leczonych infliksymbabem i adalimumabem. Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania obejmowały pogorszenie objawów choroby, infekcje oraz zaparcia. Do ciężkich przypadków infekcji zaliczano sepsę, zapalenie okrężnicy, ropień i zapalenie płuc. Reakcje związane z podaniem leku to: uczucie pieczenia, wysypka, ból, podrażnienie, świąd, ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, zawroty głowy, duszność, podrażnienie miejsca iniekcji oraz nudności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



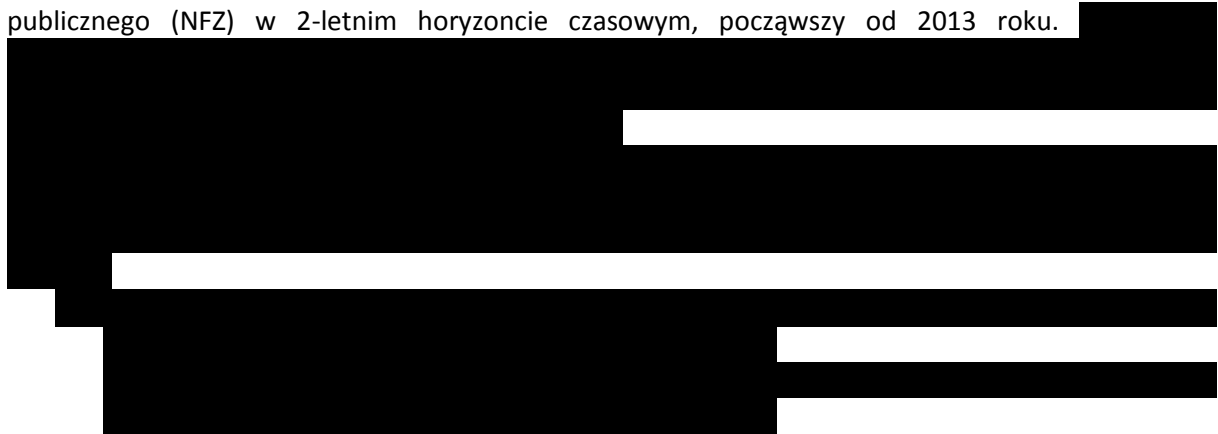
Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu oceny kosztów stosowania infliksymbabu (Remicade) w porównaniu z adalimumabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów powyżej 18 roku życia, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.



Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca oszacował wydatki związane z prowadzeniem programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna przy rozszerzeniu populacji o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, zgodnie z projektem programu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 2013 roku.



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie sześć pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatu Remicade (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna: Prescrire 2012, ACG 2009, CAG 2009, ECCO 2009, PTGE 2007, BSG 2004. W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC są przeciwciała anti-TNF. Infliksymab może być alternatywą dla azatiopryny – w skojarzeniu z nią lub w monoterapii jest od niej skuteczniejszy w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej ChLC.

Odnaleziono łącznie siedem pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu infliksymabu w leczeniu dzieci i dorosłych z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej: NICE 2012; NICE 2011; CADTH 2010; HAS 2009; SMC 2008; PBAC 2007_dorośli; PBAC 2007_dzieci. Natomiast w rekomendacji szkockiej SMC 2011 infliksymab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Natomiast w oparciu o wytyczne NICE infliksymab jest zalecany u dorosłych w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna.

Status i warunki finansowania poza Polską

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości uważa, że [Redacted] powinien być dostosowany do obecnie istniejących zasad rozliczeniowych w NFZ.

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

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-4351-18/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” Warszawa, październik 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, wydawanego [REDACTED], w ramach [REDACTED]. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków [REDACTED].

Uzasadnienie

W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksymbem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymbu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), dlatego należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Remicade (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarninaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba występuje na całym świecie, ale ze znacznie większą częstością u rasy białej, w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 r.ż. W Europie zapadalność na WZJG utrzymuje się na stałym poziomie ok. 10/100 tys. ludzi. Dokładne informacje na temat sytuacji epidemiologicznej w Polsce nie są znane.

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Leczenie farmakologiczne WZJG w zależności od ciężkości stanu klinicznego obejmuje:

- Rzut lekki i umiarkowany – jeżeli zmiany są ograniczone do dalszego odcinka jelita grubego, leczenie rzutu lekkiego można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Konieczne jest zapewnienie dowozu odpowiedniej ilości kalorii i białka. Należy wyeliminować z diety mleko.

Niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną.

- Rzut ciężki – zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) (60 mg/d metyloprednizolonu lub 400 mg/d hydrokortyzonu). U chorych nietolerujących GKS alternatywą jest zastosowanie cyklosporyny. Leczeniem drugiego rzutu jest cyklosporyna (2 mg/kg/d), infliksymab (5 mg/kg jednorazowo) lub takrolimus.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., podawany dożylnie (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α , tumour necrosis factor), kod ATC L04AB02), zawiera substancję czynną infliksymab, będący chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego (TNF α), ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Według ChPL, produkt leczniczy Ramicade jest wskazany w:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) [...].
- Chorobie Crohna u dorosłych, też u dzieci [...].
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dzieci i młodzieży w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [...].
- Łuszczycowym zapaleniu stawów [...].
- Łuszczycy [...].

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi i opiniami ekspertów w przypadku ostrego, ciężkiego WZJG w ramach leczenia drugiej linii (WZJG oporna na glikokortykosteroidy dożylne) komparatorami dla infliksymabu są cyklosporyna lub zabieg kolektomii.

Cyklosporyna znajduje się na wykazie leków refundowanych i jest refundowana w ramach wskazania off-label: Choroby autoimmunizacyjne. Kolektomia jest rozliczana w ramach procedury JGP F51: Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie

Do analizy, której celem była ocena skuteczności infliksymabu vs placebo, włączono 2 badania (Sands 2001, Jarnerot 2005) z randomizacją. Należy mieć na uwadze, iż we włączonych badaniach zastosowano pojedyncze podanie infliksymabu, co nie jest zgodne ze schematem wynikającym z ChPL i zaproponowanego projektu programu – może to mieć wpływ zarówno na wyniki oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni; 11 włączonych; podane dawki: 5 mg/kg (wnioskowane dawkowanie), 10 mg/kg, 20 mg/kg) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni; 45 włączonych, dawka 5 mg/kg) zabieg kolektomii wykonano u 7 na 24 pacjentów w grupie infliksymabu i 14 na 21 w grupie placebo – ryzyko względne wyniosło 0,44 (95%CI: 0,22; 0,87). W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji 3 lata) zabieg

kolektomii został przeprowadzony u 12/24 pacjentów w grupie infliksymabu i 16/21 w grupie placebo ($p=0,012$).

W badaniu Sands 2001 kryteriów odpowiedzi na leczenie nie spełniło 4/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005, u 21 spośród 24 pacjentów, którzy nie przeżyli zabiegu kolektomii we wcześniejszej fazie badania, całkowita remisja kliniczna i endoskopowa (drugorzędowy punkt końcowy) wystąpiła u 6/15 pacjentów w grupie infliksymabu i 2/6 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson nie obserwowano różnic pomiędzy grupami infliksymabu i placebo w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i SHS.

Porównanie pośrednie

Jedynym punktem końcowym raportowanym we wszystkich badaniach w analizie klinicznej (Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994, D'Haens 2001) był odsetek przeprowadzonych kolektomii, ██████████. Dla okresu obserwacji 0-3 miesiące prawdopodobieństwo kolektomii przy uwzględnieniu wszystkich możliwych badań wynosi odpowiednio: dla infliksymabu 0,23 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,58 (95%CI: 0,22; 0,88), dla placebo/metyloprednizolon 0,67 (95%CI: 0,46; 0,85), zaś w przypadku wyłączenia badania D'Haens 2001 (nie spełniającego pierwotnych kryteriów selekcji: nie jest jasne, czy pacjenci włączeni do badania przyjmowali wcześniej z niepowodzeniem glikokortykosteroidy dożylnie) prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,24 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,48 (95%CI: 0,09; 0,89), dla placebo 0,67 (0,46; 0,85). W przypadku metaanalizy sieciowej dla okresu 3-12 miesięcy prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,27 (95%CI: 0,00; 0,92), dla cyklosporyny 0,18 (95%CI: 0,00; 0,70), dla placebo/metyloprednizolon 0,14 (95%CI: 0,00; 0,47).

Informacje dodatkowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo dwa abstrakty – Overland 2011 (dot. badania Florholmen 2011) i Laharie 2011 (dotyczy badania CYSIF). Badanie Florholmen 2011 zostało opublikowane po dacie wyszukiwania, ale włączono je do analizy klinicznej. Badanie CYSIF pozostaje nieopublikowane, dostępne są jedynie wyniki z abstraktu Laharie 2011. Dla porównania infliksymabu z cyklosporyną (Laharie 2011) częstość niepowodzenia leczenia wyniosła 60% w grupie cyklosporyny i 54% w grupie infliksymabu ($p=0,49$). Odpowiedź na leczenie w dniu 7 obserwowano u 84% pacjentów w grupie cyklosporyny i 86% pacjentów w grupie infliksymabu ($p=0,76$). Do dnia 98. zabieg kolektomii został przeprowadzony u 10 (18%) pacjentów w grupie cyklosporyny i 13 (21%) pacjentów w grupie infliksymabu. Podczas badania nie odnotowano żadnego zgonu, a poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 9 pacjentów (10 zdarzeń) w grupie cyklosporyny i 16 pacjentów (16 zdarzeń) w grupie infliksymabu.

Dla porównania infliksymabu z prednizolonem (Florholmen 2011) odpowiedź na leczenie lub poprawa po 7 dniach wystąpiły u 13/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu, natomiast kolektomia została przeprowadzona u 0/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu. Kolektomia późna (w trakcie fazy przedłużonej obserwacji) została wykonana u 6/13 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy infliksymabu, 0/7 pacjentów którzy zmienili leczenie na infliksymab po 7 dniu i u 1/3 pacjentów w grupie prednizolonu, którzy nie zmienili leczenia na infliksymab.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 12 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu wystąpiły u 2/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 2/3 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 0/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 1/3 pacjentów w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane po infuzji wystąpiły u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz u 0/3 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji od 3 miesięcy do 3 lat) liczba pacjentów hospitalizowanych wyniosła 2/24 w grupie infliksymabu i 6/21 w grupie placebo.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych związanych z podaniem infliksymabu występujących często i bardzo często należy wyróżnić: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem Herpes typu B), zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, bóle brzucha, nudności, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z infuzją, ból, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

Dodatkowo FDA informuje o:

- przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowośledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma, HSTCL) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkapotpuryną,
- przypadkach pneumocystozy (ang. pneumocystis pneumonia, PCP) leczonych antagonistami TNF- α ,
- przypadkach ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych u dorosłych leczonych infliksymabem,
- ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych infliksymabem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność stosowania infliksymabu ze stosowaniem [redacted]

[redacted]. Analizę przeprowadzono dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego.

Wg przedstawionego modelu terapia infliksymabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami w porównaniu do [redacted]



Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant z RSS			
Różnica kosztów [zł]	11 454,84	13 440,72	14 399,77
ICUR [zł/QALYG]	54 388,48	116 174,33	153 463,82
Perspektywa płatnika publicznego – wariant bez RSS			
Różnica kosztów [zł]	13 405,48	15 391,36	16 350,41
ICUR [zł/QALYG]	63 650,28	133 034,60	174 252,53

W zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka i sposobu liczenia, progowe ceny zbytu netto przedstawiają się następująco:

Komparator	uwzgl. ICUR		uwzgl. CUR		uwzgl. art. 13	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca proponuje rozwiązanie

Niemniej jednak AOTM zwraca uwagę, iż w przedstawionych obliczeniach nie uwzględniono

W przypadku uwzględnienia

prognozowane oszczędności pokryją inkrementalne wydatki tylko w przypadku, natomiast w przypadku i dla całego okresu oszczędności nie będą wystarczające, aby pokryć przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Remicade (infliksymb) we wnioskowanym wskazaniu w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki związane z wprowadzeniem finansowania infliksymbu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu terapeutycznego (lekowego). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy zakładającej

Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)(ICD-10 K 51)” spowoduje wzrost nakładów finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia o:

- w wariantcie bez RSS w roku
- w wariantcie z RSS w roku

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Najnowsze rekomendacje kliniczne światowe (Prescrire 2012, CAG 2011, ACG 2010) i polskie (PTGE 2007) dotyczące WZJG pozytywnie oceniają stosowanie infliksymbu u określonych grup pacjentów (druga linia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG).

Rekomendacja refundacyjna NICE zaleca finansowanie infliksymbu u pacjentów z zaostrzeniami ciężkiej, aktywnej postaci WZJG, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub jej stosowanie jest klinicznie niewłaściwe.

Status i warunki finansowania poza Polską

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Remicade (infliksymb) jest finansowany w UE i EFTA (na), dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany odpłatnością. W stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (). We wspomnianych krajach lek jest finansowany najczęściej ze odpłatnością. odpłatność wynosi, natomiast refundację ograniczono. Dodatkowo na Węgrzech i w Słowacji refundację ograniczono

stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości uważa, że [REDACTED] powinien być dostosowany do obecnie istniejących zasad rozliczeniowych w NFZ.

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

.....
[REDACTED]
[REDACTED]

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-4351-19/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” Warszawa, październik, 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Uzasadnienie

Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator /sunitynib/ wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu. W przypadku realizacji [redacted], stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-użyteczne i kosztowo-efektywne w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej obecnie, uwzględniającej stosowanie sunitynibu.

Jako dodatkową uwagę Rady – [redacted]

Przedmiot zlecenia

Przedmiot zlecenia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania w odniesieniu do świadczenia



„podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNET) to rzadka choroba (4% wszystkich guzów neuroendokrynnych), w której zapadalność kształtuje się na poziomie od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Klinicznie pNET dzielą się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów). Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane (o niskim/średnim stopniu złośliwości), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. pNET leczy się chirurgicznie: radykalnie albo paliatywnie, albo zachowawczo: farmakoterapią objawową, terapią celowaną (analogi somatostatyny), chemioterapią wielolekową oraz terapią radioizotopową.

Opis ocenianego świadczenia

Ewerolimus (Afinitor) jest inhibitorem mTOR (kluczowej kinazy serynowo-treoninowej, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych). Aktualnie lek jest dostępny w ramach terapeutycznego programu: „Leczenie raka nerki”. W przedmiotowym wskazaniu jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Alternatywne świadczenia

Autorzy analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny uznali, że komparatorami dla ewerolimusu (EVE) są: sunitynib (SUN) oraz placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby).

Ze względu na odmienny sposób podania oraz inną formę leku niż doustne tabletki/kapsułki za komparatory dla EVE nie uznano: oktreotydu (Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji); oktreotydu (Sandostatin LAR) i lanreotydu (Somatuline PR) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotydu (Somatuline Autogel; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie EVE+BSC vs PLC+BSC (BSC – najlepsze leczenie objawowe, ang. best supportive care)

Do analizy włączono 1 badanie RCT RADIANT-3 porównujące zastosowanie EVE w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść EVE+BSC odnośnie do:

- wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie EVE+BSC oraz 5,4 miesiąca w grupie PLC+BSC,
- wystąpienia stabilizacji choroby i zmniejszenia ryzyka progresji choroby.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego (pacjenci z grupy placebo, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby, mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania EVE),
- wystąpienia całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpośrednie EVE+BSC vs PLC+BSC


W badaniu RADIANT-3 (publikacja Yao 2011) u pacjentów otrzymujących EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC statystycznie istotnie częściej występowały następujące działania niepożądane: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, nudności, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, anemia, krwawienia z nosa, zmniejszenie masy ciała, zapalenie płuc, trombocytopenia, hiperglikemia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry. W stosunku do pozostałych działań niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

W grupie otrzymującej EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC istotnie częściej konieczna była zmiana schematu leczenia oraz przerwanie leczenia. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem liczby zgonów z powodu działań niepożądanych lub zastosowanego leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania EVE w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w odniesieniu do placebo (braku leczenia przyczynowego) i stosowania SUN w warunkach polskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych (2 europejskie i 1 amerykańską z 2012 r., francuską i brytyjską z 2011 r. oraz nordycką z 2010 r.), które zalecają stosowanie EVE u pacjentów z pNET, a także 4 pozytywne rekomendacje (francuska, szkocka, walijska i angielska) z 2012 r. dotyczące finansowania EVE w przedmiotowym wskazaniu oraz 1 pozytywną warunkową (kanadyjska) (konieczna poprawa efektywności kosztowej).

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

.....



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, raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-22/2011, Ewerolimus (Afinitor) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, październik 2012.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia: „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie postulujemy, by bendamustyna znalazła się w katalogu leków cytostatycznych finansowanych w całości ze środków publicznych. Do czasu wprowadzenia zmiany lek ten powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.

Uzasadnienie

Rada uważa, że bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytozowego i jest dobrze tolerowana. Rada nie kwestionuje kosztu leku.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Za zgodą Ministerstwa Zdrowia, ograniczono się do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych; przeglądu rekomendacji klinicznych i finansowych, stanowisk eksperckich oraz danych dotyczących wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2011.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytozowy, ang. Multiple Myeloma, łac. Myeloma multiplex, MM) jest chorobą nowotworową układu immunologicznego – monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, które są ostatnim etapem dojrzewania i różnicowania się limfocytów B.

Średni wiek zapadalności na szpiczaka według różnych opracowań waha się od 65 do 70 lat. W ostatnim czasie obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. r.ż. Zapadalność na szpiczaka mnogiego różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich.

W roku 2009 w Polsce zarejestrowano 1 232 nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego [KRN], jednak liczba ta może być niedoszacowana.

Od 1975 roku w ocenie klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Durie-Salmona (Durie i Salmon 1975):

Stadium I (mała masa komórek szpiczakowych $< 0,6 \times 10^{12}$ komórek/m²)



Wszystkie następujące:

- stężenie hemoglobiny > 10,5 g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy prawidłowe lub $\leq 2,75$ mmol/l,
- wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg/24 h (< 4 mmol/l),
- na zdjęciu radiologicznym prawidłowa budowa kości (skala 0) lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne,
- stężenie białka M: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l,
- wydalanie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu < 4,0 g/24 h.

Stadium II (pośrednia masa komórek szpiczakowych $0,6-1,2 \times 10^{12}$ komórek/m²)

Objawy nieodpowiadające stadium I ani III.

Stadium III (duża masa komórek szpiczakowych $> 1,2 \times 10^{12}$ komórek/m²)

Jedno lub więcej z następujących:

- plazmocyty w szpiku > 40%,
- stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l,
- wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24 h (> 3,75 mmol/l),
- rozległe zmiany osteolityczne (skala 3),
- stężenie białka M: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l,
- łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h.

Opis ocenianego świadczenia

Produkt leczniczy Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml, 5 fiol. 25 mg, EAN: 5909990802227, 5 fiol. 100 mg, EAN: 5909990802210, podawany we wlewie dożylnym (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki modulujące, kod ATC: L01AA09), zawiera substancję czynną chlorowodurek bendamustyny, zsyntezowany cytostatyk, który łączy strukturalne i funkcjonalne cechy leków alkilujących i analogów purynowych. Mechanizm działania bendamustyny wynika z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Produkt Levact (bendamustyna) został zarejestrowany w procedurze niecentralnej w dniu 03.09.2010 w trzech wskazaniach:

Wskazanie odpowiadające wnioskowanemu

- Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

oraz

- Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

W dniu 07.07.2010 r. Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu. Podstawą do jej przeprowadzenia było niezatwierdzenie wskazania do stosowania w chłoniaku nieziarniczym przez jedno państwo członkowskie, Wielką Brytanię, oraz niezatwierdzenie wskazania do stosowania w szpiczaku mnogim przez dwa państwa członkowskie, Belgię i Francję, z powodu braku wystarczających danych dotyczących skuteczności leku w tych wskazaniach. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Niemczech i w następujących państwach członkowskich: w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech.

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi) we wszystkich rodzajach świadczeń w 2011 r. wynosiła 5 986. W III kwartale 2011 r. liczba pacjentów przyjmujących bendamustynę w chemioterapii niestandardowej wyniosła: 2 pacjentów dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) oraz 11 pacjentów dla rozpoznania C90.0 (szpiczak mnogi).

Według analizy podmiotu odpowiedzialnego populacja docelowa dla preparatu Levact (pacjenci ze szpiczakiem mnogim powyżej 65 roku życia, nieleczeni uprzednio chemioterapią (I linia leczenia), będący w II lub III stadium choroby wg klasyfikacji Durie-Salmona, nie kwalifikujący się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, u których z powodu polineuropatii nie jest możliwe stosowanie schematów leczenia z bortezomibem i talidomidem) wynosi [REDACTED]

Alternatywne świadczenia

W populacji docelowej dla bendamustyny w przypadku wystąpienia polineuropatii, opcję terapeutyczną stanowi schemat MP (melfalan w skojarzeniu z prednizonem).

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono jedno badanie RCT III fazy dotyczące stosowania bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim – Poenisch 2006.

W badaniu Poenisch 2006, obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38 r.ż. do 80 r.ż., u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP) zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (TTF): 14 m-cy vs 10 m-cy, $p < 0,02$ oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR): 32% vs 13%, $p = 0,007$.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w całkowitym przeżyciu pacjentów (OS): 32 mies. vs 33 mies. Brak informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim (29% vs 19%) osiągnęła istotność statystyczną.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z częściową odpowiedzią, stabilizacją choroby, progresją choroby.

W przypadku punktu końcowego „jakość życia”, odnotowano statystycznie istotną przewagę schematu BP w globalnej ocenie zdrowia i stanu emocjonalnego w 4. i 6. mies. ($p < 0,05$).

Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania Poenisch 2006 dla pacjentów > 65 r.ż. wykazały u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP), statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (TTF): 13 mies. vs 9 mies., $p = 0,011$ oraz czas przeżycia wolnego od progresji (PFS): 18 mies. vs 11 mies., $p = 0,017$.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Poenisch 2006) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania: anemii, leukocytopenii, trombocytopenii, gorączki, infekcji.

Według ChPL, najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to: objawy hematologiczne, toksyczność dermatologiczna, objawy ogólnoustrojowe, objawy ze strony przewodu pokarmowego. Następujące działania niepożądane notowane były bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, trombocytopenia), zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zapalenie błon śluzowych, osłabienie i gorączka) oraz niepoprawne wyniki badań diagnostycznych (niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Odnaleziono publikację CAMHDA 2011, której przedmiotem była analiza efektywności kosztów, terapii bendamustyna-prednizon (BP) vs. melfalan-prednizon (MP). Miarą efektu był czas do niepowodzenia leczenia (TTF). Ocenianą populacją byli pacjenci > 65 r.ż. niekwalifikujący się do autotransplantacji szpiku, u których stwierdzono neuropatię. Analizę przeprowadzono

z perspektywy płatnika publicznego. Całkowity koszt zyskania jednego QALY oszacowano na poziomie 191 283 – 207 089 €.

Wyniki powyższej analizy są trudne do przełożenia na warunki polskie. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków, przy czym są one odmienne od polskich cen substancji: średnia cena 1 mg bendamustyny przyjęta w obliczeniach to 2,8 euro (ok. 11,5 PLN), natomiast średnia cena za 1 mg wg danych podmiotu odpowiedzialnego w warunkach polskich wynosi 15,22 PLN; średnia cena melfalanu przyjęta w obliczeniach to 0,036 euro (ok. 0,15 PLN), natomiast cena za 1 mg melfalanu w Polsce wynosi (zgodnie z obwieszczeniem MZ z 28 sierpnia 2012r.) 6,66 PLN (wg kursu 1 euro=4,1 PLN).

Według pisma przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego z dnia 27.07.2012 r. cena hurtowa przy 7% marży liczona w oparciu o minimalną cenę zbytu producenta w 2011 i 2012 roku wynosi: dla preparatu Levact 5 fiolek po 25 mg: [REDAKTOWANO], dla preparatu Levact 5 fiolek po 100 mg: [REDAKTOWANO], co daje cenę hurtową za 1 mg: [REDAKTOWANO].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie przedstawiono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W polskich zaleceniach PUO 2009 (Polska Unia Onkologii) oraz europejskich ESMO 2010 (Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej) nie odniesiono się do bendamustyny. Według zaleceń polskiej PGSz 2012 (Polska Grupa Szpiczakowa) bendamustynę stosuje się w monoterapii lub w terapiach skojarzonych w postaciach nawracających szpiczaka mnogiego. Zalecenia polskiej FCLSz 2010 (Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka) dotyczą II linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HDT PBSCT, ang. *high dose therapy peripheral blood stem cell transplantation*).

Spośród pozostałych 4 rekomendacji klinicznych pozytywne są: międzynarodowa Cheson 2010, amerykańska NCCN 2012 (pacjenci po HDT PBSCT) oraz brytyjska UKMF/BCSH 2010/2011 (British Committee for Standards in Haematology/UK Myeloma Forum). Negatywna rekomendacja Presrire 2011 dotyczy I linii leczenia i zwraca uwagę na brak przewagi bendamustyny nad melfalanem oraz liczne, w tym zagrażające życiu, działania niepożądane, zalecając jednocześnie u pacjentów niekwalifikujących się do HDT PBSCT schemat melfalan+prednizon, również w skojarzeniu z talidomidem.

Na 3 odnalezione rekomendacje refundacyjne, 2 są negatywne: SMC 2011 i AWMSG 2010, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny dokumentów w celu oceny produktu, a w rezultacie nie zaleca się stosowania bendamustyny w NHS w Szkocji i Walii. Francuska rekomendacja HAS 2012 jest pozytywna, lecz zwrócono w niej uwagę na niewystarczające dane w zakresie wpływu preparatu Levact na jakość życia pacjentów poddanych leczeniu.

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

.....
[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii

Medycznej ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-18/2011, "Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów za szpiczakiem mnogim", Warszawa, październik 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 99/2012 z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Glivec (imatynib) (EAN 5909990001057)
w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska
przewodu pokarmowego (GIST).

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.

Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/ PDGFRA.

Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany.

W kryteriach wyłączenia z programu, w punkcie:

zapis mówiący, że

należy usunąć

Uzasadnienie

Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu



pokarmowego (GIST). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Glivec (imatynib), tabl. powl., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Glivec (imatynib); tabletki powlekane; 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057.

Wnioskowaną grupą limitową jest grupa 1064.0, Imatynib.

Problem zdrowotny

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozrusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit).

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (29%).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale właściwie wszystkie GIST wiążą się z ryzykiem nawrotu i u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródtrzewnowych. Imatynib zarejestrowano w leczeniu uzupełniającym.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Glivec (imatynib); tabletki powlekane; 100 mg, 60 tabl. podawane doustnie (grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, kod ATC: L 01 XE 01), zawiera substancję czynną imatynib, będący małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Wnioskowane wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia adiuwantowego dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem ($\geq 50\%$) nawrotu po radykalnym zabiegu usunięcia Kit(CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego.

Ponadto, produkt leczniczy Glivec wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit(CD 117)-dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu,
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego,
- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii,

- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1
- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit(CD 117)-dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego,
- dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne. Pacjenci podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania imatynibu w terapii adiuwantowej po resekcji nowotworu GIST u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Ocenę skuteczności klinicznej oparto na 2 badaniach RCT: ACOSOG Z9001 porównujących terapię adiuwantową IMA (imatynib) przez 12 miesięcy z placebo oraz badaniu SSG XVIII AIG porównującym leczenie adiuwantowe IMA przez 36 miesięcy z terapią IMA przez 12 miesięcy. Do analizy wnioskodawcy włączono również badania o niższej wiarygodności, których wyniki potwierdziły wnioskowanie oparte na randomizowanych badaniach klinicznych.

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego IMA w terapii adiuwantowej może być stosowany przez okres 36 miesięcy. Nie odnaleziono jednak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność tej terapii w proponowanym okresie leczenia względem placebo lub obserwacji chorych. Pozostałe badania kliniczne przedstawione w analizie wnioskodawcy dotyczyły porównania terapii IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy, u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH (inna subpopulacja chorych niż w programie lekowym - badanie randomizowane SSG XVIII AIG) lub były niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, przeprowadzone wśród populacji azjatyckiej).

W analizie klinicznej wykazano, że imatynib stosowany przez 12 miesięcy w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), zmniejsza ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat obserwacji, przy czym nie wpływa na przeżycie całkowite chorych (OS) z wysokim ryzykiem nawrotu. Na podstawie badania SSG XVIII AIG wykazano, że IMA stosowany w terapii adiuwantowej przez 36 miesięcy względem IMA stosowanego przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie 60 miesięcy oraz w czasie od 12 do 24 miesięcy i od 24 do 36 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w RFS pomiędzy terapią IMA w okresie obserwacji równym 12 i 36 miesięcy po zaprzestaniu terapii. Na podstawie wyników badania SSG XVIII AIG stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy względem leczenia przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z mutacją KIT w eksonie 11, natomiast nie wpływa na wyniki RFS u chorych z innymi mutacjami. Stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz przeżycia całkowitego bez GIST w czasie 60 miesięcy obserwacji względem chorych leczonych IMA przez 12 miesięcy.

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP (uzgodniona klasyfikacja oceny ryzyka nawrotu choroby), leczonych IMA (imatynib) przez 12 miesięcy zaobserwowano istotnie większe w odniesieniu do grupy placebo ryzyko występowania ogółem: biegunki, nudności, obrzęku okołoooczołowego, wymiotów, obrzęku obwodowego, skurczu mięśni, neutropenii, hiperkaliemii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, utrudnionego przełykania i bólu gardłowo-krtaniowego w okresie obserwacji o medianie 19,7 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych w stopniu powyżej 3. Z kolei porównanie terapii IMA i placebo u chorych z nieokreślonym ryzykiem nawrotu wskazało, że terapia ta powoduje częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4, neutropenii, zmęczenia, zapalenia skóry, nudności, wymiotów, biegunki, podniesionego poziomu ALT i AST oraz kreatyniny, obrzęków, hipokaliemii, omdleń, obrzęków okołoooczołowych, anemii, złuszczonej się wysypki, jadłowstrętu, zwiększonej masy ciała, skurczu mięśni, leukopenii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, zaburzeń percepcji smakowej, hipokalcemii, zapaleń błony śluzowej jamy ustnej, oraz działań niepożądanych wymagających przerwania terapii.

Na podstawie randomizowanego badania SSG XVIII AIG stwierdzono, że w grupie chorych stosujących IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4, obrzęk okołoooczołowy, podniesiony poziom kreatyniny, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, biegunka, leukopenia, skurcze mięśni.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki obrzęków, ciężkiej retencji płynów, anemii, trombocytopenii, neutropenii, ciężkiej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzeń czynności lewej komory serca, dysfunkcji i ciężkich uszkodzeń wątroby, krwawień w 3 i 4 stopniu nasilenia, perforacji przewodu pokarmowego (w tym przypadków śmiertelnych), wstrząsu kardiogenego, reakcji skórnych, m. in. rumienia wielopostaciowego oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niedoczynności tarczycy, toksyczności szczególnie w obszarze wątroby, nerek i serca oraz wystąpienia immunosupresji, szkodliwego wpływu na rozwój płodu, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży oraz zespołu rozpadu guza.

Dodatkowo, na podstawie informacji od podmiotu odpowiedzialnego w raporcie *Health Canada* przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące możliwych objawów niepożądanych podczas stosowania leku Glivec: zastoinowa niewydolność serca oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, rabdomioliza, ciężkie krwotoki, retencja płynów, zaburzenia funkcji wątroby i perforacja przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania IMA stosowanego w terapii adiuwantowej przez 3 lata względem nieleczenia, jak też dla IMA stosowanego przez 1 rok względem nieleczenia, w populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Zastosowano analizę kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-efektywności. Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnym horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją imatynibu w terapii adiuwantowej, stosowanej u chorych na GIST



[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTION]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe odnoszą się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych imatynibu w terapii adiuwantowej u chorych o wysokim ryzyku nawrotu. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami dotyczą czasu terapii oraz grupy chorych, u których należy stosować leczenie adiuwantowe (dotyczy pośredniego lub wysokiego ryzyka nawrotu).

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

.....
[REDAKTION]
[REDAKTION]

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-4351-20/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków: *Glivec, imatynib, tabletki powlekane 100 mg, 60 tabl., kod EAN 59099900081057; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349; w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD – 10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)* Warszawa, 18 października 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 100/2012 z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Glivec (imatynib) (EAN 5909990001071)
w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska
przewodu pokarmowego (GIST).

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.

Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/ PDGFRA.

Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany.

W kryteriach wyłączenia z programu, w punkcie:

zapis mówiący, że

należy usunąć

Uzasadnienie

Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu



pokarmowego (GIST). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Glivec (imatynib), tabl. powl., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Glivec (imatynib); tabletki powlekane; 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071.

Wnioskowaną grupą limitową jest grupa 1064.0, Imatynib.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 99/2012

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 99/2012

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 99/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 99/2012

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 99/2012

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 99/2012

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 99/2012

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 99/2012

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 99/2012

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 99/2012

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 99/2012

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

.....
[Redacted signature area]

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-4351-20/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków: *Glivec, imatynib, tabletki powlekane 100 mg, 60 tabl., kod EAN 59099900081057; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349; w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD – 10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)* Warszawa, 18 października 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 101/2012 z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Glivec (imatynib) (EAN 5909990010349)
w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska
przewodu pokarmowego (GIST).

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.

Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/ PDGFRA.

Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany.

W kryteriach wyłączenia z programu, w punkcie:

[redacted], należy usunąć zapis mówiący, że

[redacted]

Uzasadnienie

Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu



pokarmowego (GIST). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Glivec (imatynib), tabl. powl., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Glivec (imatynib); tabletki powlekane; 400 mg, 90tabl., kod EAN 5909990010349. Wnioskowaną grupą limitową jest grupa 1064.0, Imatynib.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 99/2012

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 99/2012

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 99/2012

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 99/2012

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 99/2012

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 99/2012

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 99/2012

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr /2012

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 99/2012

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 99/2012

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 99/2012

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

.....
[Redacted signature area]

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-4351-20/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków: *Glivec, imatynib, tabletki powlekane 100 mg, 60 tabl., kod EAN 59099900081057; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349; w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD – 10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)* Warszawa, 18 października 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, wydawanego [REDACTED] w ramach [REDACTED], pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków [REDACTED]

Uzasadnienie

W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksymbem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymbu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), dlatego należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Remicade (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarniniaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba występuje na całym świecie, ale ze znacznie większą częstością u rasy białej, w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 r.ż. W Europie zapadalność na WZJG utrzymuje się na stałym poziomie ok. 10/100 tys. ludzi. Dokładne informacje na temat sytuacji epidemiologicznej w Polsce nie są znane.

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Leczenie farmakologiczne WZJG w zależności od ciężkości stanu klinicznego obejmuje:



- Rzut lekki i umiarkowany – jeżeli zmiany są ograniczone do dalszego odcinka jelita grubego, leczenie rzutu lekkiego można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Konieczne jest zapewnienie dowozu odpowiedniej ilości kalorii i białka. Należy wyeliminować z diety mleko. Niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną.
- Rzut ciężki – zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) (60 mg/d metyloprednizolonu lub 400 mg/d hydrokortyzonu). U chorych nietolerujących GKS alternatywą jest zastosowanie cyklosporyny. Leczeniem drugiego rzutu jest cyklosporyna (2 mg/kg/d), infliksymab (5 mg/kg jednorazowo) lub takrolimus.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., podawany dożylnie (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α , tumour necrosis factor), kod ATC L04AB02), zawiera substancję czynną infliksymab, będący chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego (TNF α), ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Według ChPL, produkt leczniczy Ramicade jest wskazany w:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) [...].
- Chorobie Crohna u dorosłych, też u dzieci [...].
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dzieci i młodzieży w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [...].
- Łuszczycowym zapaleniu stawów [...].
- Łuszczycy [...].

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi i opiniami ekspertów w przypadku ostrego, ciężkiego WZJG w ramach leczenia drugiej linii (WZJG oporna na glikokortykosteroidy dożylnie) komparatorami dla infliksymabu są cyklosporyna lub zabieg kolektomii.

Cyklosporyna znajduje się na wykazie leków refundowanych i jest refundowana w ramach wskazania off-label: Choroby autoimmunizacyjne. Kolektomia jest rozliczana w ramach procedury JGP F51: Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie

Do analizy, której celem była ocena skuteczności infliksymabu vs placebo, włączono 2 badania (Sands 2001, Jarnerot 2005) z randomizacją. Należy mieć na uwadze, iż we włączonych badaniach zastosowano pojedyncze podanie infliksymabu, co nie jest zgodne ze schematem wynikającym z ChPL i zaproponowanego projektu programu – może to mieć wpływ zarówno na wyniki oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni; 11 włączonych; podane dawki: 5 mg/kg (wnioskowane dawkowanie), 10 mg/kg, 20 mg/kg) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 3/3 w grupie placebo.

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni; 45 włączonych, dawka 5 mg/kg) zabieg kolektomii wykonano u 7 na 24 pacjentów w grupie infliksymabu i 14 na 21 w grupie placebo – ryzyko względne wyniosło 0,44 (95%CI: 0,22; 0,87). W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji 3 lata) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 12/24 pacjentów w grupie infliksymabu i 16/21 w grupie placebo ($p=0,012$).

W badaniu Sands 2001 kryteriów odpowiedzi na leczenie nie spełniło 4/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005, u 21 spośród 24 pacjentów, którzy nie przeżyli zabiegu kolektomii we wcześniejszej fazie badania, całkowita remisja kliniczna i endoskopowa (drugorzędowy punkt końcowy) wystąpiła u 6/15 pacjentów w grupie infliksymabu i 2/6 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson nie obserwowano różnic pomiędzy grupami infliksymabu i placebo w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i SHS.

Porównanie pośrednie

Jedynym punktem końcowym raportowanym we wszystkich badaniach w analizie klinicznej (Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994, D'Haens 2001) był odsetek przeprowadzonych kolektomii, [REDACTED]

[REDACTED] Dla okresu obserwacji 0-3 miesiące prawdopodobieństwo kolektomii przy uwzględnieniu wszystkich możliwych badań wynosi odpowiednio: dla infliksymabu 0,23 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,58 (95%CI: 0,22; 0,88), dla placebo/metyloprednizolon 0,67 (95%CI: 0,46; 0,85), zaś w przypadku wyłączenia badania D'Haens 2001 (nie spełniającego pierwotnych kryteriów selekcji: nie jest jasne, czy pacjenci włączeni do badania przyjmowali wcześniej z niepowodzeniem glikokortykosteroidy dożylnie) prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,24 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,48 (95%CI: 0,09; 0,89), dla placebo 0,67 (0,46; 0,85). W przypadku metaanalizy sieciowej dla okresu 3-12 miesięcy prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,27 (95%CI: 0,00; 0,92), dla cyklosporyny 0,18 (95%CI: 0,00; 0,70), dla placebo/metyloprednizolon 0,14 (95%CI: 0,00; 0,47).

Informacje dodatkowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo dwa abstrakty – Overland 2011 (dot. badania Florholmen 2011) i Laharie 2011 (dotyczy badania CYSIF). Badanie Florholmen 2011 zostało opublikowane po dacie wyszukiwania, ale włączono je do analizy klinicznej. Badanie CYSIF pozostaje nieopublikowane, dostępne są jedynie wyniki z abstraktu Laharie 2011. Dla porównania infliksymabu z cyklosporyną (Laharie 2011) częstość niepowodzenia leczenia wyniosła 60% w grupie cyklosporyny i 54% w grupie infliksymabu ($p=0,49$). Odpowiedź na leczenie w dniu 7 obserwowano u 84% pacjentów w grupie cyklosporyny i 86% pacjentów w grupie infliksymabu ($p=0,76$). Do dnia 98. zabieg kolektomii został przeprowadzony u 10 (18%) pacjentów w grupie cyklosporyny i 13 (21%) pacjentów w grupie infliksymabu. Podczas badania nie odnotowano żadnego zgonu, a poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 9 pacjentów (10 zdarzeń) w grupie cyklosporyny i 16 pacjentów (16 zdarzeń) w grupie infliksymabu.

Dla porównania infliksymabu z prednizolonem (Florholmen 2011) odpowiedź na leczenie lub poprawa po 7 dniach wystąpiły u 13/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu, natomiast kolektomia została przeprowadzona u 0/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu. Kolektomia późna (w trakcie fazy przedłużonej obserwacji) została wykonana u 6/13 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy infliksymabu, 0/7 pacjentów którzy zmienili leczenie na infliksymab po 7 dni i u 1/3 pacjentów w grupie prednizolonu, którzy nie zmienili leczenia na infliksymab.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 12 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu wystąpiły u 2/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 2/3 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 0/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz

u 1/3 pacjentów w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane po infuzji wystąpiły u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz u 0/3 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji od 3 miesięcy do 3 lat) liczba pacjentów hospitalizowanych wyniosła 2/24 w grupie infliksymabu i 6/21 w grupie placebo.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych związanych z podaniem infliksymabu występujących często i bardzo często należy wyróżnić: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem Herpes typu B), zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, bóle brzucha, nudności, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z infuzją, ból, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

Dodatkowo FDA informuje o:

- przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowośledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma, HSTCL) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkapotpuryną,
- przypadkach pneumocystozy (ang. pneumocystis pneumonia, PCP) leczonych antagonistami TNF- α ,
- przypadkach ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych u dorosłych leczonych infliksymabem,
- ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych infliksymabem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność stosowania infliksymabu ze stosowaniem [REDACTED]

[REDACTED] Analizę przeprowadzono dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego.

Wg przedstawionego modelu terapia infliksymabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami w porównaniu do [REDACTED]

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant z RSS							
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant bez RSS							
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka i sposobu liczenia, progowe ceny zbytu netto przedstawiają się następująco:

Komparator								
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca proponuje rozwiązanie [REDACTED]

Niemniej jednak AOTM zwraca uwagę, iż w przedstawionych obliczeniach nie uwzględniono [REDACTED]

W przypadku uwzględnienia [REDACTED]

[REDACTED] prognozowane oszczędności pokryją inkrementalne wydatki tylko w przypadku [REDACTED], natomiast w przypadku [REDACTED] i dla całego okresu [REDACTED] oszczędności nie będą wystarczające, aby pokryć przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Remicade (infliksymab) we wnioskowanym wskazaniu w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki związane z wprowadzeniem finansowania infliksymabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu terapeutycznego (lekowego). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy zakładającej [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)(ICD-10 K 51)” spowoduje wzrost nakładów finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia o:

- w wariantcie bez RSS w roku [REDACTED],
- w wariantcie z RSS w roku [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Najnowsze rekomendacje kliniczne światowe (Prescrire 2012, CAG 2011, ACG 2010) i polskie (PTGE 2007) dotyczące WZJG pozytywnie oceniają stosowanie infliksymabu u określonych grup pacjentów (druga linia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG).

Rekomendacja refundacyjna NICE zaleca finansowanie infliksymabu u pacjentów z zaostrzeniami ciężkiej, aktywnej postaci WZJG, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub jej stosowanie jest klinicznie niewłaściwe.

Status i warunki finansowania poza Polską

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Remicade (infliksymab) jest finansowany w [REDACTED] UE i EFTA (na [REDACTED], dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany [REDACTED] odpłatnością. W [REDACTED] stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w [REDACTED] o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita [REDACTED] We wspomnianych krajach lek jest finansowany [REDACTED]

najczęściej [redacted] odpłatnością. [redacted] odpłatność wynosi [redacted] natomiast [redacted] refundację ograniczono [redacted]. Dodatkowo na Węgrzech i w Słowacji refundację ograniczono [redacted]. [redacted].

stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości uważa, że [redacted] powinien być dostosowany do obecnie istniejących zasad rozliczeniowych w NFZ.

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

.....
[redacted]
[redacted]

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-4351-19/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” Warszawa, październik, 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Uzasadnienie

Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator /sunitynib/ wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu. W przypadku realizacji

, stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-użyteczne i kosztowo-efektywne w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej obecnie, uwzględniającej stosowanie sunitynibu.

Przedmiot zlecenia

Przedmiot zlecenia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania w odniesieniu do świadczenia „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio



zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET) to rzadka choroba (4% wszystkich guzów neuroendokrynych), w której zapadalność kształtuje się na poziomie od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Klinicznie pNET dzielą się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów). Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane (o niskim/średnim stopniu złośliwości), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. pNET leczy się chirurgicznie: radykalnie albo paliatywnie, albo zachowawczo: farmakoterapią objawową, terapią celowaną (analogi somatostatyny), chemioterapią wielolekową oraz terapią radioizotopową.

Opis ocenianego świadczenia

Ewerolimus (Afinitor) jest inhibitorem mTOR (kluczowej kinazy serynowo-treoninowej, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych). Aktualnie lek jest dostępny w ramach terapeutycznego programu: „Leczenie raka nerki”. W przedmiotowym wskazaniu jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Alternatywne świadczenia

Autorzy analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny uznali, że komparatorami dla ewerolimusu (EVE) są: sunitynib (SUN) oraz placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby).

Ze względu na odmienny sposób podania oraz inną formę leku niż doustne tabletki/kapsułki za komparatory dla EVE nie uznano: oktreatydu (Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji); oktreatydu (Sandostatin LAR) i lanreotydu (Somatuline PR) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotydu (Somatuline Autogel; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednio EVE+BSC vs PLC+BSC (BSC – najlepsze leczenie objawowe, ang. best supportive care)

Do analizy włączono 1 badanie RCT RADIANT-3 porównujące zastosowanie EVE w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść EVE+BSC odnośnie do:

- wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie EVE+BSC oraz 5,4 miesiąca w grupie PLC+BSC,
- wystąpienia stabilizacji choroby i zmniejszenia ryzyka progresji choroby.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego (pacjenci z grupy placebo, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby, mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania EVE),
- wystąpienia całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpośrednie EVE+BSC vs PLC+BSC

W badaniu RADIANT-3 (publikacja Yao 2011) u pacjentów otrzymujących EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC statystycznie istotnie częściej występowały następujące działania niepożądane: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, nudności, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, anemia, krwawienia z nosa, zmniejszenie masy ciała, zapalenie płuc, trombocytopenia, hiperglikemia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry. W stosunku do pozostałych działań niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

W grupie otrzymującej EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC istotnie częściej konieczna była zmiana schematu leczenia oraz przerwanie leczenia. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem liczby zgonów z powodu działań niepożądanych lub zastosowanego leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania EVE w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w odniesieniu do placebo (braku leczenia przyczynowego) i stosowania SUN w warunkach polskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTION]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych (2 europejskie i 1 amerykańską z 2012 r., francuską i brytyjską z 2011 r. oraz nordycką z 2010 r.), które zalecają stosowanie EVE u pacjentów z pNET, a także 4 pozytywne rekomendacje (francuska, szkocka, walijska i angielska) z 2012 r. dotyczące finansowania EVE w przedmiotowym wskazaniu oraz 1 pozytywną warunkową (kanadyjska) (konieczna poprawa efektywności kosztowej).

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

.....
[REDAKTION]
[REDAKTION]

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, raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-22/2011, Ewerolimus (Afinitor) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, październik 2012.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.