



Protokół nr 3/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 28 stycznia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (udział w posiedzeniu do pkt. 7 porządku obrad)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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. Myozyme (αglukozydaza alfa) we wskazaniu: leczenie choroby Pompego (ICD-10 E 74.0).
5. Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D84.1) konstatem alfa (Ruconest).
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej ICD 10: L 40.0.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „Przeznaczyniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu migotania przedsionków”.



9. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:45 otworzył [REDAKTOWANO] Rady.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

Ad.3. Konflikty interesów zgłosili [REDAKTOWANO]. W wyniku głosowania Rada jednogłośnie postanowiła nie wyłączać ich z głosowania, ani z udziału w pracach nad tematami objętymi porządkiem obrad.

Po przeprowadzeniu dyskusji na temat zakresu zgłaszanych konfliktów interesów, Rada 7 głosami za przy 2 głosach przeciw, postanowiła że jej członkowie zgłaszać będą tylko takie konflikty, które są bezpośrednio związane z odniesieniem przez nich korzyści finansowych.

Ad.4. [REDAKTOWANO], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-26/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”.

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

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANO]

Stanowisko Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich ORPHAN przedstawił, podczas telekonferencji, [REDAKTOWANO]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu.

Ad.5. [REDAKTOWANO], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4251-4/2012 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konstatem alfa (Ruconest)”.

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

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANO]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu.

Ad. 6. i 7. [REDAKTOWANO], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-23/2012 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków: Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755, Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255 - w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”.

Następnie [REDAKTOWANO], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-4351-25/2012 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny

zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDACTED]

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

Rada jednogłośnie (10 głosami za przy 0 głosów przeciw) przyjęła w drodze uchwały treść stanowiska dla produktu leczniczego Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, które stanowi załącznik nr 4 do protokołu.

Następnie Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła w drodze uchwały, że poprzednia uchwała dotyczy również stanowisk dla produktów leczniczych:

- 1) Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- 2) Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,
- 3) Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Stanowiska te stanowią załączniki nr nr 5 – 7 do protokołu.

Następnie Rada przeprowadziła dyskusję na temat objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem, w wyniku której 10 głosami za przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 8 do protokołu.

Ad.8. Prace nad tym punktem porządku obrad rozpoczęto od przeprowadzenia telekonferencji z ekspertami: [REDACTED]

Następnie [REDACTED], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-DS-430-04-2011 „Przeznaczyniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu migotania przedsionków”.

W dalszej kolejności projekt stanowiska przedstawił, prowadzący posiedzenie [REDACTED].

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 9 do protokołu.

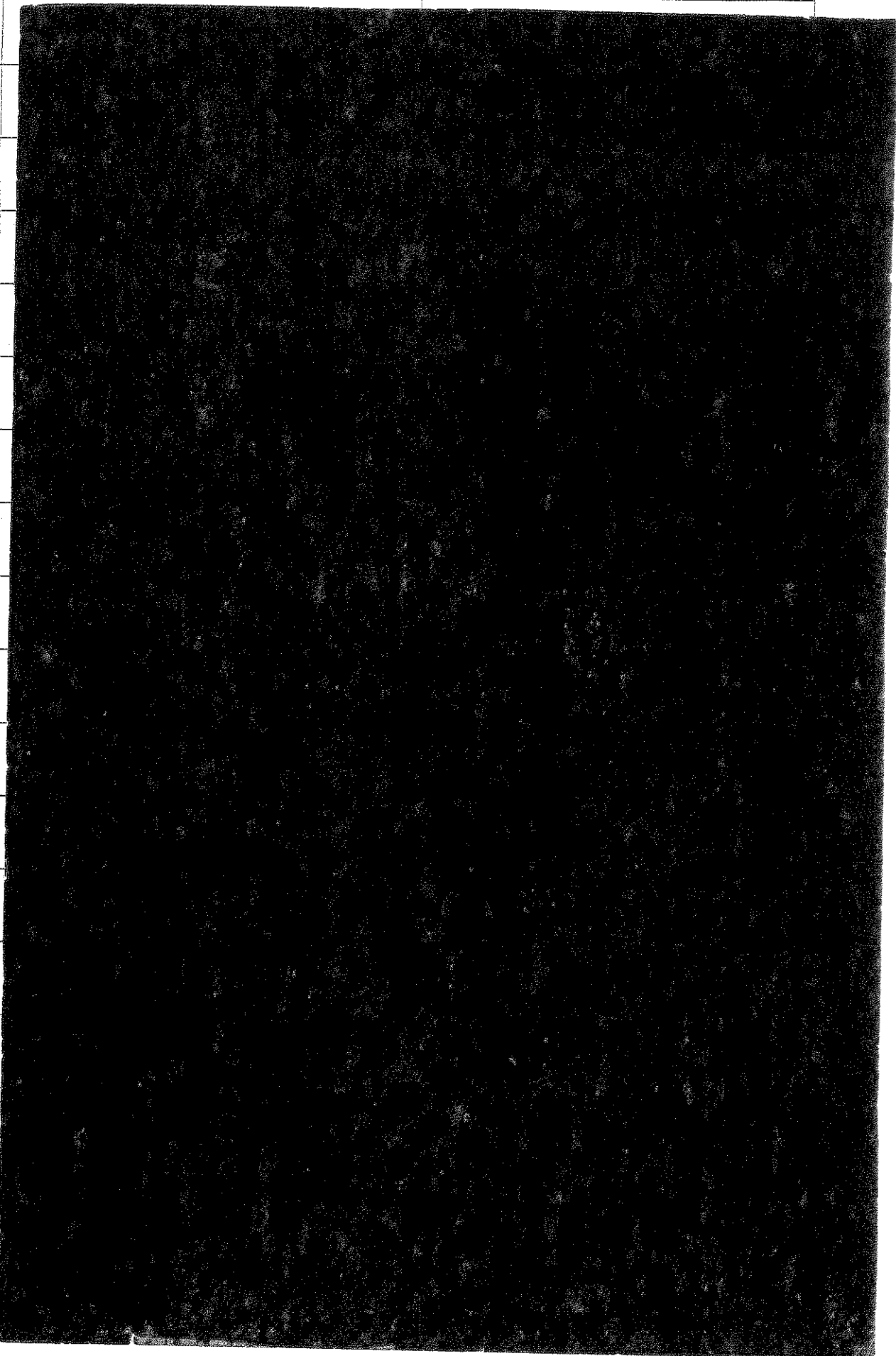
Ad.9 . Prowadzący posiedzenie [REDACTED] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:09.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....
[REDACTED]

LISTA OBECNOŚCI
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 3/2013
dnia 28 stycznia 2013 r.

201 A

| 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 18/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Myozyme
(alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego:
„Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) dla pacjentów z postacią późną choroby Pompego, w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Pompego”.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Myozyme (alglukozydaza alfa) jest jedynym lekiem rekomendowanym w leczeniu choroby Pompego – genetycznej, bardzo rzadkiej postępującej miopatii metabolicznej. Jednak lek jest niezwykle kosztowny i wymaga stosowania u pacjenta przez wiele lat, stąd z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności należy uznać terapię alglukozydazą alfa za kosztowo nieefektywną. Brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych, które wskazywałyby na wpływ wnioskowanej interwencji na długość i jakość życia pacjentów. Należy zaznaczyć, że lek ten jest dostępny i stosowany w ramach programu zdrowotnego dla kilkunastu pacjentów leczonych szpitalnie ze wczesną postacią choroby.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza) we wskazaniu: leczenie choroby Pompego w późnej (late-onset) postaci choroby. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnego bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0) produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) 50 mg, op. 1 fiolka w opakowaniu tekturowym, kod EAN 5909990623853.

Problem zdrowotny

Choroba Pompego (glikogenoza II; GSD II) należy do chorób spichrzeniowych glikogenu. Objawia się niedoborem lizosomalnej kwaśnej α -1,4-glikozydazy (kwaśnej maltazy) — enzymu, który jest odpowiedzialny za degradację glikogenu w wodniczkach lizosomalnych komórek.

Choroba ta występuje bardzo rzadko. Nie wiadomo dokładnie, ile osób na nią cierpi. W przybliżeniu występuje raz na 40 000 urodzeń. Wg ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich w Polsce co roku pojawiają się 2-3 nowe przypadki późnej postaci choroby Pompego, natomiast liczba pacjentów wynosi obecnie ok. 24-26 osób.



Ze względu na różny wiek wystąpienia pierwszych objawów wyróżnia się dwie postaci choroby – o wczesnym początku (klasyczna, niemowlęca) oraz o późnym początku (nieklasyczna). Choroba Pompego o późnym początku charakteryzuje się występowaniem objawów po ukończeniu 1. roku życia (w okresie dzieciństwa, młodości lub nawet w wieku dorosłym) i postępuje znacznie wolniej niż postać wczesna. U chorych z tą postacią choroby stwierdza się zwykle szczątkową aktywność alfa-glukozydazy, która zapobiega rozwojowi kardiomiopatii. U pacjentów z późną postacią choroby Pompego występuje postępująca miopatia, głównie w zakresie mięśni proksymalnych obręczy barkowej i miednicy. Zajęcie mięśni oddechowych prowadzi do duszności, bezdechu i ostatecznie konieczne staje się wspomaganie oddechu. Nierzadko towarzyszą temu: nadmierna senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy oraz częste zakażenia dolnych dróg oddechowych. Zaniki mięśni przykręgosłupowych mogą prowadzić do skoliozy, odstawania łopatek i bólów pleców w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. Przebieg choroby różni się znacznie i jest niemożliwy do przewidzenia u poszczególnych chorych. U niektórych pacjentów następuje szybkie pogorszenie czynności mięśni szkieletowych i oddechowych prowadzące do utraty możliwości chodzenia i niewydolności oddechowej, podczas gdy u innych choroba postępuje wolniej. Do zgonu dochodzi zazwyczaj z powodu niewydolności oddechowej.

Obecnie największe znaczenie w leczeniu choroby Pompego ma enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *Enzyme Replacement Therapy* – ERT) alglukozydazą alfa. Lecnicze działanie tego związku opiera się na założeniu, że enzym po podaniu dożylnym zostaje przechwycony przez komórki mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego za pomocą mechanizmu receptorowego sprzężonego z receptorem mannozo-6-fosforanowym. W ten sposób ma dochodzić do zwiększenia stężenia enzymu wewnątrz komórek.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Myozyme zawiera substancję czynną alglukozydazę alfa, sztucznie otrzymywany enzym, który umożliwia uzupełnienie niedoboru naturalnego enzymu u pacjentów z chorobą Pompego. Alglukozydaza ułatwia kontrolę ilości glikogenu (jeden z węglowodanów) w organizmie, który u pacjentów z chorobą Pompego występuje w nadmiernej ilości.

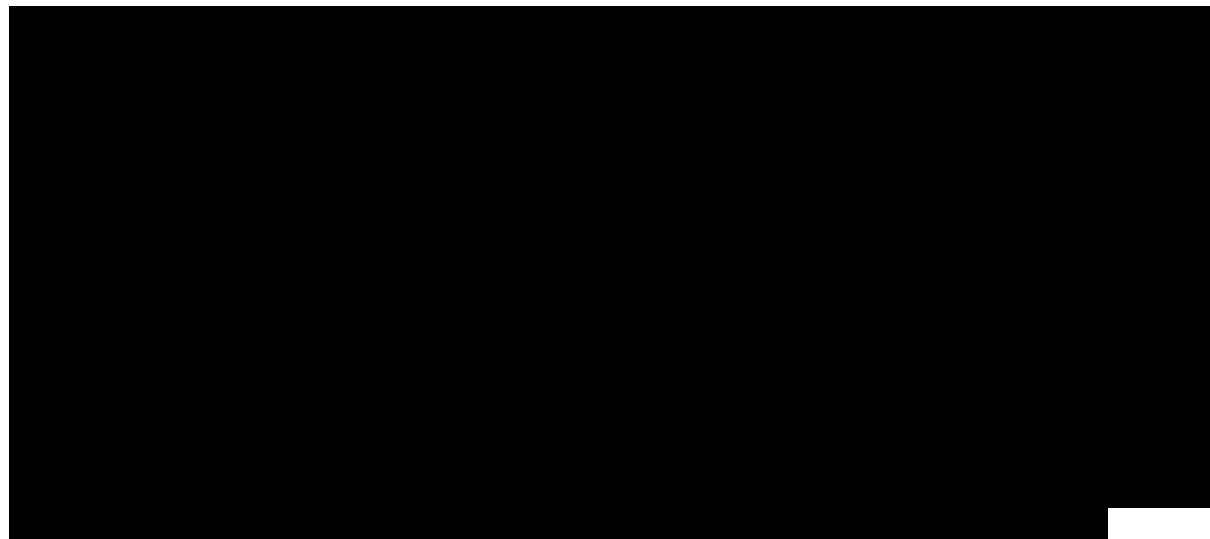
Myozyme został zarejestrowany 29 marca 2006 r. w procedurze centralnej. Wskazany jest w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *Enzyme Replacement Therapy* – ERT) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy). Wskazany jest do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia późnej postaci Choroby Pompego.

Alternatywne technologie medyczne

Brak alternatywnych technologii.

Skuteczność kliniczna



| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności stosowania w Polsce alglukozydazy alfa (Myozyme) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego w ramach programu lekowego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Myozyme (α-glukozydaza alfa) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione przez ekspertów klinicznych i organizacje pacjenckie uwagi do zapisów programu odnoszą się w szczególności do punktu 4 w kryteriach wyłączenia („zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”). Jako argumenty przeciwko pozostawieniu takiego zapisu wskazywane są: nieprecyzyjność zapisu ww. punktu, istnienie dowodów naukowych na skuteczność terapii w tej grupie pacjentów, możliwość nieefektywnego wykorzystania środków publicznych poprzez pośrednie zachęcanie pacjentów do rezygnacji ze wspomaganie oddechu.

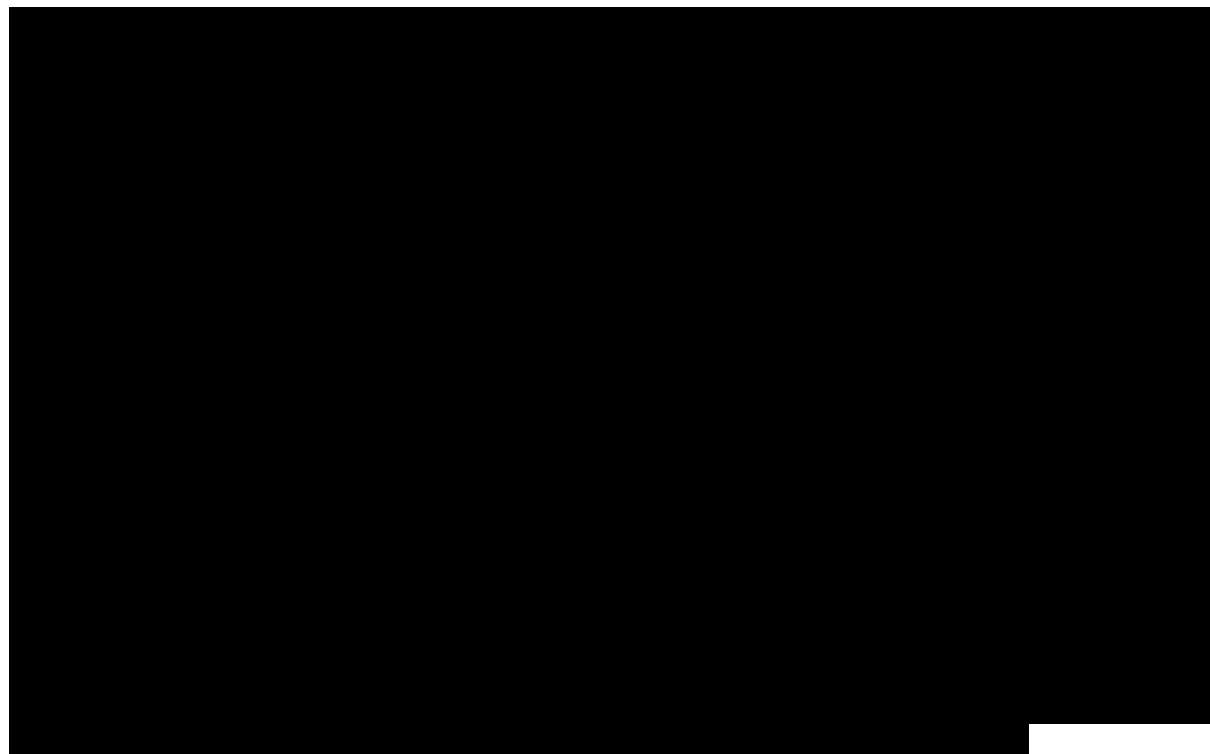
Dodatkowo analitycy AOTM przedstawili następujące uwagi: kryteria włączenia pacjentów do programu obejmują populację, dla której w przedłożonych analizach wnioskodawca nie przedstawił dowodów na skuteczność leczenia (pacjenci poniżej 18 r.ż PL) kryteria wyłączenia z programu są opisane w sposób niejednoznaczny (punkty 3.3 i 3.4 PL), zapisy pkt. 2.2.1 dotyczącego monitorowania przeciwciał przeciwko α-glukozydazie alfa mogą spowodować nieefektywne wykorzystywanie środków publicznych. Jako argument za pozostawieniem zapisu wskazano, iż spełnienie ww. zapisu świadczy o braku skuteczności lub bardzo małej skuteczności leczenia, co zapobiegnie stosowaniu leczenia, które jest niecelowe.

Ocena zapisów programu lekowego (pkt. 4 w Kryteriach wyłączenia)

Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do AOTM z prośbą o zajęcie stanowiska względem zasadności wprowadzenia zapisu w kryteriach wyłączenia: „zaawansowane stadium późnej postaci (late-onset) choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora.” Wnioskodawca w przedstawionych wraz z wnioskiem raportach nie odniósł się do przedmiotowego zapisu ani nie przedstawił wyników efektywności klinicznej uzyskanych w badaniach o wysokiej wiarygodności dla tej grupy chorych. W trakcie przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej przeszukiwania baz medycznych odnaleziono przegląd systematyczny Toscano 2012, w którym podano wyniki dla punktu końcowego wspomaganie oddechu, które dotyczyły 66 pacjentów (7 badań). U 59,1% pacjentów obserwowano poprawę, u 36,4 % stabilizację, a u 4,5 % pogorszenie. Pośród pacjentów stosujących wentylację nieinwazyjną u 64,1% obserwowano poprawę, u 32,1 % stabilizację, a u 3,8 % pogorszenie, natomiast wśród pacjentów stosujących wentylację inwazyjną u 38,5% obserwowano poprawę, u 53,8 % stabilizację, a u 7,7 % pogorszenie.

Przedstawione przez ekspertów klinicznych i organizacje pacjenckie uwagi do zapisów programu odnoszą się w szczególności do punktu 4 w kryteriach wyłączenia („zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”). Jako argumenty przeciwko pozostawieniu takiego zapisu wskazywane są: nieprecyzyjność zapisu ww. punktu, istnienie dowodów naukowych na skuteczność terapii w tej grupie pacjentów, możliwość nieefektywnego wykorzystania środków publicznych poprzez pośrednie zachęcanie pacjentów do rezygnacji ze wspomaganego oddechu. Jako argument za pozostawieniem zapisu wskazano, iż spełnienie ww. zapisu świadczy o braku skuteczności lub bardzo małej skuteczności leczenia, co zapobiegnie stosowaniu leczenia które jest niecelowe.

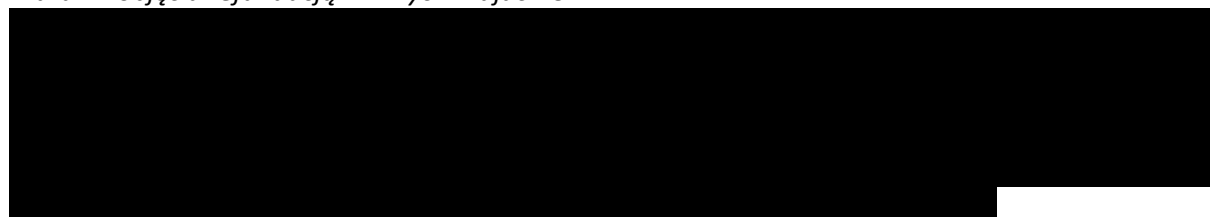
Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące późnej postaci choroby Pompego. W trzech najnowszych (AANEM 2012, Barbra-Romero 2012, Deegen 2010) pozytywnie odniesiono się do stosowania alglukozydazy alfa. W wytycznych zwraca się uwagę na jak najszybsze rozpoczęcie leczenia w przypadku pojawienia się symptomów choroby oraz kontynuowanie leczenia w przypadku jego pozytywnych efektów (poprawa lub stabilizacja choroby). W przypadku pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (wózek inwalidzki i/lub inwazyjne wspomaganie oddechu) zaleca się próbną terapię ERT, po której należy ocenić skuteczność terapii i na tej podstawie podjąć decyzję o jej kontynuacji.

Warunki objęcia refundacją w innych krajach UE i EFTA



Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-26/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Myozyme (αglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”, 17 stycznia 2013.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 19/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Ruconest (konestat alfa)
w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego
obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1)
konestatem alfa (Ruconest)”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniach określonych w projekcie programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie

Jest to rekombinowany, króliczy inhibitor esterazy C1, szybko przerywający ostre napady u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, po podaniu dożylnym. Lek jest tańszą i bezpieczniejszą alternatywą dla stosowanego obecnie preparatu ludzkiego o podobnym działaniu, który potencjalnie może przenosić wirusy i priony. U uczulonych na białko królika (ok. 5% populacji), należy stosować preparat innego pochodzenia. W przypadkach opornych, stosuje się inhibitor kalikreiny lub bloker receptora bradykininy. Rada uważa, że w tych wskazaniach program lekowy jest zbyt trudny do realizacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako dostępnego bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j., 1 fiolka, kod EAN 5909990796090).

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I – 85% chorych) lub niedobór (typ II – 15%) inhibitora składowej



dopełniacza – C1 esterazy (C1 INH). Inhibitor ten hamuje wytwarzanie bradykininy i aktywację dopełniacza. Choroba charakteryzuje się, atakami nagłego obrzęku, wywołanymi bradykininą, powtarzającymi się w różnych odstępach czasu, najczęściej kilka razy w roku. Typowym objawem choroby jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała (kończyny, brzuch, twarz, krtani). Zajęcie krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej. Jeżeli zajmuje przewód pokarmowy, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej, gdyż objawy mogą przypominać „ostry brzuch” i powodować niepotrzebne leczenie chirurgiczne. Jest to choroba mająca charakter nawracający. Ataki obrzęku pojawiają się w innych odstępach czasowych u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki.

Liczba chorych szacowana przez Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynosi 800-4000.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Ruconest zawiera substancję czynną konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), który jest analogiem ludzkiego C1 INH, wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików (zawierających gen kodujący ludzki C1 INH). Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1 INH. Lek hamuje wiele proteaz układu kontaktu i układu dopełniacza, dla podobnie jak inhibitor C1 pochodzący z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza C4 jest substratem dla esterazy C1. Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym mają małe stężenia C4 w krążeniu, które ulega podwyższeniu po podaniu konestatu alfa.

Alternatywne technologie medyczne

Leki zawierające substancje czynne: loratadynę i cetyryzynę zostały zestawione jako leki refundowane w danym wskazaniu. W analizie wnioskodawcy wskazano ikatybant oraz koncentrat inhibitora C1 esterazy, jako komparatory dla konestatu alfa w populacji dorosłych z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Według opinii analityków, wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów. FDA dopuścił także stosowanie ekantylidu, specyficznego inhibitora kalikreiny, jako jedynego leku w każdej lokalizacji ataków choroby (ludzki inhibitor esterazy ograniczony jest do ataków obejmujących brzuch lub/i twarz).

Skuteczność kliniczna

W odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądach systematycznych nie uwzględniono konestatu alfa, ponieważ jest to nowy lek i badania na jego temat nie były jeszcze powszechnie dostępne. Nie odnaleziono również badań, które porównywałyby konestat alfa z wcześniej wybranymi komparatorami – ikatybantem oraz koncentratem inhibitora C1 esterazy. Jedynym komparatorem, dla którego przeprowadzono porównanie z wnioskowaną technologią medyczną, było placebo.

Konestat alfa okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo w dawce 50 j./kg m.c. i 100 j./kg m.c. w następujących punktach końcowych: odpowiedź na leczenie, niepowodzenie leczenia, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, natomiast w dawce 100 j/kg m.c. czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (populacja mITT - zmodyfikowana analiza, zgodna z intencją leczenia, dotycząca pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).

Skuteczność praktyczna

Ruconest stosowany był u 190 chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przy 714 okazjach, bez istotnych działań niepożądanych w ciągu 90 dni po dożylnym podaniu. (Varga 2011).

Bezpieczeństwo stosowania

Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy bezpieczeństwa wynika, że konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny w porównaniu do placebo,

zmniejszając ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek działania niepożądanego o 75% po 90 dniach obserwacji oraz ostrego działania niepożądanego o 79% po 90 dniach obserwacji.

Wg ChPL działaniem niepożądanym występującym często był ból głowy, natomiast te, które występowały niezbyt często, to: zawroty głowy, zaburzenia czucia, podrażnienie gardła, biegunka, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej, pokrzywka i obrzęk. Przeciwwskazaniami są znane lub podejrzewane uczulenie na króliki, nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej, z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest (konestat alfa) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie czasu trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu napadu obrzęku naczyń ruchowego (dla zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów) oraz w horyzoncie jednego roku w ramach analizy kosztów-użyteczności.

W związku z brakiem możliwości wykorzystania danych z badań klinicznych, bezpośrednio porównujących interwencję oraz komparatory (brak badań typu head-to-head), oraz brakiem możliwości porównania pośredniego poprzez wspólny komparator, przeprowadzono:

- analizę minimalizacji kosztów, przyjmując skuteczność określoną w ramach adiustowanego porównania pośredniego poprzez wspólny komparator - placebo;
- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu, przy uwzględnieniu skuteczności na poziomie wyników badań klinicznych (z uwzględnieniem naiwnego porównania pośredniego);
- analizę kosztów-użyteczności i analizę wartości uzyskanych informacji, ujmującą koszty oraz efekty wynikające z zastosowania porównywanych technologii lekowych, zamiast braku aktywnego leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przedstawionej analizie wpływu na system ochrony zdrowia, podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki analizy wpływu na budżet oraz analizę wrażliwości. Na podstawie danych można ocenić, iż wprowadzenie Ruconestu w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1,

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawia poniższa tabela.

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Uwagi analityków:

Istnieje prawdopodobieństwo, że świadczeniodawcy będą niechętnie płacić za niewykorzystaną część fiołki, biorąc pod uwagę koszt preparatu Ruconest.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji, dotyczące ocenianej technologii medycznej

Brak rekomendacji klinicznych. Podczas prac analitycznych dotarto do 3 rekomendacji finansowych: jednej pozytywnej (HAS) oraz 2 negatywnych (AWSMG - All Wales Medicines Strategy Group, SMC - Scottish Medicines Consortium). Powodem braku dopuszczenia do refundacji były kwestie formalne, tj. brak dopuszczenia do obrotu lub brak przedłożenia dokumentów, dotyczących danego wskazania. HAS w rekomendacji uznał, że jest to produkt stosowany w leczeniu objawowym, które w danym przypadku jest równoznaczne z leczeniem pierwszego rzutu.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

.....
[Redacted signature]

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 AOTM-DS-4251-4/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu: „leczenie ostrego dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D.84.1) konestatem alfa (Ruconest)”, 18 stycznia 2013.

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

1. Varga L, Farkas H., rhC1INH: a new drug for the treatment of attacks in hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. Expert Rev Clin Immunol. 2011 Mar;7(2):143-53.
2. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 20/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept),
(kod EAN 5909990618217), w ramach programu lekowego: „Leczenie
ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach
wnioskowanego programu lekowego.*

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem,
że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego
"Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel
będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne
doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz
monitorowania.*

Uzasadnienie

*W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność
terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona.
Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji
dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem
adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu
postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej
łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program
lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe
łuszczycy lekami biologicznymi.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel (etanercept) we wskazaniu: ciężka łuszczycy pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego

oraz [REDACTED]
[REDACTED] następujących dawek i opakowań:

- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,



- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217.

Problem zdrowotny

Łuszczyca należy do przewlekłych zapalno-proliferacyjnych schorzeń skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu. Łuszczyca zwykła najczęściej nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczący sposób ogranicza funkcjonowanie pacjenta w rodzinie i społeczeństwie. Może być także powodem zaburzeń emocjonalnych, a nawet depresji. Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Enbrel (grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa, kod ATC: L 04 AB 01) zawiera substancję czynną etanercept (ETA), którego mechanizm działania polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF (czynnik martwicy guza) z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi (TNFR) i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Alternatywne technologie medyczne

Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych, stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu.

Dwie rekomendacje (Polska i Wlk. Brytania) dotyczące leczenia ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży wskazują etanercept, ze względu, iż jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych posiada rejestrację w tej populacji chorych. Komparatorem względem etanerceptu w populacji dzieci jest systemowe leczenie standardowe.

Skuteczność kliniczna

Analizę kliniczną przeprowadzono oddzielnie dla dwóch populacji: dzieci powyżej 6 r.ż. i młodzieży oraz dorosłych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej dotyczącej dorosłych. Jedynie w przypadku porównania ETA vs PL oraz ETA vs UST odnaleziono badania typu head-to-head. W przypadku porównania etanerceptu z ADA oraz INF nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencje. Przeprowadzono analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

Analiza bezpośrednia:

- Porównanie ETA vs PL: 8 badań klinicznych - Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012.
- Porównanie ETA vs UST: 1 próba kliniczna – ACCEPT.

Analiza pośrednia:

- Porównanie ADA vs PL: 3 badania - CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010.
- Porównanie INF vs PL: 4 badania - SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010.

Analizę kliniczną dla populacji dzieci i młodzieży oparto na jednym pierwotnym badaniu klinicznym Paller 2008. Przeprowadzono bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo. Włączone badania cechowały się wysoką jakością – w większości 4-5 pkt w skali Jadad.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dorosłych były:

- W przypadku porównań pośrednich występowanie heterogeniczności pomiędzy badaniami oraz obecność ograniczeń może znacząco wpływać na ich wiarygodność, a ich wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Okresy obserwacji we włączonych badaniach wynosiły od 12-24 tygodni – zbyt krótkie okresy obserwacji mogą wpłynąć na jakość otrzymywanych wyników
- W przypadku niektórych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dorosłych

Przeprowadzona analiza kliniczna porównująca etanercept vs placebo wykazała wysoką skuteczność etanerceptu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej, zarówno w 12-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie obserwacji dla dawek ETA 2 x 25 mg/tydz., 50 mg/tydz., jak również w dawce 2 x 50 mg/tydz.

Terapia etanerceptem okazała się skuteczniejsza w porównaniu do placebo w poprawie wskaźnika PASI o 50%, 75% oraz 90%, w ocenie nasilenia choroby przez lekarza (odpowiedź w skali PGA), w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta (odpowiedź w skali PtGA) oraz w ocenie świądu skóry przez pacjenta. Wykazano również statystycznie istotne różnice na korzyść etanerceptu w ocenie procentowej poprawy w skali PASI, BSA, PtGA czy PGA. Poprawę stanu zdrowia pacjenta na skutek terapii aktywnej wykazano również w oparciu o wyniki skali HAM-D, BDI oraz FACIT-F. Etanercept znacząco poprawia jakość życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza DLQI oraz EQ-5D i SF-36.

Analiza wnioskodawcy nie wykazała większej skuteczności etanerceptu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych: adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu.

Wyniki przeprowadzonego porównania ETA z ustekinumabem wskazują, że etanercept w dawce 2x50 mg/tydz. jest terapią mniej skuteczną. W oparciu o wykonaną analizę pośrednią etanerceptu z infliksymabem można wnioskować o większej skuteczności infliksymabu. Natomiast na podstawie analizy pośredniej porównującej etanercept z adalimumabem nie można wnioskować na temat większej skuteczności jednej z porównywanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dzieci i młodzieży powyżej 6 r.ż. są oparte na badaniu Paller 2008 i wskazują na skuteczność etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo. Wykazał przewagę w poprawie stanu skóry PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA, definiowanej brakiem znamion choroby (clear) lub ich obecnością w niewielkim stopniu (almost clear). W grupie z etanerceptem (bez względu na grupę wiekową) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia w skali CDLQI.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dzieci były:

- Pomimo określenia populacji docelowej jako pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą z wynikiem PASI>18 w analizie uwzględniono badania na w populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej o PASI>10, jednakże rzeczywista populacja pacjentów w analizowanym badaniu odpowiada populacji docelowej.

- Okres obserwacji we włączonym badaniu Paller 2008, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL dotyczy jedynie pierwszych 12 tygodni badania – może to wpłynąć a jakość otrzymanych wyników.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa (tj. ETA vs PL, ETA vs INF, ETA vs ADA, ETA vs UST) nie można wnioskować na temat przewagi jednej z porównywanych interwencji. Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) zaliczono wystąpienie: infekcji (w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia pęcherza, infekcji skórnych) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk). Często ($\geq 1/10$ do $< 1/10$) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Ponadto, dla całkowitego okresu obserwacji (48 tyg.) w populacji dzieci i młodzieży w badaniu Paller 2008 nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przekazanej przez wnioskodawcę jest przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o ciężkim przebiegu z zastosowaniem etanerceptu (preparatu Enbrel) w porównaniu z leczeniem standardowym.

[Redacted content]

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę, która ujęta jest w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a także z perspektywy wspólnej (tj. NFZ i pacjenta), [REDACTED] letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, iż:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (preparat Enbrel) w ramach programu lekowego o takim samym tytule „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej enterceptem”.

Analizę oparto na dwóch scenariuszach:

- Istniejącym – zakładającym brak refundacji etanerceptu (produktu leczniczego Enbrel) w leczeniu łuszczycy w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych.

Nowym (przyszłym) – zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji o finansowaniu leczenia ciężkiej łuszczycy etanerceptem w ramach programu lekowego pt „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej enterceptem”

Przyjęta perspektywa analizy to perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy analizy to trzy pierwsze lata po wprowadzeniu programu.

Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji w analizie wnioskodawcy oparto na populacji określonej w raporcie AOTM w ramach oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi (AOTM-OT-430-13) i rekomendacji Prezesa AOTM nr 77/2011 z dnia 24.09.2011 r.

Według szacunków przekazanych przez NFZ wynikających ze sprawozdawczości świadczeniodawców w roku 2011 oraz na stan 22 listopada 2012 roku, pacjentów u których rozliczano świadczenia w ramach leczenia szpitalnego w procedurze 5.53.01.0001430 tj. Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia było odpowiednio 116 oraz 133 w ww. latach. Zakres przekazanych danych z NFZ uniemożliwia sprawdzenie w udziałów poszczególnych leków biologicznych tj. etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu.

Podkreślić także należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach dedykowanego programu lekowego są obecnie leczeni w ramach leczenia szpitalnego (Jednorodne

Grupy Pacjentów). Należy tu przede wszystkim wskazać populację pediatryczną (tj. dzieci i młodzież powyżej 6 roku życia) dla których jak wynika z przekazanych przez NFZ danych nie jest dostępne w chwili obecnej leczenie lekami biologicznymi (etanerceptem).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono także

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedenaście rekomendacji klinicznych. W większości z nich zaleca się stosowanie etanerceptu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, a także w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do ich stosowania. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r. (PTD 2012) oraz brytyjskich z 2009 r. (BAD 2009) zaleca się stosowanie etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 (Polska) lub 8 r.ż. (Wlk. Brytania), jeżeli choroba nie jest odpowiednio kontrolowana standardową terapią lub gdy występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do jej stosowania

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne dla populacji pacjentów dorosłych (PBAC 2009, PTAC 2009, NICE 2006 oraz HAS 2009). Rekomendacja francuska odnosi się do leczenia łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, natomiast pozostałe obejmują wskazanie leczenia ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy. W większości rekomendacji dodatkowym warunkiem zastosowania terapii etanerceptem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne dla stosowanie etanerceptu u dzieci: Szkocka (SMC) z 2012 r. (populacja od 6 r.ż.), Australijska (PBAC) z 2012 r. (populacja poniżej 18 r.ż.) oraz Francuska (HAS) z 2009 r. (populacja powyżej 8 r.ż.). W większości rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania, a kontynuacja leczenia uwarunkowana jest uzyskaniem zdefiniowanej odpowiedzi na terapię.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada nie wzięła pod uwagę materiałów przesłanych przez podmiot bezpośrednio do AOTM, zamiast do Ministra Zdrowia.

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-23/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków: Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755, Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938 oraz Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”, 17 stycznia 2013 r.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 21/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept),
(kod EAN 5909990777938), w ramach programu lekowego: „Leczenie
ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach
wnioskowanego programu lekowego.*

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem,
że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego
"Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel
będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne
doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz
monitorowania.*

Uzasadnienie

*W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność
terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona.
Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji
dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem
adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu
postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej
łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program
lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe
łuszczycy lekami biologicznymi.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel (etanercept) we wskazaniu: ciężka łuszczycy pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego

oraz [REDACTED]
[REDACTED] następujących dawek i opakowań:

- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,



- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada nie wzięła pod uwagę materiałów przesłanych przez podmiot bezpośrednio do AOTM, zamiast do Ministra Zdrowia.

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

.....



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-23/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu leków: Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755, Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938 oraz Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”, 17 stycznia 2013 r.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 22/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept),
(kod EAN 5909990618255), w ramach programu lekowego: „Leczenie
ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach
wnioskowanego programu lekowego.*

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem,
że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego
"Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel
będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne
doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz
monitorowania.*

Uzasadnienie

*W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność
terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona.
Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji
dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem
adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu
postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej
łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program
lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe
łuszczycy lekami biologicznymi.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel (etanercept) we wskazaniu: ciężka łuszczycy pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego

oraz [REDACTED]
[REDACTED] następujących dawek i opakowań:

- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,



- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 20/2013.


Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada nie wzięła pod uwagę materiałów przesłanych przez podmiot bezpośrednio do AOTM, zamiast do Ministra Zdrowia.

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

.....


Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-23/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu leków: Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755, Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938 oraz Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”, 17 stycznia 2013 r.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 23/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept),
(kod EAN 5909990712755), w ramach programu lekowego: „Leczenie
ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach
wnioskowanego programu lekowego.*

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem,
że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego
"Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel
będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne
doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz
monitorowania.*

Uzasadnienie

*W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność
terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona.
Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji
dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem
adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu
postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej
łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program
lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe
łuszczycy lekami biologicznymi.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel (etanercept) we wskazaniu: ciężka łuszczycy pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego

_____ oraz _____
_____” następujących dawek i opakowań:

- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,



- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 20/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada nie wzięła pod uwagę materiałów przesłanych przez podmiot bezpośrednio do AOTM, zamiast do Ministra Zdrowia.

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

.....

[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-4351-23/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu leków: Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755, Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938 oraz Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”, 17 stycznia 2013 r.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy
plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”

Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Humira będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.

Uzasadnienie

W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Humira (adalimumab) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: leczenie chorych z ciężką postacią łuszczycy pospolitej. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnego bezpłatnie w ramach zaproponowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L. 40.0) oraz [REDACTED] produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strz. 0,8 ml (+2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 59099900050555.

Problem zdrowotny

Łuszczycza plackowata/pospolita jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte



srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Humira (grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa, kod ATC: L04 AB04) zawiera substancję czynną ADA (adalimumab), rekombinowane, ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF, blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują. Do pozostałych zarejestrowanych wskazań należą: reumatoidalne zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), osiowa spondyloartropatia, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Alternatywne technologie medyczne

W dostarczonych analizach wnioskodawca wskazał inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy plackowatej – etanercept, infliksymab i ustekinumab. Wszystkie obecnie refundowane są w ramach lecznictwa szpitalnego. Wybór ten w opinii analityków Agencji jest prawidłowy.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej ADA w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo (PLC) i innych leków biologicznych wskazanych jako komparatory. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania RCT porównujące ADA z PLC: Gordon 2006, Menter 2008 i Saurat 2008. Badania te są badaniami rejestracyjnymi. Pacjenci do nich włączeni cierpieli na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: od rozpoznania choroby minęło >1 rok, 66% z nich miało PASI 12-20, PGA o stopniu umiarkowanym u 52%, ciężkim u 42% i bardzo ciężkim u 6%. 57% pacjentów miało BSA \geq 20%. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała terapię naskórną, fototerapię i/lub leczenie niebiologiczne systemowe.

Ogólnie, obraz populacji między badaniami był porównywalny, jakkolwiek w badaniu Gordon 2006 kryterium włączenia pacjentów określone na podstawie parametru BSA (powierzchnia skóry zmienionej chorobowo) wynosiło \geq 5%, zatem granica była niższa, niż wymagana zapisami proponowanego programu leczniczego (10%) i populacja ta miała mniejsze nasilenie choroby niż w pozostałych 2 badaniach, gdzie BSA >10%.

W każdym z uwzględnionych badań leczenie ADA rozpoczynano od dawki inicjującej 80 mg, następnie wprowadzano dawkę 40 mg co 2 tygodnie (ang. *Every Other Week*, EOW,). Badania rozpoczynały się od etapu podwójnie zaślepionego trwającego 12 (Gordon 2006) lub 16 tygodni (Menter 2008 i Saurat 2008), po czym następował etap odślepiony.

We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi PASI75, czyli odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 75%, w ostatnim tygodniu trwania badań. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ADA vs PLC dla ostatnich tygodni obserwacji w pierwszych, zaślepionych etapach badań przedstawia tabela poniżej. Wyniki są istotne statystycznie.

| Punkt końcowy | RB/WMD [95% CI] | RB/WMD [95% CI] |
|--|-----------------|-----------------|
| <i>Punkty końcowe dychotomiczne</i> | | |
| PASI75 ¹ (metaanaliza 3 badań, 12- 16 tydz.) | | |
| PASI50 ² (Saurat 2008, 16 tydz.) | | |
| PASI90 ³ (metaanaliza Menter 2008 i Saurat 2008, 16 tydz.) | | |
| PASI100 ⁴ (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.) | | |
| Uzyskanie oceny PGA* „czysta” lub „prawie czysta” (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.) | | |
| <i>Punkty końcowe mierzalne</i> | | |
| Względna zmiana PASI (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.) | | |
| Zmiana wyniku DLQI** (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.) | | |

¹odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 75%

²odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 50%

³odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 90%

⁴odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 100%

*skala oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe oraz stopienia rogowacenia i łuszczenia

**wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

W odniesieniu do bezpieczeństwa ADA można stwierdzić, że większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane, niewiele było zdarzeń ciężkich. Zazwyczaj występowały częściej w grupie ADA niż PLC, w grupie ADA powodowały wcześniejsze zakończenie udziału u nie więcej niż 9% pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE były infekcje, w największym populacyjnie badaniu Menter 2008 ich częstość w grupie ADA wynosiła 28,9% i była znamienne wyższa niż w grupie PLC (22,4%, p=0,019). Infekcyjne SAE (ciężkie zdarzenie niepożądane) stanowiły mniejszość wszystkich infekcyjnych AE (zdarzenie niepożądane). W w/w badaniu w całym okresie stosowania ADA – od 1, poprzez 2 i kolejne lata do 160 tygodnia – zdarzenia na pacjento-rok wykazują trendy malejące dla zdarzeń niepożądanych ogółem (odpowiednio 314,1; 193,7 i 161,9), a rosnące dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 5,9; 7,9 i 9,3) i zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio <0,1; 0,2 i 0,8). Po pierwszym roku maleje, a później stabilizuje się częstość reakcji alergicznych (odpowiednio 0,8; 0,4 i 0,4), częstość nowotworów wyliczając raki skóry i chłoniaki po pierwszym roku rośnie, ale później się stabilizuje (odpowiednio 0,5; 1,0 i 0,9).

Zgodnie z ChPL leku Humira do bardzo często i często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczyć można: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), zakażenia (głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), bóle głowy oraz bóle mięśniowo szkieletowe.

Zgodnie z EPAR, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany prowadzić program edukacyjny skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia informujący o możliwości zwiększonego

ryzyka infekcji, w tym infekcji oportunistycznych i gruźlicy, chłoniaków, nieczerniakowych raków skóry i innych nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i zastoinowej niewydolności serca w czasie stosowania leku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania adalimumabu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Humiry w wnioskowanym wskazaniu. Populację docelową zdefiniowano w oparciu o kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych dla stosowania adalimumabu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy (BAD 2009, AAD 2008, RACGP 2007, SIGN 2010, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2010, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, 2009, The Deutsche Dermatologische The Berufsverband Deutscher Dermatologen, 2012). Rekomendacja NICE oraz rekomendacja Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego odnoszą się do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci z łuszczycy. W większości rekomendacji za kryteria włączenia do terapii uznano: ciężki stopień zaawansowania choroby ($PASI \geq 10$, $DLQI \geq 10$, $BSA > 10\%$) oraz brak odpowiedzi w przypadku stosowania standardowych terapii ogólnodostępnych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA (fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów); brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla stosowania adalimumabu w ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej u pacjentów, u których wykazano brak skuteczności, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii standardowej, cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA (CADTH 2008, NICE 2008, SMC 2010, HAS 2008 i HAS 2012). Na podstawie niepewnych danych o skuteczności klinicznej oraz niepewności co do kosztowej efektywności adalimumabu w przypadku porównań z efalizumabem (niezarejestrowany w Polsce) PBAC odrzucił wnioski o refundację ADA.

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

.....



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-25/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”, 17 stycznia 2013 r.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 25/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Przeznaczeniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu
migotania przedsionków” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Przeznaczeniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu migotania przedsionków” jako świadczenia gwarantowanego we wszystkich proponowanych wskazaniach.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie zamykanie uszka w zakresie leczenia szpitalnego, w grupie chorych z migotaniem przedsionków i dużym ryzykiem udaru mózgowego mających przeciwwskazania do leczenia antagonistami witaminy K lub z poważnym krwawieniem w trakcie takiego leczenia. Rada uważa, podobnie jak NICE i FDA za stosowne stworzenie prospektywnego rejestru leczonych tą technologią chorych i rewizję rekomendacji po dwóch latach obserwacji.

Jednocześnie Rada uważa za niezasadne finansowanie zamykania uszka u pacjentów, u których leczenie przeciwkrzepliwe jest nieskuteczne lub którzy nie są w stanie skutecznie kontrolować takiego leczenia.

Uzasadnienie

„Przeznaczeniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka jest jedyną technologią medyczną prewencji niedokrwiennego udaru mózgu i innych powikłań zatorowych u chorych dużego ryzyka, którzy nie mogą być leczeni antagonistami witaminy K.

Technologia ta jest już szeroko stosowana na świecie i rekomendowana m.in. przez ESC i NICE. Z uwagi na duże koszty leczenia udaru mózgowego wydaje się być efektywna kosztowo.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji w sprawie kwalifikacji świadczenia zdrowotnego „Przeznaczeniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu migotania przedsionków” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego. Zgodnie z kartą problemu zdrowotnego zabieg przeznaczony jest dla chorych z migotaniem przedsionków oraz przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego lub po niepowodzeniu takiego leczenia, jako prewencja niedokrwiennych udarów mózgu. Kandydatami do zastosowania tej metody są pacjenci:



- z migotaniem przedsionków z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych mający przeciwwskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego,
- u których leczenie przeciwkrzepliwie jest nieskuteczne lub
- którzy nie są w stanie skutecznie kontrolować takiego leczenia.

Problem zdrowotny

ICD-10: I48.0 Migotanie i trzepotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybki (350-700/min.), nieuporządkowany rytm przedsionków, prowadzący do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy szybki, niemierny rytm komór. Wyróżnia się migotanie przedsionków: napadowe – ustępujące samoistnie do 7 dni, przetrwałe – nie ustępuje samoistnie >7 dni, utrwalone – nie ustępuje po kardiowersji lub nawraca w ciągu 24 godzin (w tym utrwalone akceptowane migotanie przedsionków – w przypadku, gdy nie wykonano kardiowersji). Szacuje się, że 25% wszystkich przypadków migotania przedsionków ma charakter napadowy, kolejne 25% - przetrwałe, natomiast 50% - utrwalony. Ryzyko udaru mózgowego nie zależy od charakteru migotania przedsionków.

Migotanie przedsionków jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca występuje u około 1% dorosłych, u 15% populacji powyżej 85 r.ż.

Migotanie przedsionków powoduje 2-krotnie zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego, które może być gorsza niż u chorego po zawale serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca. Najpoważniejszym i najczęstszym problemem u chorych z migotaniem przedsionków jest zwiększone średnio 5-krotnie ryzyko udaru niedokrwienego mózgu jest. Ryzyko udaru rośnie wraz z wiekiem od 1,5% rocznie u osób w wieku 50-59 lat rocznie do 23,5% u chorych w wieku 80-89 lat. Szczególnie wysokie bo 15% rocznie jest ryzyko udaru u chorych z wcześniejszym udarem niedokrwienym. Inne ważne czynniki ryzyka ujęte w skali CHADS2 to niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze cukrzyca, a z nieujętych w skali to przewlekła choroba nerek.

Częstość jakichkolwiek krwawień przy leczeniu VKA określona na podstawie wynosi od 7,5-do (badanie SPORTIFF) nawet 38.8% rocznie, a dużych krwawień 1,35 do 3,4% rocznie. Krwawienie najczęściej dotyczy przewodu pokarmowego (15-34%), układu moczowego (5-15%), nosa i gardła (10-35%) oraz tkanek miękkich (do 21%). Krwawienie śródmózgowe (1-2% rocznie) jest najpoważniejszym powikłaniem stosowania VKA obarczone umiarkowaną śmiertelnością szpitalną 20-50% (dwukrotnie większą niż u chorych z krwawieniem niezwiązanym z VKA). Ryzyko krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków określamy m.in. skale ATRIA i HASBLED. U wielu chorych z poważnym krwawieniem n.p. z wrzodu trawiennego można ponownie włączyć leczenie VKA, u chorych po przebyłym krwawieniu mózgowym jest to zawsze bardzo ryzykowne.

Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

37.4901 Przeszkórne zamknięcie uszka przedsionka

Technika PLAAO (ang. percutaneous left atrial appendage occlusion, przeszkórne zamknięcie uszka lewego przedsionka) służy zamykaniu światła uszka lewego przedsionka (ang. left atrial appendage LAA) za pomocą urządzenia implantowanego poprzez cewnik wprowadzony przez żyłę udową, prawy przedsionek i nakłutą przegrodę międzyprzedsionkową do lewego przedsionka. System składa się z tzw. okludera oraz specjalnego cewnika do kaniulacji lewego przedsionka. W trakcie zabiegu implantacji okludera pomocna jest stała kontrola echokardiograficzna z dostępu przezprzełykowego, pozwalająca określić średnicę ujścia i dobrać wielkość okludera. Oryginalny system PLAATO został wycofany przez producenta z rynku w 2006 roku. Obecnie na rynku dostępne są 2 systemy przeznaczeniowego zamykania uszka lewego przedsionka za pomocą okludera – Watchman oraz Amplatzer Cardiac Plug. Zastosowanie systemów opierających się na wszczępieniu okluderów wymaga okresowego podawania 2 leków przeciwplatekcyjnych do 1,5 miesiąca po wykonaniu zabiegu.

Metoda LARIAT, torakoskopowe podwiązanie uszka lewego przedsionka, polega na podwiązaniu uszka lewego przedsionka od strony epicardium przy pomocy pętli wykonanej ze zwykłego szwu chirurgicznego. System ten wykorzystuje dostęp przeznaczeniowy do uszka lewego przedsionka oraz dodatkowo przezskórny dostęp epikardialny do worka osierdziowego, co wpływa na brak konieczności okresowego stosowania antykoagulacji czy leczenia przeciwkrwotoczowego we wczesnym okresie po wykonaniu procedury. Metoda ta ma nieliczne i słabe dowody naukowe.

FDA dopuściła do stosowania jedynie system WATCHMAN.

Alternatywne świadczenia

Jako obecną praktykę kliniczną w prewencji udarowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, wskazuje się farmakoterapię przeciwzakrzepową, głównie antagonistami witaminy K (warfaryna i acenokumarol), rzadziej, ze względu na brak refundacji, nowymi lekami przeciwkrzepliwymi: inhibitorami trombiny (dabigatran) lub czynnika Xa (rywaroksaban). Ponadto, u części chorych, w sytuacji braku możliwości prowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii p/zakrzepowej, stosowana jest terapia antyagregacyjna, która wiąże się z niemniejszym niż przy leczeniu VKA ryzykiem krwawienia. Dostępne są także metody chirurgicznej eliminacji uszka, które wykonuje się przy okazji innej operacji kardiochirurgicznej.

Ekspertki kliniczni podkreślają fakt, iż w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce brak jest finansowanej alternatywy dla procedury przeznaczeniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka dla grupy pacjentów nie mogących stosować terapii antykoagulacyjnej (OAC). W związku z tym wnioskowana technologia nie zastąpi żadnej metody stosowanej w chwili obecnej, ale będzie dodatkową opcją wypełniającą lukę w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków.

Skuteczność kliniczna

Prawie wszystkie odnalezione w ramach analizy klinicznej badania to próby bez grupy kontrolnej – serie przypadków, w których uczestniczyli pacjenci poddani przeznaczeniowemu zabiegowi zamknięcia uszka lewego przedsionka w ośrodku badawczym biorącym udział w badaniu. Do analizy włączono również opisy przypadków. Jedyne odnalezione badanie RCT porównujące system Watchman (PROTECT AF) z terapią warfaryną w prewencji incydentów zatorowo-zakrzepowych było badaniem typu non-inferiority; nie odnaleziono badań typu superiority pozwalających na wykazanie przewagi którejś z porównywanych interwencji. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących zabieg PLAAO z innymi niż warfaryna doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (dabigatran, riwaroksaban). Większość wyników z opisu serii przypadków, szczególnie dla systemu Amplatzer Cardiac Plug, została opublikowana wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Wydaje się, że oceniane w raporcie systemy Watchman i Amplatzer Cardiac Plug są technikami pozwalającymi na skuteczne zamknięcie uszka lewego przedsionka, co pozwala zmniejszyć ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Zabiegowi PLAAO towarzyszy jednak ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań, w tym powikłań zagrażających życiu pacjenta, takich jak wysięk osierdziowy/tamponada, embolizacja okludera, poważne krwawienia, udar okołozabiegowy, przejściowy napad niedokrwienny oraz zawał serca. Profil bezpieczeństwa urządzeń wydaje się akceptowalny, biorąc pod uwagę stan pacjentów poddawanych zabiegowi..

Skuteczność zabiegu PLAAO (Watchman) w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych jest nie gorsza niż farmakoterapia warfaryną. W okresie okołozabiegowym zabieg PLAAO (Watchman) w porównaniu do warfaryny wpływa na zwiększenie częstości powikłań, w szczególności takich jak udar niedokrwienny, jednak w dłuższym okresie obserwacji bezpieczeństwo obu metod terapeutycznych wydaje się porównywalne.

Ocenia się, iż u pacjentów z przeciwwskazaniami do doustnej antykoagulacji zabieg PLAAO może stanowić obiecującą alternatywę, jednak nadal wielu autorów odnalezionych prac wskazuje na potrzebę kolejnych badań kontrolowanych oceniających procedurę oraz konieczność oceny długookresowych konsekwencji przeznaczeniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka. Jedyne odnalezione badanie randomizowane PROTECT AF dotyczy pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii przeciwzakrzepowej, innej niż populacja wnioskowana.

W analizie klinicznej nie uwzględniono systemu LARIAT ze względu na to, iż, wymaga ono nieprzeznaczyniowego lecz torakoskopowego dostępu. Część ekspertów klinicznych wskazuje jednak możliwość wykonywania tego zabiegu w ramach ocenianego świadczenia na równi z zastosowaniem okluderów Watchman i Amplatzer.

Skuteczność praktyczna

Wykazana w licznych rejestrach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z przyjętą metodologią raportu skróconego ocenę ekonomiczną przeznaczeniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka w prewencji epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków ograniczono do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych oraz analizy kosztów konsekwencji. Nie wykonano modelowania efektywności kosztów ocenianej interwencji de novo.

Analogicznie do analizy klinicznej, porównywano koszty zabiegu przeszłornego zamknięcia uszka lewego przedsionka z terapią warfaryną. Należy jednak mieć na uwadze, iż do ocenianego świadczenia kwalifikować się będą pacjenci, u których warfaryna nie może być stosowana, a zabieg przeszłornego zamknięcia uszka lewego przedsionka jest dla nich jedyną opcją terapeutyczną. W analizie kosztów uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane interwencje.

Z perspektywy płatnika publicznego, w rocznym horyzoncie czasowym, zapobieganie udarom poprzez procedurę przeszłornego zamknięcia uszka lewego przedsionka jest z oczywistych względów droższe od leczenia zachowawczego. Należy mieć jednak na uwadze, iż oceniane świadczenie z założenia jest przeznaczone dla pacjentów nie mogących przyjmować terapii antykoagulacyjnej, a więc pozostających aktualnie bez skutecznego leczenia. Zastosowanie w tej grupie zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka pozwala zatem zmniejszyć ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych, na równi z terapią warfaryną, i zapobiec wydatkom płatnika na leczenie powikłań.

Z perspektywy pacjenta, który ponosi istotny odsetek kosztów farmakoterapii warfaryną lub też koszty całkowite – w przypadku kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego, poddanie go zabiegowi przeszłornego zamknięcia uszka lewego przedsionka będzie się wiązało z oszczędnościami, wynikającymi z przejścia z przewlekłej farmakoterapii na okresową, trwającą zaledwie do kilku miesięcy po zabiegu.

Odnalezione analizy ekonomiczne cechują się dużą rozbieżnością wyników wynikającą z różnic metodologicznych: doboru komparatorów, horyzontu czasowego dla analizy oraz rodzaju uwzględnianych kosztów.

Według NICE koszt QALY dla tej technologii to 40000 do 60000 funtów brytyjskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu pozytywnej decyzji o kwalifikacji do koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego świadczenia „przeznaczeniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu migotania przedsionków” na wydatki płatnika publicznego. Populację docelową analizy stanowią pacjenci z migotaniem przedsionków spełniający kryteria kwalifikacji do zastosowania procedury określone w opisie świadczenia.

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Za pierwszy rok finansowania procedury przyjęto rok 2013, wobec czego horyzont analizy obejmuje lata 2013-2015. W ocenie kosztów przyjęto perspektywę płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia, który finansuje świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego. Przyjmując za punkt wyjścia szacunki ekspertów w zakresie docelowej liczby przeprowadzanych procedur oraz liczbę zabiegów wykonanych w 2011 roku, przewidziano, że liczba pacjentów, u których procedura zostanie wykonana w pierwszych latach finansowania, ukształtuje się na poziomie od ok. 100 pacjentów w 2013 do ok. 300 pacjentów w 2015 roku (warianty skrajne: od ok. 78 do 200 osób w 2013 r. i od ok. 150 do ok. 600 w 2015 r.).

Finansowanie procedury przez NFZ przeznaczyniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Inkrementalne koszty w docelowej populacji pacjentów, w trzech pierwszych latach finansowania, oszacowano na ok. 2,9 mln (wariant minimalny 2,2 mln; maksymalny - 4,3 mln), 5,7 mln (4,3 mln – 11,5 mln) i 4,6 mln zł (5,7 mln – 17,2 mln). Na koszt inkrementalny składa się wyłącznie koszt finansowania procedury zabiegowej. Analiza nie obejmuje potencjalnych oszczędności związanych z wynikami klinicznymi, tj. wynikających z domniemanego zmniejszenia częstości udarów w populacji chorych poddawanych zabiegowi, którzy w innym przypadku pozostawaliby bez właściwej terapii.

Ze względu na ograniczenia czasowe i skrócony tryb oceny nie uwzględniono w analizie wpływu na budżet płatnika perspektywy pacjentów, którzy nie mogą stosować warfaryny, ponoszą pełne koszty farmakoterapii lekami przeciwkrwotocznymi. Można się jednak spodziewać, iż w wyniku przeprowadzonego zabiegu przeznaczyniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka, będzie u nich można przerwać podawanie kłopidogrelu, a więc z ich perspektywy pojawią się oszczędności.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, które odnoszą się do procedury PLAAO. Według ESC/EHRA 2012, zabiegi przezskórne zamknięcia uszka lewego przedsionka najpewniej będą stanowiły alternatywę do OAC (doustna terapia antykoagulacyjna) u chorych z AF szczególnie zagrożonych wystąpieniem udaru, a jednocześnie mających przeciwwskazania do przewlekłej terapii OAC, jeśli skuteczność i bezpieczeństwo zamknięcia LAA (w celu zastąpienia terapii OAC) zostaną jednoznacznie udowodnione.

Według NICE 2010, aktualne dowody naukowe wskazują, że przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka jest zabiegiem skutecznym w zmniejszaniu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Istnieje jednak ryzyko zagrażających życiu powikłań związanych z tą procedurą, które jednak występują rzadko. Zabieg przezskórne zamknięcia uszka lewego przedsionka może stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z ryzykiem udaru, którzy z różnych przyczyn nie mogą stosować leczenia przeciwkrzepliwego. Kwalifikacja do zabiegu przeznaczyniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka powinna być prowadzona przez interdyscyplinarny zespół, w tym kardiologa i innych, o odpowiednim przygotowaniu, lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków z podwyższonym ryzykiem udaru mózgu. Zawsze należy rozważyć wszystkie dostępne opcje terapeutyczne z celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z migotaniem przedsionków. Należy również poinformować pacjenta o dostępnych sposobach postępowania. Przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka jest technicznie trudną procedurą, która powinna być wykonywana wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych w wykonywaniu tego rodzaju zabiegów, którzy posiadają odpowiednie doświadczenie. Zabieg powinien być wykonywany tylko w jednostkach opieki zdrowotnej z zapleczem kardiochirurgicznym NICE zalec obydwa systemy zamykania uszka ale jest świadome, że jedynie system WATCHMAN został zweryfikowany w randomizowanym badaniu klinicznym .

Według SIGN 2008, zabieg zamknięcia uszka lewego przedsionka powinien być rozważany jedynie w ramach uczestnictwa w randomizowanych badaniach klinicznych.

Opinie ekspertów

W swoich opiniach, eksperci kliniczni zwrócili uwagę na szereg kwestii dotyczących nazwy, opisu i warunków realizacji świadczenia:

- właściwsze niż „przeznaczyniowe” wydaje się użycie nazwy „przecewnikowe” lub „przezskórne”, zgodnie z klasyfikacją procedur ICD-9;
- celem zabiegu nie jest leczenie migotania przedsionków, lecz prewencja epizodów zatorowo-zakrzepowych, co powinno być uwzględnione w nazwie świadczenia;
- oprócz wskazanych w karcie problemu zdrowotnego sytuacji klinicznych, kiedy wskazane jest zastosowanie zabiegu przezskórne zamknięcia uszka lewego przedsionka, eksperci sugerują doprecyzowanie, iż chodzi o pacjentów z grupy wysokiego ryzyka udarów (CHADS, CHADS2,

CHADS-Vasc ≥ 1) oraz krwawień (skala HASBLED); jeden z ekspertów proponuje nawet stosowanie kwestionariusz bezwzględnych wskazań do wykonania zabiegu, jak przy wszystkich procedurach inwazji kardiologicznej;

- procedura powinna znajdować się zarówno w katalogu kardiologicznym jak i kardiochirurgicznym, gdyż obie te dziedziny zajmują się inwazyjnym leczeniem pacjentów z migotaniem przedsionków;
- system PLAATO został wycofany z rynku i nie powinien znaleźć się w opisie świadczenia; nie uwzględniono za to innych systemów (WATCHMAN, ACP, LARIAT), które są obecnie dostępne i posiadają oznakowanie CE;
- jeden z ekspertów proponuje powołanie komisji, która poprzez rejestr wykonanych zabiegów będzie miała wpływ na wydatkowanie środków publicznych;
- kolejny ekspert zwraca uwagę również na konieczność stworzenia w każdym ośrodku zespołu odpowiednio kwalifikującego, monitorującego chorego w trakcie zabiegu jak i po zabiegu oraz iż w przedstawionym opisie świadczenia bardziej powinna być podkreślona konieczność nakłucia przegrody międzyprzedsionkowej co niesie za sobą ryzyko groźnych powikłań.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa za zasadną zmianę nazwy programu na: „Przeznaczyniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w leczeniu powikłań zatorowych migotania przedsionków”.

Chorzy którzy nie są w stanie skutecznie kontrolować leczenia antagonistami witaminy K nie powinni mieć zamykanego uszka lecz być leczeni nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi.

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



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-DS-430-04-2011, „Przeznaczyniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka”, 23 stycznia 2013 r.

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

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.