



**Protokół nr 26/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 9 września 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bierkowska
2. Paweł Grieb
3. Andrzej Kokoszka
4. Aleksandra Michowicz
5. Michał Myśliwiec
6. Jakub Pawlikowski – udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad
7. Janusz Szyndler
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz - udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad
9. Marek Wroński

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Anna Cieślik

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu padaczka lub monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca alk-dodatniego (ICD-10 C 34).
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia).
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49).
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Dysport (toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63, I61, I69)”



9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, jako świadczenia gwarantowanego.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vpriv (welagluceraza alfa) we wskazaniu: w ramach programu lekowego – „Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem Welagluceraza Alfa”.
11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Idebenonum, Mnesis (idebenonum) we wskazaniu: zespół MERRF.
12. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:05 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

Ad.2. Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad. W pierwszej kolejności omówiony zostanie pkt 5, a następnie pkt 4 porządku obrad.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-13/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484 - w wyniku głosowania 7 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004507 - w wyniku głosowania 7 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4350-5 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam), roztwór doustny we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

Następnie odbyła się telekonferencja z ekspertem w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

W dalszej kolejności projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

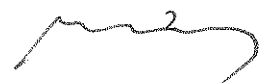
Decyzją prowadzącego posiedzenie sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-11/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

c.d. Ad.4. W wyniku przeprowadzonej dyskusji na temat przygotowania stanowiska w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam), roztwór doustny we



wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-14/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leków: Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877, Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884, Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891, Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907, w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Decyzją prowadzącego posiedzenie dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

W tym miejscu posiedzenia Michał Myśliwiec zarządził dokonanie reasumpcji głosowania w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam). Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad. 8 i 9. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-2/2012 „Kwalifikacja świadczenia zdrowotnego „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej” oraz analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-6/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.


W dalszej kolejności głos zabrał prawnik, który poinformował Radę, że Agencja podziela pogląd przedstawiony w opinii prawnej Departamentu Prawnego Ministerstwa Zdrowia z dnia 27.05.2013 r. zgodnie z którym niezasadne jest wprowadzenie leku jako nowego świadczenia gwarantowanego w sytuacji, gdy ten lek znajduje się w refundacji i jest refundowany w programie lekowym. W związku z faktem, iż lek Dysport jest obecnie refundowany w dwóch programach lekowych, nie może być zakwalifikowany jako świadczenie gwarantowane. Natomiast wniosek o objęcie refundacją leku Dysport należy, zgodnie z art. 24 ust.5 ustawy o refundacji, potraktować jako wniosek o objęcie refundacją dodatkowego wskazania.

Po przeprowadzeniu dyskusji nt. objęcia refundacją leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem.

Następnie na wniosek Rady, która uznała że należy rozszerzyć treść uzasadnienia stanowiska w tej sprawie, Michał Myśliwiec zarządził reasumpcję głosowania.

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

W dalszej kolejności, po przeprowadzeniu dyskusji dot. kwalifikacji świadczenia zdrowotnego „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem.



c.d. Ad.7. W wyniku przeprowadzonej dyskusji nad tematem objętym tym punktem porządku obrad tj. przygotowania stanowiska w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, Rada przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877 - w wyniku głosowania 7 głosów za, 2 głosy przeciw;
- 2) Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884 - w wyniku głosowania 7 głosów za, 2 głosy przeciw;
- 3) Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891 - w wyniku głosowania 7 głosów za, 2 głosy przeciw;
- 4) Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907 - w wyniku głosowania 7 głosów za, 2 głosy przeciw.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-RK-4351-9/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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


Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-15/2013 „Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg, we wskazaniu: zespół MERRF.”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.12. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:30.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 180/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib) kod EAN: 5909991004484
we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-
dodatniego (ICD-10 C 34)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34).

Uzasadnienie

Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004507 oraz Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą Programu Lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484.

Problem zdrowotny

Rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. non-small lung cancer, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc. Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, ok. 40%)
- gruczolowy (ang. adenocarcinoma, ok. 30%)



- wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma, ok. 10%)

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na występowanie u pacjentów z NDRP o histologii głównie gruczołowej rearanżacji genu ALK. Szacuje się, że rearanżacja ta występuje w przypadku do ok. 5% ww. raka.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach in vivo.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla kryzotynibu (KRZ) wnioskodawca wskazał docetaksel (DOC) oraz pemetreksed (PEM) bez określania linii leczenia (II lub kolejne) oraz sprawności pacjentów w skali ECOG.

W opinii analityków Agencji wybór powyższy należy uznać za zasadny w odniesieniu do stosowania KRZ w II linii leczenia w przypadku pacjentów o sprawności w skali ECOG na poziomie 0 – 1 pkt. W przypadku II linii leczenia pacjentów o sprawności w skali ECOG na poziomie 2 pkt., wg analityków Agencji możliwą dla KRZ technologią alternatywną mogłaby być chemioterapia wielolekowa oparta na związkach platyny lub BSC.

W III linii leczenia komparatorem dla KRZ w polskich warunkach może być chemioterapia lub BSC bez względu na stan sprawności pacjentów. Rekomendacje kliniczne nie donoszą o możliwości stosowania w leczeniu NDRP IV i kolejnych linii leczenia.

Skuteczność kliniczna

Głównym badaniem nad efektywnością kliniczną wnioskowanej technologii było jedno niezaślepienie, dwuramiennie RCT – PROFILE 1007 – porównujące KRZ vs CHEM (PEM lub DOC). Oprócz braku zaślepienia, badanie to odznaczało się innymi ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych – u pacjentów z grupy CHEM, w momencie stwierdzenia progresji choroby, można było zastosować procedurę one-way cross-over polegającą na przeniesieniu ich do jednoramiennego badania PROFILE 1005, w którym stosowano KRZ. Możliwe było także stosowanie terapii przydzielonych w ramach randomizacji po stwierdzeniu progresji, jeśli takie postępowanie w opinii badacza zostało uznane za korzystne dla pacjenta. Ww. badanie dodatkowo nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej AWA, co dodatkowo utrudnia interpretację dostępnych danych.

Do badania włączono 347 chorych – 173 do grupy KRZ i 174 do grupy CHEM. W obu grupach ok. 44% chorych stanowili mężczyźni, a mediana wieku wynosiła ok. 50 lat. Ok. 50% osób w obu grupach było rasy kaukaskiej, ok. 45% stanowili Azjaci. Ponad 60% chorych w każdej z grup stanowiły osoby nigdy niepalące tytoniu, a ok. 30% byli palacze. Ocena typu histologicznego nowotworu wykazała, że u większości osób w obu grupach (ok. 95%) zdiagnozowano raka gruczołowego. Stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0 do 1 pkt. u ponad 90% chorych, natomiast przerzuty do mózgu odnotowano u ok. 35% chorych w każdej z grup. Ponad 90% chorych w chwili włączenia do badania miało raka z przerzutami, pozostali mieli raka uogólnionego miejscowo. Charakterystyka rozdzielna chorych z grup PEM i DOC nie odbiegała od charakterystyki dla wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy CHEM.

Wiadomo, że do 30 marca 2012 r. w grupie KRZ leczenie otrzymywało 85 chorych (49%), a w grupie CHEM – 28 (16%). 58 pacjentów w grupie KRZ oraz 17 w grupie CHEM kontynuowało leczenie pomimo spełnienia kryteriów RECIST odnośnie progresji choroby, mediana czasu trwania takich terapii 'po progresji' wyniosła 15,9 tyg. (zakres: 2,9 – 73,4) i 6,9 (zakres: 6,0 – 42,0), odpowiednio.

W momencie przedstawienia wyników, 112 (64,4%) chorych z grupy CHEM zmieniło leczenie na KRZ, a 34 pacjentów (20%) przerwało leczenie CHEM i nie rozpoczęło leczenia KRZ, w tym 13 pacjentów, którzy zmarli w czasie podawania CHEM lub przed rozpoczęciem follow-up.

W analizie ITT wykazano istotną statystycznie przewagę KRZ nad CHEM w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, jakim był czas do wystąpienia progresji choroby (PFS): mediana PFS w grupie KRZ wyniosła 7,7 mies. (95% CI: 6,0 – 8,8), w grupie CHEM 3,0 mies. (95% CI: 2,6 – 4,3) i HR = 0,49 (95% CI: 0,37 – 0,64), $p < 0,001$. Analiza AT porównująca medianę PFS w grupie KRZ – 7,7 mies. (95% CI: bd) – z poszczególnymi schematami chemioterapii oddzielnie również wykazała przewagę KRZ:

- mediana PFS w grupie PEM wyniosła 4,2 mies. (95% CI: bd) i HR = 0,59 (95% CI: 0,43 – 0,80), $p < 0,001$
- mediana PFS w grupie DOC wyniosła 2,6 mies. (95% CI: bd) i HR = 0,30 (95% CI: 0,21 – 0,43), $p < 0,001$,

Mediana OS w analizie ITT pośredniej w grupie KRZ wyniosła 20,3 mies. (95% CI: 18,1 – nie osiągnięto), w grupie CHEM 22,8 mies. (95% CI: 18,6 – nie osiągnięto), a HR = 1,02 (95% CI: 0,68 – 1,54), $p = 0,54$. Ostateczne wyniki dla tego parametru spodziewane są na koniec 2015 roku.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa badania PROFILE 1007 często przedstawia łącznie dane zebrane do czasu progresji choroby z danymi zebranymi po progresji. O ile dane zebrane do progresji nie budzą wątpliwości, bo dotyczą pacjentów stale do tego czasu przyjmujących jedną, przydzieloną w czasie randomizacji terapię (KRZ lub CHEM), o tyle dane po progresji są problematyczne w interpretacji – po progresji pacjenci mogli kontynuować zadane leczenie i część tak zrobiła, a osoby z grupy CHEM mogły poza tym zacząć przyjmować KRZ w ramach innego badania i tak postąpiła większość z nich. Bezpieczeństwo oceniono w analizie AT (as-treated – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali min. 1 dawkę leku), zatem u tych osób, które przyjęły min. jedną dawkę leku i jak wskazuje publikacja Shaw 2013 – do 28 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu. Zestawiając powyższe fakty, nie jest pewne m.in., czy dane po progresji obejmują chorych, którzy po progresji po CHEM zaczęli przyjmować KRZ – mieli być bowiem włączeni do innego badania (PROFILE 1005). Należy mieć to na uwadze analizując wyniki przedmiotowego badania. W tym kontekście najjaśniejszy obraz może dawać jedno dostępne zestawienie zdarzeń niepożądanych, w którym liczbę zdarzeń ogółem oraz liczbę pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami podano w podziale na obserwowane do czasu wykazania przez pacjentów progresji oraz raportowane łącznie dla czasu do i po progresji. Wg tego zestawienia, do czasu stwierdzenia progresji choroby stosowanie KRZ prowadziło do większej o ok. 50% liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niż stosowanie CHEM. W porównaniu do grupy CHEM w grupie KRZ do progresji zaobserwowano także kilkuprocentowo większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami ogółem, ciężkimi zdarzeniami ogółem, zdarzeniami w stopniu 3 i 4 oraz zdarzeniami w stopniu 5. Więcej zdarzeń oraz pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami obserwowano w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM także, gdy analizowano czas do progresji łącznie z czasem po progresji.

W innych zestawieniach dostępne są tylko dane raportowane łącznie dla podawania KRZ i CHEM do progresji i po progresji.

Analiza liczby pacjentów z poszczególnymi typami zdarzeń niepożądanych badania PROFILE 1007, jeśli wystąpiły u co najmniej 15%, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5%, wskazuje, że w grupie KRZ ok. dwukrotnie częściej niż w grupie CHEM obserwowano:

- zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, na które składały się: biegunki (60% vs 19%), nudności i wymioty (odpowiednio, 55% vs 37% i 47% vs 18%, przy czym zużycie leków przeciwwymiotnych było istotnie większe w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM (67% vs 20%)) i zaparcia (42% vs 23%),
- zaburzenia wątroby w postaci podwyższonego poziomu transaminaz (38% vs 15%),
- obrzęk (31% vs 16%),
- infekcje górnych dróg oddechowych (26% vs 13%),
- zaburzenia smaku (26% vs 9%),
- zawroty głowy (22% vs 8%).

Charakterystycznym efektem niepożądanym KRZ wydają się być zaburzenia widzenia (KRZ: 60% vs CHEM: 9%), na które składały się m.in. fotopsje, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, efekt halo lub światłowstręt, chromatopsja lub podwójne widzenie oraz obniżona ostrość widzenia. Z kolei w grupie CHEM było więcej niż w grupie KRZ pacjentów doświadczających: zmęczenia (33% vs 27%), duszności (19% vs 13%), wysypki (17% vs 9%) oraz łysienia (20% vs 8%).

W odniesieniu do zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, uwagę zwracają o wiele częstsze w grupie KRZ niż w grupie CHEM zaburzenia widzenia (16% vs 2%). Z kolei w grupie CHEM częściej niż w grupie KRZ występowała neutropenia (19% vs 13%), a znacznie częściej gorączka z neutropenią (9% vs 0,1%). W grupie KRZ u 4% pacjentów raportowano wydłużenie odstępu QT, jednak brak danych do porównania z grupą CHEM (nie przeprowadzono w niej badań EKG).

Dodatkowo, publikacja Shaw 2013 podaje, że zdarzenia w stopniu 3 i 4 związane z leczeniem wystąpiły u 33% pacjentów z grupy KRZ i 32% pacjentów z grupy CHEM, ciężkie zdarzenia związane z leczeniem – u 12% i 14% odpowiednio, a zdarzenia związane z leczeniem prowadzące do stałego zaprzestania leczenia – u 6% i 10% odpowiednio. Publikacja nie podaje, czy chodzi o zdarzenia występujące do progresji choroby, czy raportowane przed progresją łącznie z tymi po progresji.

Ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu i pochodzących z czasu sprzed i po progresji i występujących u ≥ 3 pacjentów w którejkolwiek grupie było niewiele i były to: gorączka z neutropenią (KRZ: 1 pacj. vs CHEM: 12 pacj.), zapalenie płuc (7 vs 3), duszność (4 vs 2), śródmiąższowe zapalenie płuc (3 vs 0) oraz zatorowość płuc (5 vs 3).

Wśród pacjentów włączonych do badania doszło do łącznie 96 zgonów:

- 32 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 32 (23 w grupie KRZ i 9 w grupie CHEM) w czasie follow-up
- 18 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 12 w czasie follow-up w odniesieniu do pacjentów, którzy weszli do badania PROFILE 1005
- 1 u pacjenta włączonego do badania przez pomyłkę do grupy KRZ i zareportowanego w czasie follow-up
- 1 w grupie CHEM, ale przed podaniem leczenia na skutek próby samobójczej.

Xalkori, ze względu na swój profil bezpieczeństwa, objęty jest Planem Minimalizacji Ryzyka nakierowanym m.in. na podwyższone ryzyko wydłużenia odstępu QT oraz występowanie zaburzeń widzenia. W ramach tego planu podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do dostarczania personelowi medycznemu broszur informacyjnych zawierających opis zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń, jak i karty ostrzegawczej dla pacjenta. Lek objęty jest też dodatkowym monitorowaniem (symbol czarnego trójkąta w ChPL i Ulotce dla Pacjenta).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy było porównanie opłacalności KRZ (Xalkori) w porównaniu z DOC oraz PEM, u wcześniej leczonych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Ostatecznie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której porównano opłacalność następujących schematów leczenia:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block containing information, all obscured by yellow bars.]

[Redacted text]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 2013 roku brytyjski NICE oraz szkocki SMC wydały negatywne rekomendacje dotyczące refundacji wnioskowanej technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Z kolei francuski HAS w tym samym roku wydał rekomendacje pozytywną.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-13/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 181/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib) kod EAN: 5909991004507
we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-
dodatniego (ICD-10 C 34)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34).

Uzasadnienie

Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004507 oraz Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą Programu Lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004507.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisko 180/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisko 180/2013.



Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisko 180/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisko 180/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisko 180/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisko 180/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisko 180/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisko 180/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisko 180/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisko 180/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisko 180/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisko 180/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-13/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia.

Uzasadnienie

Lek Iressa (gefitynib) należy do leków, których mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR.

Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne środki w tym docetaksel. Z drugiej jednak strony podstawowe badanie (Kim 2008) nie wykazało różnic w całkowitym przeżyciu między docetaksem a gefitynibem u pacjentów w II linii leczenia, co więcej nie wykazano różnic w subpopulacjach różniących się ekspresją EGFR. Ponadto w badaniu Douillard 2010 w subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR dla żadnej z subpopulacji badanych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pod względem całkowitego przeżycia pomiędzy grupą przyjmującą gefitynib a grupą otrzymującą docetaksel. Badanie oceniające inny inhibitor EGFR erlotynib z gefitynibem nie miało charakteru badania porównawczego i dlatego nie może stanowić dowodu na identyczną skuteczność obu leków (Kim 2012).

Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność gefitynibu i docetakselu należy zwrócić także uwagę, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.

Negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 podkreśla brak wystarczających danych udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP, także w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. NICE nie zajęła stanowiska odnośnie



do stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynib): 250mg, tabletki, 30 tabl., kod EAN: 5909990717231; we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia). Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji) lek, dostępny w programie lekowym, bezpłatnie.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 80% wszystkich przypadków raka płuca. NDRP charakteryzują się dużą różnorodnością utkania histologicznego i w około 50% przypadków wykazują utkanie mieszane. Ponadto wykazano, że w NDRP może dojść do zmian w metabolizmie genu EGFR (silnej ekspresji białka EGFR oraz amplifikacji lub mutacji somatycznych w domenie tyrozynowej (TK)). W Polsce populacja chorych na raka płuca, zgodnie z danymi przedstawionymi w KRN w 2010 roku, obejmowała 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet. Natomiast według danych podanych przez eksperta klinicznego, z powodu zaawansowanego gruczolakoraka lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionego utkania oraz ze stwierdzoną mutacją genu EGFR, leczonych jest ok. 250 chorych rocznie, przy czym populacja docelowa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym, będzie liczyć ok. 100 chorych. Leczenie III stopnia choroby ma na celu wstrzymanie progresji choroby natomiast leczenie stopnia IV NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. Wykazano, iż 5-letnie przeżycie chorych na raka płuca wynosi 10-14%, a przyczyną tak złego rokowania jest późne rozpoznanie choroby (w zaawansowanych stopniach: III, IV).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Gefitynib (GEF) jest wybiórczym, małowązątkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor , EGFR), który odpowiada za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych oraz nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów. Dlatego też gefitynib jest skuteczny u chorych na nowotwór z obecną mutacją aktywującą domeny kinazy tyrozynowej EGFR.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP jako leki stosowane w II linii terapii NDRP w stopniu III i IV wymieniają: **docetaksel** (wszystkie wytyczne), **pemetreksed**, **erlotynib** i gefitynib (leki oznaczone pogrubioną czcionką są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce – na podstawie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”). Leki te (oprócz gefitynibu) zgodnie z opinią eksperta klinicznego są obecnie stosowane w Polsce w II linii leczenia NDRP zaawansowanego miejscowo bądź uogólnionego.

Ponadto w opinii eksperta erlotynib i gefitynib charakteryzują się lepszą skutecznością i profilem bezpieczeństwa względem leków cytotoksycznych (pemetreksed i docetaksel). Dlatego też, zgodnie ze zdaniem eksperta, pemetreksed i docetaksel nie powinny być stosowane u chorych z obecnością mutacji w genie EGFR.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Iressa (gefitynib, GEF) w porównaniu do docetakselu (DOC), erlotynibu (ERL) oraz pemetreksedu (PEM), stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Iressa (gefitynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP (głównie w stopniu IV), spośród których 4 rekomendacje są pozytywne. Nie wskazują one jednak konkretnych dowodów naukowych uzasadniających podawanie gefitynibu zamiast innych technologii lekowych, powszechnie stosowanych jako II linia leczenia (głównie docetakselu). Również negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 podkreśla brak wystarczających dowodów, udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP. W odnalezionych badaniach nie wykazano bowiem zwiększenia całkowitego przeżycia u chorych we wnioskowanej populacji względem chorych stosujących docetaksel. Zasygnalizowano również brak wiarygodnych wyników, świadczących o lepszej skuteczności gefitynibu w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. Ponadto rekomendacja wydana przez NICE nie zawiera stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze

względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP. Spośród nich, 2 rekomendacje są pozytywne (francuska HAS z 2009 roku oraz australijska PBAC z 2004 roku) a 3 rekomendacje są negatywne (kanadyjska Ontario z 2013 roku oraz CADTH z 2004 roku, a także szkocka SMC z 2010 roku). Rekomendacja NICE z 2009 roku nie podaje stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Uwagi do programu lekowego

[Redacted content]

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-11/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia), sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 183/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu
monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych
wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat
z nowo rozpoznaną padaczką

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Lek powinien być dostępny na receptę, w ramach grupy limitowej leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne. Lek powinien być dostępny z odpłatnością [redacted].

Uzasadnienie

Obecnie levetiracetam w tabletkach znajduje się na liście leków refundowanych we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna. Brak refundacji postaci w płynie poważnie ogranicza możliwość stosowania leku u osób, które nie są w stanie przyjmować tabletek.

Koszty leczenia levetiracetamem są kilkakrotnie wyższe od terapii obecnie stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, przy podobnej skuteczności klinicznej, dlatego zdaniem Rady Przejrzystości, cena leku Vetira powinna ulec znacznemu obniżeniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vetira (levetiracetam) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnego za odpłatnością ryczałtową, we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej „166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – levetiracetam – płynne postacie farmaceutyczne” produktu leczniczego Vetira (levetiracetam) roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka po 300 ml+strzykawka o poj. 10 ml.

Problem zdrowotny

Padaczka to występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę. Terminem „padaczka” określa się bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo różnorodnym patomechanizmie. Można przyjąć, że w Polsce częstość występowania padaczki wynosi ok. 1 proc. ogólnej populacji; oznacza to, że mamy ok. 400 tys. chorych na padaczkę. Jeżeli jednak uwzględni się wystąpienie przynajmniej jednego napadu w ciągu całego



życia człowieka to liczby te wzrastają do 5 proc., co oznacza, że w Polsce 2 mln ludzi miało, bądź będzie miało jeden napad padaczkowy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Vetira (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14) zawiera substancję czynną lewetiracetam. Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania in vitro wykazały, że lewetiracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach in vitro wykazano, że lewetiracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetiracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetiracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla lewetiracetamu (Vetira, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w analizie wnioskodawcy wskazano: lamotryginę, karbamazepinę (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu). Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira (lewetiracetam, roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do: karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą) z zastosowaniem lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. W związku z tym, w analizie wnioskodawcy dowiedziono biorównoważności lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek (badanie Coupez 2003, 2004), a następnie porównano lewetiracetam (w postaci tabletek) z karbamazepiną i lamotryginą (w postaci tabletek). Takie postępowanie zostało uznane za zasadne.

Bazując na wynikach powyższego badania, w opracowaniu wnioskodawcy uwzględniono 6 randomizowanych badań klinicznych i 1 nierandomizowane badanie z zastosowaniem lewetiracetamu w formie tabletek względem karbamazepiny o standardowym lub kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w postaci tabletek oraz 2 randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem lewetiracetamu w formie tabletek względem lamotryginy w postaci tabletek.

Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących lewetiracetam z kwasem walproinowym, walproinianem sodu oraz kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu. Próba pośredniego porównania wymienionych interwencji przez wspólny komparator również zakończyła się niepowodzeniem. Wnioskodawca odnalazł 2 randomizowane badania, w których kwas walproinowy z walproinianem sodu porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu, jednakże nie zdecydował się na przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na istotną heterogeniczność uwzględnionych badań.

W badaniach NCT00438451, Guido 2007 lewetiracetam okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy od karbamazepiny w następujących punktach końcowych: ukończenie leczenia i udziału w badaniu, kontynuacja leczenia, rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem). Jednak w badaniach Trinka 2012 oraz Brodie 2007 odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w grupie lewetiracetamu.

W ocenie skuteczności lewetiracetamu i lamotryginy nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Podsumowując, wyniki porównania lewetiracetamu z karbamazepiną i lamotryginą wskazują na ich podobną skuteczność w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Ocena jakości życia

W badaniu Cho 2011 wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę w zakresie oceny: nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3 oraz według obliczeń autorów badania, nasilenia lęku w skali HAS i nasilenia depresji w skali BDI-2. Istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę autorzy badania wykazali również w przypadku oceny wydajności snu oraz krótszego czasu trwania czuwania wtrąconego w grupie badanej leczonej lewetiracetamem i w procentowym udziale fazy 3 snu wolnofalowego w grupie kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu.

W badaniu Helmstaeter 2010, w grupie leczonej lewetiracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu, istotną statystycznie ($p > 0,05$) poprawę wykazano w przypadku odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pogorszenia wyników w teście EpiTrack, zdolności poznawczych w ocenie lekarza i codziennej aktywności w ocenie pacjentów oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poprawę zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz w ocenie samych pacjentów.

W badaniu NCT00438451, w grupie badanej leczonej lewetiracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu, ocena jakości życia była istotnie statystycznie ($p > 0,05$) lepsza w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych, poziomu energii lub jej braku, zdolności poznawczych oraz ogólnej oceny jakości życia.

W tym samym badaniu, w grupie leczonej lewetiracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę, ocena jakości życia była istotnie statystycznie ($p > 0,05$) lepsza w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych i zdolności poznawczych.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej lewetiracetamem (tabletki) w dawce 1 000 mg/dobę istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów doświadczył ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) w dawce 600 mg/dobę. W zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazano, iż lewetiracetam to lek o podobnym profilu bezpieczeństwa do karbamazepiny.

W badaniach porównujących bezpieczeństwo stosowania lewetiracetamu i lamotryginy, lewetiracetam okazał się porównywalnie bezpieczny ($p > 0,05$) do lamotryginy w odniesieniu do: ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i wystąpienia działań niepożądanych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni lub 58 tygodni. W grupie leczonej lewetiracetamem (tabletki, 2 000 mg/dobę), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki, 200 mg/dobę), odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$): mniejszy odsetek pacjentów, który doświadczył wystąpienia: wysypki i nudności oraz większy odsetek występowania: zmęczenia, agresji, drżenia. Przy porównaniu skuteczności klinicznej lewetiracetamu w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotrygina w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę, w grupie badanej leczonej lewetiracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy lamotryginy, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: suchości w ustach, zapalenia oskrzeli, upadków, bólu mięśni, napadów padaczkowych typu grand mal, napadów padaczkowych częściowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia zapalenia noso-gardzieli.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vetira wynika, że działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są senność i zmęczenie, natomiast często występują infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie, depresja, zmiany nastroju, wrogość, drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd, ból mięśni i przypadkowe urazy.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono 2 ostrzeżenia opublikowane w 2010 roku, dotyczące możliwości wystąpienia błędu dawkowania podczas stosowania roztworu doustnego Keppra (levetiracetam) w związku ze zmianą oznaczenia podziałek na strzykawkach oraz pojawieniem się nowych opakowań leku dla niemowląt i dzieci w wieku do 4 lat.

Z danych zawartych w EPAR wynika, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Keppra (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to senność i astenia (osłabienie) lub uczucie zmęczenia. Preparatu Keppra® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na lewetiracetam lub inne pochodne piroolidynowe (leki o podobnej budowie jak lewetiracetam) lub na którykolwiek składnik preparatu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Keppra® przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu.

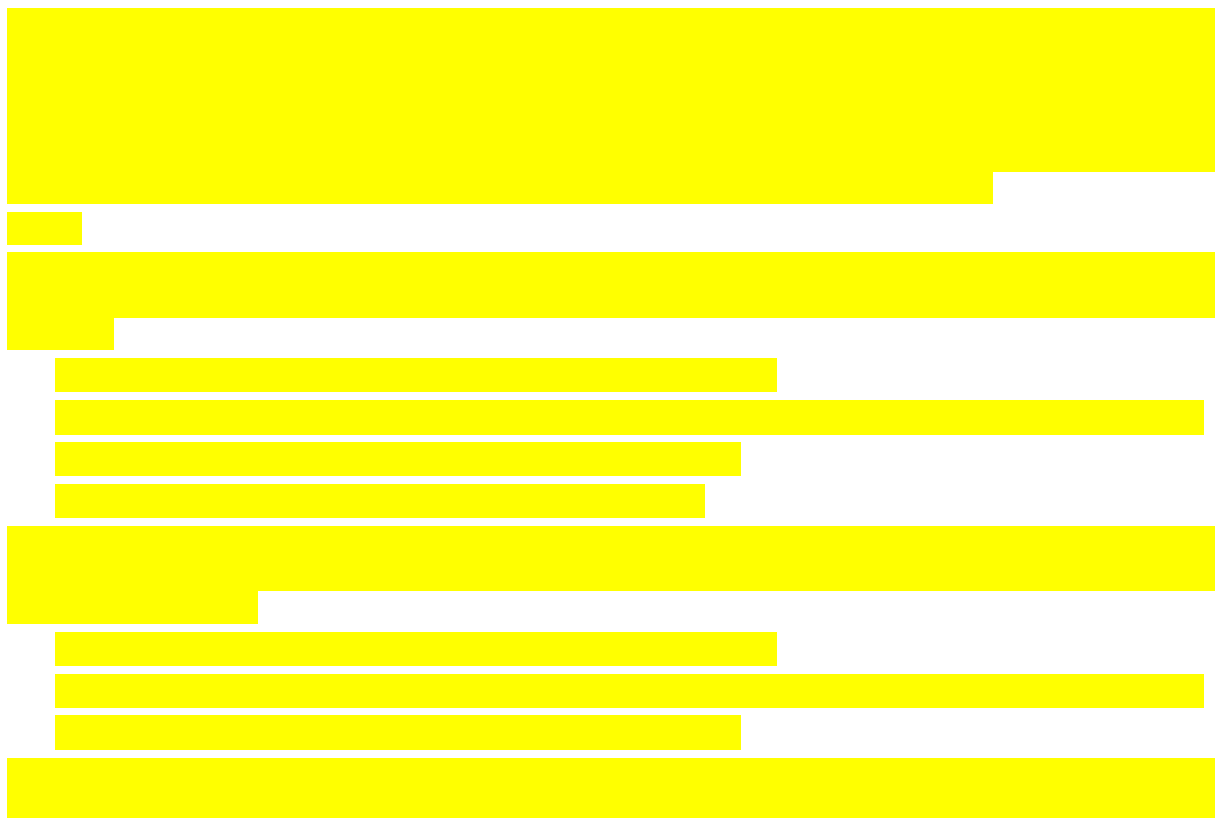
Na stronach FDA zidentyfikowano również 2 ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu Keppra® w połączeniu z preparatem Kaletra® (lopinawir/rytonawir). FDA i Podmiot odpowiedzialny (UCB Pharma) w roku 2003 powiadomiły służby zdrowia o możliwościach wystąpienia błędów w dawkowaniu podczas stosowania leku przeciwpadaczkowego Keppra® (levetiracetam) oraz leku antyretrowirusowego Kaletra® (lopinawir z rytonawirem). Podkreślają one, że należy mieć na uwadze fakt, iż pacjenci otrzymujący nieprawidłowe dawkowanie leków byłoby nadmiernie narażeni na niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, pacjenci z padaczką, którzy nie otrzymają leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość błędu podania nieprawidłowej dawki leku, będą leczeni w sposób niewystarczający i mogą u nich wystąpić poważne konsekwencje, m.in. w postaci stanów padaczkowych.

W 2009 roku FDA opublikowała ostrzeżenie dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych takich jak karbamazepina, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramata, walproinian, zonisamid, w związku z 2-krotnie większym ryzykiem popełnienia samobójstwa przez pacjentów z padaczką, zaburzeniami psychicznymi i innymi schorzeniami (np. migreną lub bólem neuropatycznym) przyjmujących te leki (0,43%) w porównaniu do chorych otrzymujących aktywne placebo (0,22%).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych



[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla przedmiotowej technologii odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje kliniczne (CADTH, 2011, HAS 2010, SMC 2007) oraz 2 pozytywne (HAS 2009, PBAC 2008) i 2 negatywne (NICE 2012, SMC 2007) rekomendacje finansowe. Agencja NICE negatywną rekomendację wytłumaczyła tym, iż koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2011 r., aby lewetiracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

Dodatkowe uwagi Rady

Rady Przejrzystości zwraca uwagę, że współistnienie na liście refundacyjnej w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego wskazań: „padaczka lekooporna” i „padaczka” może wzbudzać wątpliwości lekarzy, ponieważ pojęcie „padaczka” jest szersze i zawiera w sobie pojęcie „padaczka lekooporna”.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-5/2013, o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam), roztwór doustny we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, sierpień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 9 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy, Polska**, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy, Polska**



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), kod EAN: 5909990729227, we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Dysport ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego, który powinien być uzupełniony o:

- warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną,
- dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku.

Rada Przejrzystości proponuje włączenie leku Dysport do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Wnioskodawca zaproponował akceptowalny instrument dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i codzienne czynności - skala SIS. Ma udowodnioną znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg.

W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 500 j.m., kod EAN: 5909990729227 we wskazaniu:



leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I63; I61; I69).

Problem zdrowotny

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Badania przeprowadzone w populacjach zagranicznych wskazują, że spastyczność rozwija się u 18–43% pacjentów po udarze.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dysport - toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań. Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową, działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholin. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholin. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.

Lek został zarejestrowany 18.09.1997 r.

Inne zarejestrowane wskazania leku poza wnioskowanym to:

- dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym;
- kurczowy kręcz szyi u dorosłych;
- kurcz powiek u dorosłych;
- połowiczny kurcz twarzy u dorosłych;
- nadmierna potliwość pach.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne refundowane w Polsce to clonazepamum oraz tizanidinum. Leki wymienione przez ekspertów klinicznych nie są objęte refundacją.

Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna, przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że preparat Dysport dodany do BSC (ang. *Best Supportive Care*, najlepsza opieka podtrzymująca), przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych. Stosowanie preparatu Dysport prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- wzrostem prawdopodobieństwa dowolnej redukcji MAS (ang. *Modified Ashworth Scale*, zmodyfikowana skala Ashwortha) w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 1,25 [1,01; 1,56])
- wzrostem prawdopodobieństwa znacznej redukcji MAS w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 3,51 [1,21; 10,20])
- redukcją średniego napięcia mięśniowego wg skali MAS:
 - w palcach – po 4 tyg. od iniekcji ($p < 0,001$) i łokciu – po zastosowaniu dawki 1000 U ($p < 0,002$);
 - w palcach (MD = -7,13 [-12,51; -1,75]) oraz nadgarstku (MD = -11,32 [-16,14; -6,51]) – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U;
 - w łokciu – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500 U (MD = -13,00 [-21,19; -4,81]);
- wzrostem zakresu ruchu:
 - aktywnego w palcach – po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 1000 U (RR = 1,72 [1,08; 2,72]);
 - biernego w nadgarstku po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U (MD 500–1000U = 9,09 [0,06; 18,13]).

Istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport nad BSC obserwowano także w zakresie redukcji bólu, poprawy funkcjonalności ogólnej oraz zadaniowej. Znamiennej statystycznie poprawie uległa także jakość życia

w wybranych domenach, uwzględniających: komunikację, codzienne czynności, ból oraz dyskomfort czy funkcjonowanie ogólne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna

Ocenę efektywności praktycznej preparatu Dysport przeprowadzono na podstawie nierandomizowanej, prospektywnej próby klinicznej, uwzględniającej 51 pacjentów. Analiza danych wykazała, że we wszystkich 3 cyklach terapii (1 cykl odpowiada 1 podaniu preparatu) znamiennej statystycznie redukcji ulegało napięcie mięśniowe, ogólny stopień niepełnosprawności (skala PDS), ogólny stopień niepełnosprawności stanowiącej obciążenie dla opiekuna (skala CBS), a także dolegliwości bólowe. Korzyści terapeutyczne z zastosowania preparatu Dysport obserwowano także w odniesieniu do wzrostu zakresu ruchu aktywnego i biernego, mierzonych w obrębie kończyny górnej. Jednocześnie wyniki odnalezionego badania potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa preparatu Dysport, opisywany w badaniach eksperymentalnych.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie [REDACTED] w porównaniu z BSC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania. [REDACTED]

[REDACTED]. Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie alertów i ostrzeżeń wydanych przez wybrane agencje zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wskazała na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej poza miejsce podania, co może skutkować wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: osłabienie mięśni, problemy z przetykaniem (dysfagia), zachłyśnięcie lub niewydolność oddechowa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków NFZ związanych z finansowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport) w terapii spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów po udarze mózgu w warunkach polskich.

Analiza przeprowadzona została z perspektywy NFZ,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował 2 rozwiązania, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków wynikającemu z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, dotyczącej finansowania w Polsce ze środków publicznych preparatu Dysport (toksyna botulinowa typu A) u dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu:

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (3 pozytywne i jedna częściowo pozytywna), które wskazują na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze. Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie one są rekomendacjami pozytywnymi.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-6/2013, „Wniosek o objęcie refundacją Leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)”, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 Warszawa, Polska



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 185/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny
górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”
jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań i warunków realizacji do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę wielospecjalistycznej opieki i rehabilitacji, doświadczenia klinicznego, finansowanie toksyny botulinowej ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach programu lekowego. Tożsame stanowisko przedstawiła również Rada Konsultacyjna w dniu 30.03.2009 r.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest wydanie rekomendacji na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach, dotyczącej kwalifikacji świadczenia zdrowotnego pn. „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej” które będzie realizowane w warunkach:

1. Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna – świadczenie gwarantowane realizowane w warunkach ambulatoryjnych przez poradę lekarską rehabilitacyjną;
2. Fizjoterapia ambulatoryjna – świadczenie gwarantowane realizowane w warunkach ambulatoryjnych przez wizytę terapeutyczną i zabieg fizjoterapeutyczny;
3. Rehabilitacja ogólnoustrojowa, w tym rehabilitacja dla określonej grupy pacjentów w szczególności po mastektomii, ze stwardnieniem rozsianym, dysfunkcja ręki – świadczenie gwarantowane realizowane w warunkach ośrodka lub oddziału dziennego. Świadczenia te są udzielane świadczeniobiorcom, których stan zdrowia nie pozwala na rehabilitację w warunkach ambulatoryjnych, a którzy nie wymagają całodobowego nadzoru medycznego. Rehabilitacja ma na celu przywrócenie świadczeniobiorcy maksymalnej sprawności fizycznej i powrót do udziału w życiu społecznym;
4. Rehabilitacja ogólnoustrojowa – świadczenie gwarantowane realizowane w warunkach stacjonarnych, udzielane świadczeniobiorcom, którzy ze względu na kontynuację leczenia wymagają stosowania kompleksowych świadczeń rehabilitacyjnych oraz całodobowego nadzoru pielęgniarskiego. Rehabilitacja ma na celu przywrócenie świadczeniobiorcy maksymalnej sprawności fizycznej i powrót do udziału w życiu społecznym;
5. Rehabilitacja neurologiczna – świadczenie gwarantowane realizowane w warunkach stacjonarnych, udzielane świadczeniobiorcom, którzy ze względu na kontynuację leczenia wymagają stosowania kompleksowych świadczeń rehabilitacyjnych oraz całodobowego nadzoru pielęgniarskiego.



Problem zdrowotny

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Badania przeprowadzone na populacjach zagranicznych wskazują, że spastyczność rozwija się u 18–43% pacjentów po udarze.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Z uwagi na niejednoznaczną nazwę świadczenia oraz wskazanie jedynie substancji czynnej bez określenia konkretnego produktu leczniczego, nie było możliwe wykonanie oceny technologii medycznej.

Alternatywne technologie medyczne

Nie dotyczy.

Skuteczność kliniczna

Nie dotyczy.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie dotyczy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na brak danych niemożliwy do wskazania.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (3 pozytywne i jedna częściowo pozytywna), które wskazują na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze. Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie one są rekomendacjami pozytywnymi.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach, dotyczącej kwalifikacji świadczenia zdrowotnego, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-430-2/2012, „Kwalifikacja świadczenia zdrowotnego „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej””, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 186/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764877)
we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie

Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877;
- Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907;

w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich.



Lek ma być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego oraz

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877.

Problem zdrowotny

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowiu, w przestrzeni wewnątrz – i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.

Średnia zachorowalność na mięsaki tkanek miękkich (MTM) w Unii Europejskiej mieści się w granicach 1,0–3,0/100 000/rok, a śmiertelność wynosi 0,6–0,8/100 000/rok. W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Votrient (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11) zawiera substancję czynną pazopanib, inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM.

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego (wnioskowane wskazanie), a także w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku przeglądu odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leków stosowanych w wnioskowanym wskazaniu, na podstawie których można stwierdzić, iż:

- w I linii leczenia rekomendowane jest stosowanie antracyklin (doksorubicyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ifosfamidem. Nie wykazano jednoznacznej przewagi terapii wielolekowej nad monoterapią z zastosowaniem antracyklin – zasadne w przypadku guzów wrażliwych na działanie cytotoksyczne,
- w II linii leczenia rekomendowane są: ifosfamid, gemcytabina z/bez docetakselu, dakarbazyna, trabektedyna, paklitaksel, winorelbina, BSC. Wytyczne wymieniają także leki celowane molekularnie, takie jak pazopanib (PZB).

Wnioskodawca jako komparatory zaproponował: trabektedynę (TRB), BSC (najlepszą terapię podtrzymującą), gemcytabinę z/bez docetakselu (GEM \pm DCL) oraz ifosfamid (IFD-SD) w dawce standardowej oraz wysokiej (IFD-HD).

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie bezpośrednio PZB vs BSC oraz porównania pośrednie na zasadzie zestawienia wyników badań dla PZB vs TRB, GEM+/-DCL, IFD-SD oraz IFD-HD. Wyniki tych zestawień należy interpretować z dużą ostrożnością.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją opisane w 16 publikacjach, w tym 1 badanie III fazy PALETTE porównujące pazopanib z BSC i 1 badanie II fazy ET-743-STS-201 porównujące trabektedynę w dawce 1,5 mg/m² q3wk (cykl trwający 3 tygodnie) 24-godziny z trabektedyną w dawce 0,58 mg/m² qwk (cykl trwający tydzień) 3-godziny. Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano 4 prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II opisane w 5 publikacjach. 1 badanie dotyczyło pazopanibu (Slejfer 2009), natomiast pozostałe 3 badania dotyczyły trabektedyny w dawce 1,5 mg/m² q3wk 24-godziny (Garcia-Carbonero 2004, Le Cesne 2004, Yovine 2004).

Do dodatkowej analizy klinicznej dotyczącej porównania z komparatorami: gemcytabiną z/bez docetakselu oraz ifosfamidem włączono 8 prac: 3 prace RCT porównujące: GEM+DOC vs GEM (2 badania Maki 2007 oraz Pautier 2012) oraz IFD-SD 1x5g vs IFD-SD 3x3g (1 badanie van Oosterom 2002) i dodatkowo 5 prac prospektywnych nRCT bez grup kontrolnych dla IFD-HD (5 publikacji: Cerny 1999, Le Cesne 1995, Nielsen 2000, Palumbo 1997, Patel 1997).

Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej są: brak badań bezpośrednio porównujących PZB z komparatorami; dane dotyczące efektywności klinicznej dla komparatorów pochodzą z badań fazy II z oraz bez randomizacji,

konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego na zasadzie zestawienia wyników ze względu na dużą heterogeniczność badań oraz brak wspólnej grupy referencyjnej, dane dotyczące jakości życia raportowano wyłącznie w pracy dla PZB, jednakże okres obserwacji dla tego punktu końcowego był zbyt krótki aby zbadać korelację pomiędzy korzyściami ze stosowania leku (np. wydłużenie PFS), a ogólnym samopoczuciem pacjentów.

Wyniki analizy klinicznej dla PZB vs BSC na podstawie badania PALETTE

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź raportowano jedynie u pacjentów otrzymujących PZB zarówno w ocenie badacza (9% pacjentów), jak również w ocenie niezależnego radiologa (6% pacjentów). Mediana czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła od 8,1 do 8,4 tyg. i utrzymywała się przez 32,1 do 38,9 tyg. (odpowiednio wg radiologa i badacza).

Istotną statystycznie przewagę PZB nad PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji ogólnej HR=0,31 [0,24; 0,40], $p < 0,0001$ oraz dla wszystkich analizowanych subpopulacji,
- mniejszy odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych RR=0,79 [0,71; 0,89], NNT=5,59 [3,80; 10,57];
- częściowa oraz łączna odpowiedź na leczenie RR=14,56 [0,88; 242,04], RD=0,06 [0,03; 0,09], NNT=18 [12, 40] wg niezależnego radiologa oraz RR=23,60 [1,45; 385,24], RD=0,09 [0,05; 0,13], NNT=11 [8, 19] wg badacza;
- stabilizacja choroby RR=1,74 [1,37; 2,22], RD=0,28 [0,18; 0,39], NNT=4 [3, 6] wg niezależnego radiologa oraz RR=1,92 [1,43; 2,58], RD=0,27 [0,17; 0,37], NNT=4 [3, 6] wg badacza;
- progresja choroby RR=0,41 [0,31; 0,54], RD=-0,34 [-0,44; -0,24], NNT=3 [3, 5] wg niezależnego radiologa oraz RR=0,42 [0,33; 0,53], RD=-0,39 [-0,49; -0,29], NNT=3 [3, 4] wg badacza,
- pogorszenia jakości życia w domenach związanych z oceną efektów niepożądanych terapii (biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty oraz zmęczenie).

Brak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu PZB vs PLC na podstawie badania PALETTE wykazano dla następujących punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS) zarówno w ramach interim analysis, jak również analizy końcowej, liczby zgonów ogółem, pogorszenia jakości życia w domenie ogólnej oceny stanu zdrowia.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz braku jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną

Wyniki analizy skuteczności przedstawionej przez wnioskodawcę dla PZB oraz TRBq3w wskazują, iż:

- w odniesieniu do wpływu terapii na progresję oraz przeżycie:
 - mediana PFS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 4,6 [3,7; 4,8] mies. natomiast w przypadku TRBq3wk 3,3 [2,1; 4,6] mies.,
 - mediana OS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 12,5 [10,6; 14,8] mies., natomiast w przypadku TRBq3wk 13,8 [12,5; 17,9] mies.,
 - odsetek pacjentów z progresją choroby w momencie końcowej analizy wyników wynosił 68% w grupie PZB oraz 76% w grupie TRBq3wk, (wnioskodawca zaznaczył, iż „ze względu na brak danych odnośnie długości okresu obserwacji interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona”).
- w odniesieniu do najlepszej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, w ocenie niezależnego radiologa:
 - u żadnego pacjenta zarówno w grupie PZB, jak również TRBq3wk nie obserwowano całkowitej remisji choroby,
 - częściową remisję raportowano u 6% leczonych PZB oraz 5% leczonych TRBq3wk,
 - stabilizację choroby stwierdzono u 68% leczonych PZB oraz 48% leczonych TRBq3wk,
 - progresję choroby obserwowano u 23% w grupie PZB oraz 38% w grupie TRBq3wk.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz w porównaniu do ifosfamidu.

Wyniki zestawienia wnioskodawcy:

- PZB wykazuje przewagę nad BSC w odniesieniu do: przeżycia wolnego od progresji choroby, prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby, ryzyka progresji choroby.
- GEM +DCL wykazuje przewagę nad GEM w odniesieniu do: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego.
- IFD-SD 3 x 3 g wykazuje przewagę nad IFD SD 1 x 5g w odniesieniu do: prawdopodobieństwa stabilizacji choroby, ryzyka progresji choroby.

W odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie i progresję choroby, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- mediany PFS: 4,6 mies. dla PZB, 6,2 mies. dla GEM + DCL, 3,0 dla GEM,
- mediany TTP: 1,5 mies. dla IFD-SD 1 x 5 g, 3,5 mies. dla IFD-SD 3 x 3 g,
- mediany OS: 12,5 mies. dla PZB, 17,5 mies. dla GEM + DCL, 11,5 mies. dla GEM oraz IFD-SD w dawce 1 x 5 g, 9,0 mies. dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g.

W odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- odpowiedzi częściowej oraz całkowitej (ORR): 6% dla PZB oraz IFD-SD 1 x 5 g, 16% dla GEM + DCL, 8% dla GEM oraz IFD-SD 3 x 3 g,
- choroby stabilnej: 66% dla PZB, 50% dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g, 28% dla IFD-SD w dawce 1 x 5 g oraz 18% i 15% odpowiednio dla GEM oraz GEM + DCL,
- progresji choroby: 23% dla PZB, 25% dla GEM + DCL, 37% dla GEM oraz 64% i 35% dla IFD-SD w dawkach odpowiednio 1 x 5 g oraz 3 x 3 g.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji dla PZB oraz IFD-HD

W analizie wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników porównania PZB oraz ifosfamid w wysokiej dawce na podstawie odnalezionych badań nRCT II fazy.

W badaniach dla IFD-HD nie raportowano odsetka pacjentów bez progresji choroby oraz PFS. Medianę przeżycia całkowitego raportowano w czterech pracach i wynosiła ona od 13 do 20 mies. (brak danych dla PZB). Czas do progresji oceniany w jednej pracy wynosił 3,7 mies. (brak danych dla PZB). Korzystając z kryteriów WHO stwierdzono, że odpowiedź całkowitą uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35% (dane dla PZB wg kryteriów RECIST).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie ChPL leku Votrient można stwierdzić, iż do bardzo częstych działań niepożądanych (częściej niż 1/10 pacjentów) zalicza się: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha), zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej. Do częstych działań niepożądanych (nie częściej niż 1/10 pacjentów) zaliczono: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy, senność, parestezje), uderzenia gorąca, krwawienia z nosa i chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, wybrane zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej, wpływ na wyniki wybranych badań diagnostycznych.

W odnalezionym na stronie URPL komunikacie zwrócono uwagę na obserwowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) w czasie leczenia pazopanibem nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczące czynności wątroby i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) stwierdzane przypadki niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem. W informacjach dotyczących bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezionych na stronie internetowej FDA (kwiecień 2012) powtarzają się ostrzeżenia o hepatotoksycznym działaniu leku, występowaniu zaburzeń czynności serca, incydentach krwotocznych, tętnicznych incydentach zakrzepowych, żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, perforacjach i przetokach w obrębie przewodu pokarmowego, występowaniu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), nadciśnienia.

Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa dla pazopanibu na podstawie badania PALETTE

W grupie PZB istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR=1,11 [1,04; 1,18], RD=0,10 [0,04; 0,15], NNH=11 [7; 24],
- zdarzenia niepożądane związane i niezwiązane z leczeniem wymagające przerwania terapii RR=6,35 [2,00; 20,17], RD=0,13 [0,08; 0,18], NNH=8 [6; 13],
- ciężkie zdarzenia niepożądane RR=1,76 [1,24; 2,50], RD=0,18 [0,08; 0,28], NNH=6 [4; 13].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem. W grupie PZB wystąpiło 8 zgonów, z których jeden nastąpił na skutek wielonarządowej niewydolności, w opinii badaczy najprawdopodobniej związanej z PZB lub z antybiotykoterapią.

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla PZB w porównaniu z BSC wykazano dla następujących punktów końcowych: biegunka stopień nasilenia, bóle żołądkowo-jelitowe; nudności; wymioty; zapalenie jamy ustnej; anoreksja; anoreksja; ból głowy; zaburzenia smaku; zawroty głowy; nadciśnienie tętnicze; spadek LVEF; choroby skóry; hipopigmentacja skóry; hipopigmentacja włosów; łysienie; wysypka rumieniowata; wysypka lub złuszczenie się naskórka; ból mięśniowy; nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych; utrata masy ciała; zapalenie śluzówek; zmęczenie; zmęczenie; wzrost poziomu ALT; wzrost poziomu AST.

Brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu PZB vs BSC zidentyfikowano dla następujących punktów końcowych: nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia smaku, incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze, objawowy spadek LVEF, duszność, kaszel, odma opłucnowa, hipopigmentacja włosów, wysypka lub złuszczenie się naskórka, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pochodzenia nowotworowego, ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk obwodowy, utrata masy ciała, zapalenie śluzówek, wzrost poziomu GGT, wzrost poziomu bilirubiny.

Z powodu znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej poniżej przedstawiono zestawienie wyników z analizy wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych dla porównania PZB z komparatorami. Poniższe wyniki zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z trabektedyną na podstawie RCT.

W przedstawionych przez wnioskodawcę zestawieniach zaznaczono, iż TRBq3wk częściej niż PZB związana jest z występowaniem:

- podwyższonego poziomu ALT (PZB vs BSC: RR=2,96 [1,05; 8,37], NNH=15 [8; 67] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=4,92 [2,78; 8,70], NNH=2 [2; 3] dla 3 stopnia nasilenia);
- podwyższonego poziomu AST (PZB vs BSC: RR=4,89 [1,16; 20,65], NNH=15 [9; 44] dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=10,25 [3,78; 27,79], NNH=3 [2; 5] dla 3 stopnia nasilenia),
- podwyższonego poziomu bilirubiny (PZB vs BSC: RR=1,03 [0,19; 5,54] NS dla st. nasilenia 1-4 oraz TRBq3wk vs TRBqwk: RR=1,93 [1,06; 3,51], NNH=10 [5; 81] dla 1-2 stopnia nasilenia).

Dodatkowo, należy dodać, iż punktu końcowego podwyższonego poziomu ALT st. 1-2 ryzyko względne dla TRB jest niższe niż dla grupy kontrolnej i wynosi RR=0,73 [0,59; 0,90], NNT=6 [4; 15].

Częściej w grupie TRBq3wk niż PZB obserwowano występowanie (wnioskodawca zaznaczył, iż „w badaniu dla TRB raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie zdarzenia niepożądane bez względu na ich związek z terapią”): bólu głowy (PZB: 23% vs TRB 28%), gorączki (10% vs 25%), kaszlu (17% vs 18%), nudności st. 1-4 (54% vs 75%), nudności st. 3-4 (3% vs 5%), wymiotów st. 1-4 (33% vs 44%), wymiotów st. 3-4 (3% vs 5%), zaparc (16% vs 35%), zawrotów głowy (11% vs 14%), zmęczenia (65% vs 75%).

Częściej w grupie PZB niż TRBq3wk obserwowano występowanie: anoreksji 1-4 st. (40% vs 22%), anoreksji 3-4 st. (6% vs <1%), biegunki 1-4 st. (58% vs 24%), biegunki 3-4 st. (5% vs <1%), duszności (20% vs 17%) oraz zmęczenia 3-4 st. (13% vs 8%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania pazopanibu z gemcytabiną z/bez docetakselu oraz z ifosfamidem na podstawie RCT.

Wyniki dla zdarzeń niepożądanych wspólnych dla wszystkich ocenianych interwencji:

- dla żadnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych,
- nieprawidłowy poziom hemoglobiny (częstość występowania w grupie): stopień 3 lub 4: IFD w dawce 3 g/m² x 3d - 20%; IFD w dawce 5 g/m² x 1d (15%), GEM + DCL (7%); SAE: PZB - 3%.
- bóle mięśniowe: PZB vs BSC (RR=2,62 [1,43; 4,82], NNH=6 [4; 14]), GEM+DCL vs GEM RR=4,03 [0,50; 32,43];

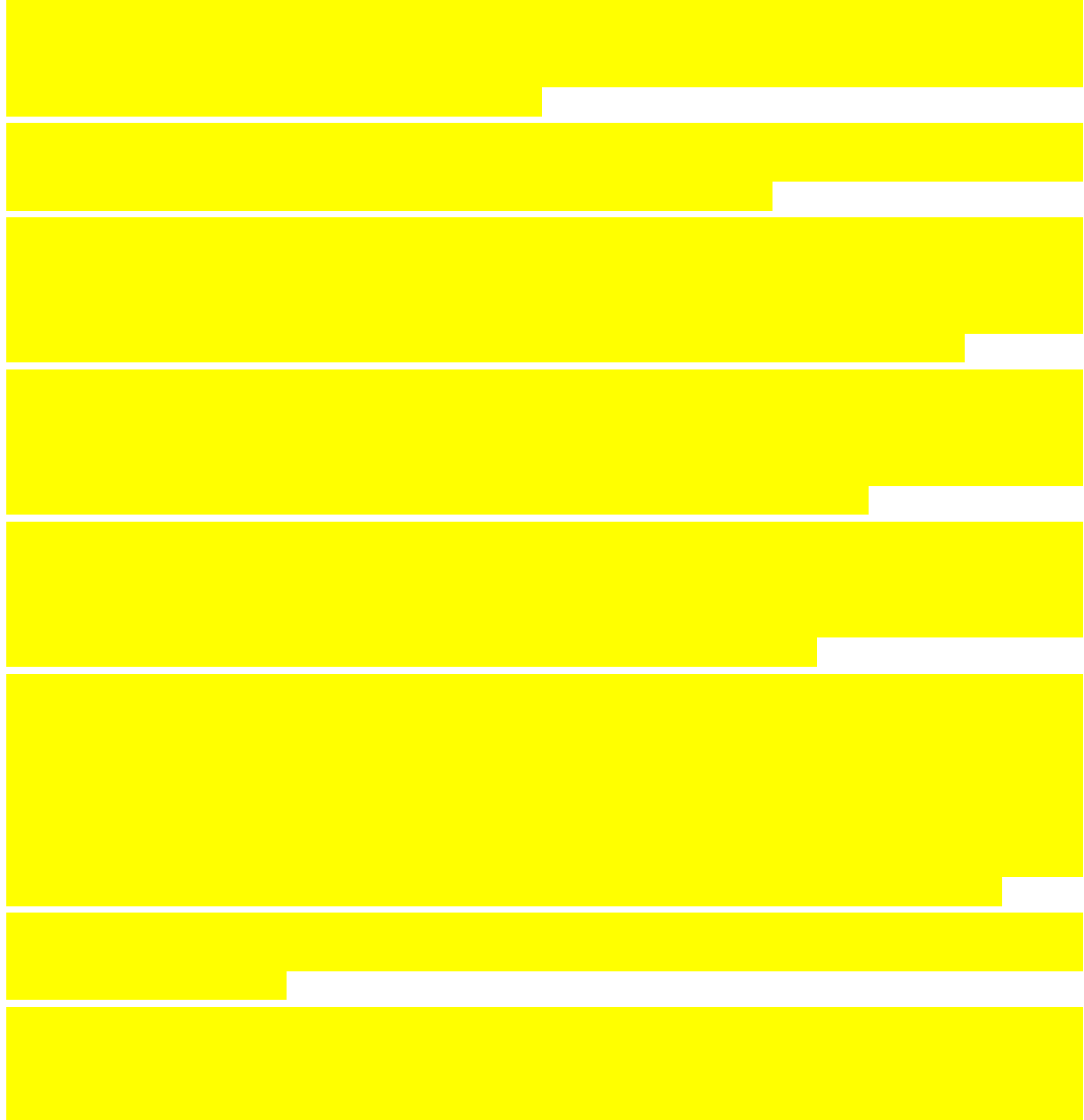
- nudności: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,95 [1,43; 2,66], NNH=3 [2;6]; stopień 3-4: IFD w dawce 5 g/m² x 1d vs IFD w dawce 3 g/m² x 3d: RR= 0,48 [0,13; 1,70],
- zmęczenie: stopień 1-4: PZB vs BSC: RR= 1,33 [1,08; 1,63], NNH=6 [3;18]; stopień 3-4: PZB vs BSC: RR= 2,28 [1,03; 5,05], NNH=13 [7;72]; GEM+DCL vs GEM: RR= 2,01 [0,69; 5,88],

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych leku Votrient (pazopanib), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM). Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej z uwzględnieniem wariantu z RSS oraz bez RSS.



[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego w ramach programu lekowego "Leczeniem mięsaka tkanek miękkich pazopanibem".

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pazopanibu, z czego jedna była pozytywna (NCCN 2013), jedna negatywna (Prescrire 2013), natomiast w pozostałych dwóch (ESMO 2012, Ruka 2009) wskazano pazopanib jako obiecującą opcję terapeutyczną.

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: pozytywna rekomendacja PBAC 2013 (Australia 2013) oraz negatywna rekomendacja SMC 2012 (Szkocja). PBAC zaznaczył, iż pomimo wysokiego ICER, lek jest rekomendowany z uwagi na ograniczone opcje terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu i dużą potrzebę leczenia. Negatywna rekomendacja SMC została uzasadniona brakiem wystarczających danych dotyczących wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49), sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Service Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Service Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Service Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 187/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764884)
we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie

Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabektedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877;
- Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907;

w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich.



Lek ma być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego oraz istniejącej grupy limitowej 1110.0 Pazopanib.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 186/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 186/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 186/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 186/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 186/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 186/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 186/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 186/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 186/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 186/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 186/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 186/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49), sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Service Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Service Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Service Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 188/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764891)
we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie

Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877;
- Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907;

w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich.



Lek ma być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego oraz istniejącej grupy limitowej 1110.0 Pazopanib.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 186/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 186/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 186/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 186/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 186/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 186/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 186/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 186/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 186/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 186/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 186/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 186/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49), sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Service Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Service Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Service Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 189/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764907)
we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie

Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabectedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tab., EAN 5909990764877;
- Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tab., EAN 5909990764884;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tab., EAN 5909990764891;
- Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907;

w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia mięsaków tkanek miękkich.



Lek ma być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego oraz istniejącej grupy limitowej 1110.0 Pazopanib.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tab., EAN 5909990764907.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 186/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 186/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 186/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 186/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 186/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 186/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 186/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 186/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 186/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 186/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 186/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 186/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Votrient (pazopanib) w ramach programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49), sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Service Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Service Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Service Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 190/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie oceny leku VPRIV, kod EAN 5909990816774 we wskazaniu
Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa
(ICD-10: E 75)

Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych leku Vpriv w ramach programu lekowego Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa.

Rada uważa za zasadne objęcie refundacją ze środków publicznych leku Vpriv w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera”, we wskazaniu choroba Gauchera typu I, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach wspólnej grupy limitowej z obecnie finansowaną w tym wskazaniu imiglucerazą, pod warunkiem ujednoczenia kryteriów kwalifikacji z istniejącym programem (badanie genetyczne) oraz znaczącego obniżenia kosztu terapii. Jednocześnie Rada sugeruje pogłębienie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka uznając go za niewystarczający.

Uzasadnienie

Choroba Gauchera jest najczęściej występującą chorobą spichrzeniową, której terapia substytucyjna podlega finansowaniu ze środków publicznych w określonej kryteriami kwalifikacji populacji pacjentów. Przedstawione badania kliniczne nie wykazały istotnie wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii nad obecnie finansowaną, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Zatem jedynym argumentem za wprowadzeniem tej technologii do finansowania jest udostępnienie alternatywnej opcji terapeutycznej pod warunkiem ujednoczenia populacji docelowej oraz uzyskania realnego obniżenia kosztu terapii.

Przedmiot wniosku

W dniu 2 lipca 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 lipca 2012 r., znak: MZ-PL-460-12499-760/LP/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej finansowania leku VPRIV, welagluceraza alfa, 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774 w ramach programu lekowego: leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75).

Problem zdrowotny

Choroba Gauchera to uwarunkowana genetycznie choroba spichrzeniowa, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Defekt polega na deficycie aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, który uniemożliwia rozkład glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu. Jest to najczęściej występująca choroba spichrzeniowa. Występuje z częstością 1 na 40 tys. mieszkańców Europy i 1:500-1:1000 w

populacji Żydów Aszkenazyjskich. Typ 1 występuje częściej w populacji kaukaskiej. W przeciwieństwie do postaci neuropatycznej (typy 2 i 3) objawy kliniczne pojawiają się w każdym wieku, zwykle po okresie dzieciństwa, a czasami dopiero u osób dorosłych. Charakterystycznym objawem klinicznym jest znaczne powiększenie śledziony. Wątroba powiększa się zwykle 1,5-2-krotnie. Do najważniejszych objawów hematologicznych zalicza się: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, zaburzenia krzepnięcia, podwyższone stężenie ferrytyny, niskie stężenie witaminy B12.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancją czynną leku VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną. Monomer ma masę około 63 kDa, posiada 497 aminokwasów i taką samą sekwencję aminokwasów co występujący naturalnie ludzki enzym - glukocerebrozydaza. Istnieje 5 potencjalnych miejsc N glikozylacji, z których cztery są zajęte. Welagluceraza alfa jest wytwarzana tak, aby zawierała głównie glikany bogate w mannozę i wspomagała internalizację enzymu przez docelowe komórki fagocytarne za pośrednictwem receptora mannozy.

Welagluceraza alfa uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrozydu i korygując patofizjologię leżącą u podstaw choroby Gauchera. Welagluceraza alfa podwyższa stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi, oraz zmniejsza objętość wątroby i śledziony u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii medycznych należą pozostałe leki z grupy enzymatycznej terapii zastępczej – obecnie stosowana imigluceraza (preparat Cerezyme) oraz niedostępna jeszcze w Polsce – taligluceraza. Pacjenci u których nie jest możliwe zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej, mogą być poddani substytucyjnej terapii zastępczej z wykorzystaniem miglustatu (preparat Zavesca).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Analizę kliniczną oparto na wynikach pięciu pierwotnych badań, z których 2 były badaniami z randomizacją: HGC-GCB-039 porównujące welaglucerazę alfa z imiglucerazą oraz TKT032 oceniające skuteczność dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa – w badaniu tym nie porównywano wyników pomiędzy grupami. Trzy pozostałe były badaniami otwartymi bez grupy kontrolnej oceniającymi stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów: wcześniej nie leczonych (badanie TKT025 i jego kontynuacja TKT025EXT); leczonych wcześniej imiglucerażą (badanie TKT034) i pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 (badanie HGT-GCB-044). Jakość badania HGC-GCB-039 została oceniona 4 punkty w skali Jadad.

Do analizy Wnioskodawca włączył również wyniki badania o niższej wiarygodności odnoszącego się do monitorowania efektów programu wczesnego dostępu (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) do terapii welaglucerażą alfa (Early Access Program).

Skuteczność welaglucerazy oceniono w oparciu o badanie non-inferiority (HGC-GCB-039) porównujące bezpośrednio welaglucerazę alfa z stosowaną aktualnie w terapii i refundowaną – imiglucerażą. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi preparatami dla średniej zmiany stężenia hemoglobiny (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz średniej zmiany ilości płytek krwi, objętości wątroby i śledziony, a także poziomu chitotriozydazy i chemokin CCL18 (drugorzędowe punkty końcowe).

Dane pochodzące z badań o niższej wiarygodności (TKT032, TKT034, HGT-GCB-039 oraz HGT-GCB-044), w których ocenę oparto o porównanie ze stanem początkowym pacjentów, również wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Stosowanie welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy (badanie HGC-GCB-039), nie wykazało statystycznie istotnych różnic dla analizowanych punktów końcowych zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych.

Stosowanie welaglucerazy alfa nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu do imiglucerazy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje wywołane podaniem infuzji. Profil bezpieczeństwa stosowania leku VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do ≤ 17 lat był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Skuteczność praktyczna

Ze względu na wystąpienie braków w zaopatrzeniu w imiglucerazę w 2009 roku (z powodu wykrycia zanieczyszczenia preparatu materiałem wirusowym) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) umożliwiła zastosowanie u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, niezarejestrowanego jeszcze wtedy preparatu – welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej w ramach tzw. Early Access Program.

Z grupy 44 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, 8 pacjentów (18,2%) nie było wcześniej poddanych enzymatycznej terapii zastępczej i obserwowano u nich wystąpienie odpowiedzi na zastosowaną terapię welaglucerazą alfa. Wśród 36 pacjentów, którzy otrzymywali welaglucerazę alfa po wcześniejszej terapii imiglucerażą raportowano nasilenie efektów terapeutycznych w postaci poprawy parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

Wyniki obserwowane w grupie pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą wniosły nowe informacje w zakresie stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Zgodnie z obserwacjami przeprowadzonymi w ramach praktyki klinicznej, po 3-5 latach stosowania imiglucerazy w enzymatycznej terapii zastępczej stwierdza się występowanie efektu „plateau” (dla każdego z parametrów specyficznych dla choroby), który tłumaczony jest albo normalizacją tychże parametrów, albo powstaniem nieodwracalnych zmian wisceralnych, które wykluczają dalszą poprawę stanu zdrowia pacjenta. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy w zakresie analizowanych parametrów w kohorcie pacjentów poddanych uprzednio terapii imiglucerażą nasuwa przypuszczenie, że domniemany efekt „plateau” obserwowany u niektórych pacjentów może być powodowany zjawiskiem habituacji, możliwym do odwrócenia za pomocą zastosowania nowego rodzaju terapii, w tym przypadku – welaglucerazy alfa.

Wśród 71 pacjentów włączonych do programu nie raportowano poważnych działań niepożądanych określonych jako bezpośrednio związane z zastosowanym leczeniem, ani żadnego przypadku wycofania pacjenta z dalszej terapii z jakichkolwiek przyczyn.

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®; fiołka 400 j.m.) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego VPRIV® ze środków publicznych w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy VPRIV® nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania welaglucerazy alfa u nieletnich i dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I. Odnalezione rekomendacje kliniczne są spójne – welagluceraza alfa jest rekomendowana w terapii choroby Gauchera typu I.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, z których dwie rekomendują finansowanie w ramach: Exceptional Access Program (Kanada) i Life Saving Drugs Program (Australia).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-9/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 191/2013 z dnia 9 września 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF

Uzasadnienie

Zespół MERRF, to wielosystemowa choroba neurologiczna z występującą miopatią, dziedziczona w linii matczynej z mutacjami punktowymi mtDNA. Przyczyną tej b. rzadkiej choroby jest mutacja w mitochondrialnym DNA. Nie jest znane leczenie przyczynowe, stąd wielu pacjentów jest leczonych empirycznie łączoną terapią za pomocą witamin przeciwutleniających i różnych kofaktorów (koenzym Q10, l-karnityna).

Idebenon jest pochodną benzochinonu (analog koenzymu Q10). Lek nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce i był b. sporadycznie sprowadzany w imporcie docelowym. Brak jest jakichkolwiek publikacji i dowodów naukowych, że ten lek jest skuteczny w leczeniu zespołu MERRF, stąd nie ma jakichkolwiek podstaw do jego finansowania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg oraz Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.). Minister Zdrowia zaakceptował wykonanie raportu skróconego.

Problem zdrowotny

Zespół MERRF, to wielosystemowa choroba neurologiczna z występującą miopatią, dziedziczona w linii matczynej z mutacjami punktowymi mtDNA.

Przyczyną zespołu MERRF jest mutacja w mitochondrialnym DNA. U ponad 80% pacjentów cierpiących z powodu zespołu MERRF, punktowej mutacji A8344G w genie kodującym transferowe RNA. Inne, znacznie radsze mutacje, obejmują substytucję tyrozyny przez cytozynę (T8356C) w tym samym genie. Opisano również mutację G8363A, prowadzącą do fenotypu MERRF.



Powszechnym objawem zespołu MERRF jest ataksja mózdkowa - występuje ona niemal u wszystkich pacjentów. Dodatkowo, u pacjentów z zespołem MERRF można zaobserwować padaczkę miokloniczną, miopatię mitochondrialną z miopatią z czerwonymi włóknami szmatowatymi (RRF).

Nie jest znane leczenie przyczynowe, jednak jak w przypadku wielu chorób mitochondrialnych, wielu pacjentów jest leczonych empirycznie łączoną terapią za pomocą witamin przeciwutleniających i różnych kofaktorów (koenzym Q10, l-karnityna).

Rokowanie w zespole MERRF jest różne i zależy od wieku, w którym choroba się ujawnia, typu i ostrości objawów, objętych chorobą organów oraz innych czynników. Ogólnie rokowanie jest słabe z uwagi na postępujący charakter choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Idebenon jest pochodną benzochinonu (analog koenzymu Q10). Strukturalnie jest zbliżony do ubichinonu, składnika łańcucha oddechowego. Uważa się, że działanie idebenonu polega na ułatwianiu przepływu elektronów poprzez elementy łańcucha oddechowego (przenoszenie elektronów z kompleksów I i II na kompleks III). Dodatkowo, idebenon może działać jako przeciwutleniacz wychwytyjący wolne rodniki i zmniejszający peroksydację lipidów. Ten model działania jest wspierany przez dane doświadczalne, jednak dokładny mechanizm działania idebenonu nie jest znany.

Alternatywne technologie medyczne

Nie istnieje przyczynowa terapia zespołów mitochondrialnych. Leczenie objawowe obejmuje podawanie antyoksydantów (koenzym Q10, witamina E, N-acetylcysteina, bądź podawanie kilku z nich w terapii łączonej), dichlorooctan oraz leków przeciwpadaczkowych (lewetiracetam, kwas walproinowy).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny efektywności klinicznej idebenonu w terapii zespołu MERRF.

Bezpieczeństwo stosowania

Idebenon wykazuje dobry profil tolerancji i bezpieczeństwa. W analizowanych badaniach (dotyczących stosowania idebenonu w ataksji Friedreicha – zespole mitochondrialnym) nie raportowano poważnych efektów niepożądanych związanych z podawaniem idebenonu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkty lecznicze Idebenone i Mnesis nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jednak mogą być one sprowadzane z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe.

W latach 2012-2013, Minister Zdrowia wydał 3 zgody na sprowadzenie i refundację Idebenone z Niemiec, na które przeznaczono ponad 10,5 tys. PLN.

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania ze środków publicznych Idebene i Mnesis w przedmiotowym wskazaniu w innych krajach.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania lub finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji w przedmiotowych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-15/2013, Idebene (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg, we wskazaniu: zespół MERRF, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.