



**Protokół nr 28/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 23 września 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bienkowska
2. Anna Cieślik
3. Marlena Jankowiak
4. Andrzej Kokoszka
5. Agata Maciejczyk
6. Aleksandra Michowicz
7. Michał Myśliwiec
8. Tomasz Pasierski
9. Jakub Pawlikowski
10. Jerzy Stelmachów
11. Rafał Suwiński - udział w posiedzeniu do pkt 10 porządku obrad
12. Zbigniew Szawarski – udział w posiedzeniu do pkt 7 porządku obrad
13. Piotr Szymański
14. Janusz Szyndler
15. Barbara Wójcik-Klikiewicz
16. Marek Wroński
17. Andrzej Wysocki - udział w posiedzeniu do pkt 10 porządku obrad

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Paweł Grieb
3. Lucjusz Jakubowski

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 Baraclude (entekawir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron):



- 1) roztwór do wstrzykiwań we wskazaniu: u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościami i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; u dorosłych w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym - w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami,
 - 2) kapsułki miękkie we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Exjade (deferazyroks) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego – leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.
 7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².
 8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie streptozycyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C15.9; C16.9; C18.9; C34.3” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
 9. Przygotowanie opinii dotyczącej zasadności uchylenia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprase (idursulfazum) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)”.
 10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lipistart (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hipertriglicerydemia.
 11. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 14 października 2013 r.
 12. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

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

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

Po przeprowadzeniu dyskusji na temat zgłaszanych konfliktów interesów przez pracowników Agencji Rada jednomyślnie postanowiła, że o dopuszczeniu ich do udziału w posiedzeniu Rady będą decydować każdorazowo prowadzący posiedzenie. Zapis taki zostanie wprowadzony do regulaminu pracy Rady.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-15/2013 „Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”

Stanowisko pacjentów przedstawił jego przedstawiciel.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.



W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie chorób zakaźnych.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 7 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-9/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Aloxi (palonosetron):

- 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniu: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.”

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie onkologii.

W dalszej kolejności 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) Aloxi (palonosetron) 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506 - w wyniku głosowania 17 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Aloxi (palonosetron) 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106 - w wyniku głosowania 17 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.6. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-5/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021; 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.”

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie hematologii.

W dalszej kolejności 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) Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021 - w wyniku głosowania 16 głosów za, 1 głos przeciw;
- 2) Exjade (deferazyroks) 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 - w wyniku głosowania 16 głosów za, 1 głos przeciw.

W tym miejscu posiedzenia wywiązała się dyskusja na temat treści uzasadnienia podjętej wcześniej uchwały w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir). Po ustaleniu ostatecznej treści uzasadnienia Rada 10 głosami za przy 7 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-16/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z

cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m².”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie diabetologii.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 11 głosami za, przy 5 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-RK-431-16/2013 „Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3).”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie medycyny nuklearnej.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 16 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-BP-434-1(11)/2013 „Elaprase® (idursulfase) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II.”

Stanowisko pacjentów przedstawił podczas telekonferencji jego przedstawiciel.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie chorób rzadkich.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 11 głosami za, przy 5 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-RK-431-14/2013 „LIPSTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.


W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 6 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.11. Rada omówiła projekty zmian w regulaminie pracy Rady. W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada jednomyślnie uchwaliła nową treść regulaminu.

Ad.12. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 14 października 2013 r.

Ad.13. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:25.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Przejrzystości





Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 197/2013 z dnia 23 września 2013

w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron) 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniach:

- 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościami i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach oddzielnej grupy limitowej, leku Aloxi (palonosetron) 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu u dorosłych:

- 1. w zapobieganiu ostrym nudnościami i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;*
- 2. w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.*

Lek Aloxi powinien być dostępny w ramach oddzielnej, jednolekowej grupy limitowej, w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem. Deklarowany poziom odpłatności – bezpłatny.

Rada uważa za wskazane zaakceptowanie proponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Nudności i wymioty w następstwie chemioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Te objawy uboczne wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na ich motywację do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania. Aloxi (Palonosetron) jest wybiórczym



antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie, co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów. Lek ten o sprawdzonej efektywności klinicznej, jest stosowany dożylnie jako profilaktyka przed i w czasie chemioterapii preparatami mającymi ostre oraz umiarkowane działanie wymiotne.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie 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 Aloxi (palonosetron), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań (i.v.), 1 fiołka, kod EAN 5909990219506 we wskazaniach:

- u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Aloxi było już przedmiotem oceny AOTM w 2010 roku, wówczas zarówno w opinii RK, jak również Prezesa Agencji finansowanie palonosetronu ze środków publicznych było niezasadne (z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających istotnie lepszą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo względem innych setronów oraz istotnie wyższy koszt stosowania).

Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Nie leczone CINV (ang. *Chemotherapy induced nausea and vomiting*, nudności i wymioty indukowane chemioterapią) wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieżenie wystąpienia nudności i wymiotów, u chorych przyjmujących chemioterapię. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Aloxi 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, substancja czynna palonosetron.

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie, co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 22 marca 2005, przedłużenie pozwolenia nastąpiło 23 marca 2010.

Palonosetron w podaniu dożylnym w dawce 250 mcg oraz 75 mcg został również zarejestrowany przez FDA 25 lipca 2003 r., natomiast palonosetron w dawce 500 mcg w podaniu doustnym został dopuszczony do obrotu 22 sierpnia 2008.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się m.in. do profilaktyki CINV związanych z HEC oraz MEC (ang. *Moderately emetogenic chemotherapy*, chemioterapia o średnim potencjale emetogennym) wskazały 3 grupy leków stosowanych we wnioskowanych wskazaniach:

- antagoniści receptora 5-HT₃ (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagoniści receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

Wszystkie wytyczne u chorych z populacji HEC (ang. *Highly emetogenic chemotherapy*, chemioterapia o silnym potencjale emetogennym) zalecają stosowanie trójlekowej terapii złożonej z 5-HT₃ (m.in. **ondansetron** (OND)), kortykosteroidu (preferowany jest **deksametazon** (DEX)) oraz antagonisty receptora NK-1 (**aprepitant** (APR) lub fosaprepitant) – leki pogrubione są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych. Natomiast w populacji MEC wytyczne rekomendują stosowanie terapii dwulekowej składającej się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu, gdzie wg wszystkich zagranicznych wytycznych spośród setronów zaleca się stosowanie palonosetronu (PAL). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce zarówno w populacji MEC jak i HEC stosuje się powszechnie antagonistę 5-HT₃ (najczęściej OND) w skojarzeniu z DEX. Natomiast schemat trójlekowy (APR+OND+DEX) stosuje się u chorych otrzymujących cisplatinę w dawce ≥ 50 mg/m², bądź doksorubicynę z cyklofosfamidem. Wnioskodawca wybrał jako komparator dla palonosetronu: ondansetron (który podobnie jak PAL może być stosowany w monoterapii, jak i w skojarzeniu z DEX) – dla populacji MEC oraz HEC. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie PAL względem APR+OND+DEX – jako komparator dodatkowy w populacji HEC. Zgodnie z powyższym w ocenia Agencji wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v.

Pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (ang. *non-inferior*) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w okresie od 0 do 24 godz. (faza ostra) i od 0 do 120 godz. (faza ostra oraz późna analizowane łącznie), jednakże w okresie 24 do 120 godz. (faza późna) nie wykazano *non-inferiority* doustnej dawki PAL względem dożylnej.

Skuteczność w populacji MEC

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 (95%CI: 1,20; 3,13),
 - w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 (95%CI: 1,50; 3,59),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 (95%CI: 1,46; 3,41);
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:
 - w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 (95%CI: 1,08; 2,66),
 - w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 (95%CI: 1,30; 3,00),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 (95%CI: 1,38; 3,16),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93),
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:

- w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- obserwowanej liczby epizodów wymiotnych. Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%, OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%, OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%, OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93).

Skuteczność w populacji HEC

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 (95%CI: 1,02; 2,16),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 (95%CI: 1,11; 2,35),

Z kolei w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT3 RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 (95%CI: 1,12; 2,93),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 (95%CI: 1,28; 3,43),
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI: 1,24; 3,43),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 (95%CI: 1,28; 3,46),
 - w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 (95%CI: 1,20; 3,02),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 (95%CI: 1,43; 3,66).

Skuteczność praktyczna

Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę dwóch badań dotyczących skuteczności praktycznej PAL sugerują, iż jego stosowanie wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych subpopulacji (chorzy otrzymujących cyklofosamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi oraz chorzy leczeni karboplatyną lub chorzy leczeni cisplatyną z powodu raka płuca).

Ponadto w kolejnym badaniu wykazano, iż stosowanie PAL w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV w przeliczeniu na 1 cykl chemioterapii zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16; $p < 0,001$), jak i podgrupie MEC/HEC (1,05 vs 1,17; $p = 0,022$). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu odnoszącym się do skuteczności praktycznej PAL, gdzie wykazano, iż stosowanie schematu z PAL (APR+PAL+DEX) w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli, $p=0,0010$).

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki porównania bezpośredniego PAL i.v. oraz OND i.v. wskazują, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jest podobna dla obu tych terapii. Za zdarzenia niepożądane związane z leczeniem PAL w postaci dożylniej uznano ból głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Również ChPL dla PAL i.v. wymienia je jako częste działania niepożądane, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił badania, których autorzy wyrażają opinię, że PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych. Również ChPL dla PAL w postaci doustnej oraz dożylniej porusza problem dotyczący wydłużenia odstępu QTc. W dokumencie tym powołano się na wyniki badania, wskazującego na brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również

innych odstępów EKG, dla dawek PAL m.in. 0,25 oraz 0,75 mg, a także brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca. W ChPL dla obu postaci PAL zawarto także informację, iż podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-użyteczności, dla 5-dniowego horyzontu czasowego.

Populacja MEC

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej [Redacted], palonosetron i.v. w porównaniu z [Redacted]. W pozostałych scenariuszach analizy podstawowej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [Redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [Redacted], natomiast z perspektywy wspólnej [Redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na:

[Redacted content]

Populacja HEC

Porównanie bezpośrednie

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted], a z perspektywy wspólnej wynosi ona [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na:

[redacted]

- [redacted].

Porównanie pośrednie

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]

Z kolei [redacted], dla obydwu analizowanych perspektyw, terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem w skojarzeniu z [redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted].

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem publikacji w języku angielskim, które dotyczyły następujących państw: Kanady, Francji, Finlandii, Szkocji i Australii. Cztery z wyszukanych rekomendacji (CDEC 2013, HAS 2007, SMC 2005, PBAC 2010) dotyczyły palonosetronu w podaniu dożylnym i obejmowały obydwie populacje osób dorosłych tj. pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym (MEC) i pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym (HEC). Pozytywne rekomendacje zostały wydane we Francji, Szkocji i Australii.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

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-4350-9/2013; Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Aloxi (palonosetron): 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniu: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami., wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.**

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: Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 198/2013 z dnia 23 września 2013

w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron) 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami

Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach oddzielnej grupy limitowej, leku Aloxi (palonosetron) 500 mcg, kapsułki miękkie, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Lek Aloxi powinien być dostępny w aptece na receptę w zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Deklarowany poziom odpłatności – ryczałt.

Rada uważa za wskazane zaakceptowanie proponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Nudności i wymioty w następstwie chemioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Te objawy uboczne wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na ich motywację do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania. Aloxi (palonosetron) jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie, co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów. Lek ten o sprawdzonej efektywności klinicznej, jest stosowany doustnie profilaktycznie przed i w czasie chemioterapii preparatami mającymi umiarkowane działanie wymiotne.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie 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 Aloxi (palonosetron),



500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Aloxi było już przedmiotem oceny AOTM w 2010 roku, wówczas zarówno w opinii RK, jak również Prezesa Agencji finansowanie palonosetronu ze środków publicznych było niezasadne (z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających istotnie lepszą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo względem innych setronów, oraz istotnie wyższy koszt stosowania).

Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby wymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Nie leczone CINV (ang. *Chemotherapy induced nausea and vomiting*, nudności i wymioty indukowane chemioterapią) wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieżenie wystąpienia nudności i wymiotów u chorych przyjmujących chemioterapię. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Aloxi 500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, substancja czynna palonosetron.

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie, co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 22 marca 2005, przedłużenie pozwolenia nastąpiło 23 marca 2010.

Palonosetron w podaniu dożylnym w dawce 250 mcg oraz 75 mcg został również zarejestrowany przez FDA 25 lipca 2003 r., natomiast palonosetron w dawce 500 mcg w podaniu doustnym został dopuszczony do obrotu 22 sierpnia 2008.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się m.in. do profilaktyki CINV związanych z HEC oraz MEC (ang. *Moderately emetogenic chemotherapy*, chemioterapia o średnim potencjale emetogennym) wskazały 3 grupy leków stosowanych we wnioskowanych wskazaniach:

- antagoniści receptora 5-HT₃ (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagoniści receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

Wszystkie wytyczne u chorych z populacji HEC (ang. *Highly emetogenic chemotherapy*, chemioterapia o silnym potencjale emetogennym) zalecają stosowanie trójlekowej terapii złożonej z 5-HT₃ (m.in. **ondansetron** (OND)), kortykosteroidu (preferowany jest **deksametazon** (DEX)) oraz antagonisty receptora NK-1 (**aprepitant** (APR) lub fosaprepitant) – leki pogrubione są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych. Natomiast w populacji MEC wytyczne rekomendują stosowanie terapii dwulekowej składającej się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu, gdzie wg wszystkich zagranicznych wytycznych spośród setronów zaleca się stosowanie palonosetronu (PAL). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce zarówno w populacji MEC, jak i HEC stosuje się powszechnie antagonistę 5-HT₃ (najczęściej OND) w skojarzeniu z DEX. Natomiast schemat trójlekowy (APR+OND+DEX) stosuje się u chorych otrzymujących cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m², bądź doksorubicynę z cyklofosfamidem. Wnioskodawca wybrał jako komparator dla palonosetronu: ondansetron (który podobnie jak PAL może być stosowany w monoterapii, jak i w skojarzeniu z DEX) – dla populacji MEC oraz HEC. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie PAL

względem APR+OND+DEX – jako komparator dodatkowy w populacji HEC. Zgodnie z powyższym w ocenia Agencji wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v.

Pojedyncza doustna dawka (p.o.) PAL była nie mniej skuteczna (ang. *non-inferior*) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w okresie od 0 do 24 godz. (faza ostra) i od 0 do 120 godz. (faza ostra oraz późna analizowane łącznie) jednakże w okresie 24 do 120 godz. (faza późna) nie wykazano *non-inferiority* doustnej dawki PAL względem dożylnej.

Skuteczność w populacji MEC

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 (95%CI: 1,20; 3,13),
 - w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 (95%CI: 1,50; 3,59),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 (95%CI: 1,46; 3,41);
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:
 - w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 (95%CI: 1,08; 2,66),
 - w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 (95%CI: 1,30; 3,00),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 (95%CI: 1,38; 3,16),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93),
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- obserwowanej liczby epizodów wymiotnych. Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%, OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%, OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%, OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93).

Skuteczność w populacji HEC

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 (95%CI: 1,02; 2,16),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 (95%CI: 1,11; 2,35),

Z kolei w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT₃ RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 (95%CI: 1,12; 2,93),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 (95%CI: 1,28; 3,43),
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI: 1,24; 3,43),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 (95%CI: 1,28; 3,46),
 - w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 (95%CI: 1,20; 3,02),

- o w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 (95%CI: 1,43; 3,66).

Skuteczność praktyczna

Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę dwóch badań dotyczących skuteczności praktycznej PAL sugerują, iż jego stosowanie wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych subpopulacji (chorzy otrzymujących cyklofosfamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi oraz chorzy leczeni karboplatyną lub chorzy leczeni cisplatiną z powodu raka płuca).

Ponadto w kolejnym badaniu wykazano, iż stosowanie PAL w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV w przeliczeniu na 1 cykl chemioterapii zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16; $p < 0,001$), jak i podgrupie MEC/HEC (1,05 vs 1,17; $p = 0,022$). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu odnoszącym się do skuteczności praktycznej PAL, gdzie wykazano, iż stosowanie schematu z PAL (APR+PAL+DEX) w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli, $p=0,0010$).

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla PAL w postaci doustnej wskazują, iż jego stosowanie może powodować ból głowy oraz zaparcia. Według w ChPL dla PAL p.o., bóle głowy są częstym, a zaparcia są niezbyt częstym działaniem niepożądanym, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił badania, których autorzy wyrażają opinię, że PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych. Również ChPL dla PAL w postaci doustnej oraz dożylniej porusza problem dotyczący wydłużenia odstępu QTc. W dokumencie tym powołano się na wyniki badania, wskazującego na brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek PAL m.in. 0,25 oraz 0,75 mg, a także brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca. W ChPL dla obu postaci PAL zawarto także informację, iż podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-użyteczności, dla 5-dniowego horyzontu czasowego.

Populacja MEC

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Również z perspektywy wspólnej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. jest wyższy niż koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem publikacji w języku angielskim, które dotyczyły następujących państw: Kanady, Francji, Finlandii, Szkocji i Australii. Dwie z pośród prezentowanych rekomendacji (CEDC 2013, SMC 2013) obejmowały stosowanie palonosetronu w formie doustnej u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię MEC. Refundacja palonosetronu w postaci kapsułek miękkich została rekomendowana w Szkocji.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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-4350-9/2013; Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Aloxi (palonosetron): 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniu: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami., wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.**

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: Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 199/2013 z dnia 23 września 2013
w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613021)
we wskazaniu leczenia doustnego nadmiaru żelaza w organizmie
u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem
spowodowanym transfuzjami krwi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) w ramach programu lekowego, jako leku II rzutu we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Lek powinien być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach już istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem

Uzasadnienie

Dowody naukowe średniej jakości pozwalają przypuszczać, że deferazyroks jest skuteczny w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna deferoksaminy. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania deferazyroksu, można uznać obserwowany próbach klinicznych wyższy komfort leczenia. Z drugiej strony wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych u pacjentów stosujących deferazyroks, względem pacjentów stosujących deferoksaminy. Ze względu na wysoki koszt leczenia i najwyżej umiarkowane dodatkowe korzyści kliniczne, deferazyroks powinien być stosowany wyłącznie jako lek II rzutu u chorych, u których leczenie deferoksaminy jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Objęcie refundacją preparatów deferazyroksu może nastąpić tylko w drodze już istniejącej grupy limitowej (1112.0, Deferazyroks).

Przedmiot wniosku

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

- Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021;
- Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl., EAN:5909990613045;



w ramach programu lekowego leczenia doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

Lek ma być [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego oraz [REDAKTOWANE]

Wnioskowana technologia była już wcześniej przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu leczeniu doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E83.1) w populacji dzieci.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021.

Problem zdrowotny

Obciążenie żelazem należy do grupy schorzeń określanymi jako zespoły spichrzania żelaza, wśród których wyróżnia się wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie hemochromatozę pierwotną oraz hemosyderozę, rozwijającą się jako wtórny do innych chorób, wrodzonych lub nabytych, zespół patologicznego gromadzenia żelaza. Hemosyderoza wtórna najczęściej towarzyszy niedokrwistościom wymagającym licznych transfuzji krwi. Do schorzeń, w przebiegu których często występuje obciążenie żelazem, związane z wykonywaniem transfuzji krwi, należą: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistość aplastyczna, zespoły mielodysplastyczne, talasemia beta, zespół Blackfana-Diamonda, niedokrwistość Fanconiego oraz pierwotna mielofibroza, a także stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Exjade (grupa farmakoterapeutyczna: Lek chelatujący żelazo, kod ATC: V03AC03) zawiera substancję deferazyroks, będący czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Alternatywne technologie medyczne

Według rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi stosuje się leki chelatujące: deferoksaminę, deferazyroks oraz deferypron. Wybór konkretnego leku uzależniony jest od rodzaju schorzenia podstawowego oraz od linii leczenia, przy czym zalecenia różnią się pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami. Najczęściej jako lek I rzutu wymieniana jest deferoksamina, deferazyroks w zależności od rekomendacji wymieniany jest jako lek I lub II rzutu, natomiast najrzadziej rekomendowanym lekiem jest niezarejestrowany w Polsce deferypron.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu (DSX) z inną technologią opcjonalną, [REDAKTOWANE], w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

W analizie weryfikacyjnej wykorzystano wyniki dla rocznego, lub zbliżonego do rocznego (48-54 tyg.), okresu obserwacji. Jedynie dla badań z populacją po przeszczepieniu tkanek czas obserwacji były krótsze (13-39 tyg.). Randomizowane badania kliniczne odnaleziono jedynie dla populacji pacjentów z anemią sierpowatą (SCA) oraz β -talasemią, odpowiednio badania [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

W badaniu [REDAKTOWANE] nie otrzymano wyników istotnych statystycznie dla ogółu populacji włączonej do badania w zakresie obniżania wartości LIC oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi u pacjentów z SCA. Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę DSX nad [REDAKTOWANE] w zakresie zadowolenia (RR=3,56 [2,00; 6,35]; NNT=2 [1; 2]), komfortu (RR=4,32 [2,19; 8,50]; NNT=2 [1; 2]) oraz chęci dalszego kontynuowania terapii (RR=8,01 [3,16; 20,34]; NNT= 1 [1; 2]) w grupie pacjentów wcześniej leczonych [REDAKTOWANE].

W badaniu [REDAKTOWANE] wykazano, że [REDAKTOWANE] jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż DSX (RR=0,80 [0,69; 0,92]; NNT= 7 [4; 18]) w redukowaniu wartości LIC u pacjentów z talasemią. Również w zakresie redukcji poziomu ferrytyny wykazano istotną statystycznie przewagę [REDAKTOWANE] nad DSX u pacjentów z początkową wartością LIC <14 mg Fe/g dw. W grupie pacjentów z wyjściową wartością LIC \geq 14 mg Fe/g dw (suchej masy) różnica średnich zmian stężenia ferrytyny nie była istotna statystycznie. Natomiast, istotna statystycznie przewaga DSX nad [REDAKTOWANE] została wykazana w zakresie oceny zadowolenia z leczenia (RR=2,20 [1,89; 2,57]; NNT=2 [1; 2]), komfortu leczenia (RR=8,17 [5,89; 11,34]; NNT=1(1;1)) oraz chęci kontynuowania terapii (RR=6,20 [4,62; 8,33]; NNT=1 [1; 1]). W badaniu [REDAKTOWANE] statystycznie istotną różnicę uzyskano jedynie w odniesieniu do spadku wartości LIC (<10%) w grupie pacjentów otrzymujących DSX w dawce 10 mg/kg/dzień, różnica ta była na

niekorzyść DSX – należy leczyć 3 pacjentów DSX zamiast DFO, aby nie wystąpił jeden dodatkowy efekt redukcji LIC (<10%).

Skuteczność DSX w leczeniu stanów nadmiaru żelaza w organizmie osób dorosłych w przebiegu innych schorzeń ujętych w programie lekowym była oceniana w jednoramiennych badaniach klinicznych.

Skuteczność DSX w populacji z anemią aplastyczną (AA) oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych (EPIC 2010, Porter 2007). W badaniu EPIC 2010 uzyskano istotną statystycznie redukcję stężenia ferrytyny w ogólnej populacji pacjentów z AA, niezależnie od przyjmowanej dawki DSX (SD=-964 [-15 704; 13 894]). Wyniki dla pacjentów przyjmujących DSX w dawce 20-30 mg/kg/dzień nie były istotne. W badaniu Porter 2007 przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z zespołem Blackfana-Diamonda, będącego rodzajem AA, redukcję wartości LIC (stężenie żelaza w wątrobie) stwierdzono u 53,8% pacjentów stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano u pacjentów z wyjściową wartością LIC ≥ 7 mg Fe/g dw (średnia(SD) = -3,7 (7,7), $p=0,036$).

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznym (MSD) była oceniana w 9 badaniach jednoramiennych (Nolte 2013, Breccia 2012, List 2012, EPIC 2010, Ghoti 2010, Greenberg 2010, Metzgeroth 2009, Wimzal 2009, Porter 2007). W większości badań oceniana była zmiana stężenia ferrytyny względem wartości wyjściowej, a w 5 badaniach uzyskano wyniki istotne statystycznie (Nolte 2012, Breccia 2012, List 2012, Extend 2010, EPIC 2010). Zmiany stężenia ferrytyny wahały się od -253 $\mu\text{g/l}$ [-7125; 14 145] w badaniu EPIC 2010 do -1478 $\mu\text{g/l}$. W badaniu List 2012 zmianę stężenia ferrytyny przedstawiono jako wartość procentową, która wyniosła -23,2%. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano w dwóch badaniach (Nolte 2013, Porter 2007). W badaniu Nolte 2013 mediana redukcji wartości LIC względem wartości wyjściowej wyniosła -6,4(9,60) mg/g dw, natomiast w badaniu Porter 2007 mediana redukcji wartości LIC względem wartości wyjściowej wyniosła -9,9 (5,5) mg/g dw u pacjentów z wyjściowym LIC ≥ 7 mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień.

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z innymi niedokrwistościami oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych (EPIC 2010, Porter 2007). W badaniu EPIC 2010 uzyskano istotną statystycznie redukcję stężenia ferrytyny w surowicy, gdzie zmiana wartości średniej wyniosła -832,0 (-4522; 7064) $\mu\text{g/l}$ względem średniej wartości wyjściowej. W badaniu Porter 2007 uzyskano istotny statystycznie wynik dla redukcji wartości LIC u pacjentów z wyjściową wartością LIC ≥ 7 mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, średnia redukcja wyniosła -3,8 (7,1) mg/g dw względem średniej wartości wyjściowej.

Skuteczność DSX w leczeniu pacjentów z niedokrwistościami zależnymi od transfuzji krwi ogółem była oceniana w 3 jednoramiennych badaniach (EPIC 2010, Porter 2007, NCT00235391). Populacja włączona do powyższych badań nie obejmowała pacjentów po przeszczepie tkanek. W badaniu EPIC 2010 uzyskano istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny w surowicy, średnia zmiana mierzona względem średniej wartości wyjściowej wyniosła -264 (-15 704; 14 145) $\mu\text{g/l}$. W badaniu Porter 2007 uzyskano istotne statystycznie wyniki dla oceny zmiany wartości LIC u pacjentów z wyjściowym LIC ≥ 7 mg/g dw przyjmujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, średnia redukcja wartości LIC wyniosła -6,0 (7,8) mg/g dw.

Skuteczność DSX w populacji pacjentów po przeszczepie tkanek została oceniona w 3 jednoramiennych badaniach klinicznych (Sivgin 2012, Busca 2010, Majhail 2010), przy czym populację w badaniach stanowili pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny uzyskano w populacji pacjentów z badania Sivgin 2012, u której nie był równocześnie wykonywany zabieg flebotomii, średnia redukcja względem wartości wyjściowej wyniosła -1503 $\mu\text{g/l}$. Wyniki pozostałych dwóch badań nie są istotne statystycznie, a populacje pacjentów włączane do tych badań są na tyle niewielkie że nie można na ich podstawie wyciągać wiarygodnych wniosków.

Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki pozwalają przypuszczać, że DSX jest skuteczna w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna [redacted]. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania DSX, można uznać wyższy komfort oraz satysfakcję z leczenia względem pacjentów stosujących [redacted]. Pacjenci leczeni DSX również istotnie statystycznie częściej deklarowali chęć kontynuowania terapii niż pacjenci przyjmujący [redacted], co może przełożyć się na zwiększony compliance lub adherence. Również wyniki jednoramiennych badań klinicznych wskazują na skuteczność DSX w zakresie redukcji stężenia żelaza w wątrobie oraz stężenia ferrytyny w surowicy.

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczną DSX oceniano w 3 badaniach jednoramiennych, w populacji pacjentów z MSD (Extend 2011, Exjange 2011) oraz pacjentów z SCA (Cancado 2012). Badania Extend 2011 oraz Exjange 2011 można uznać za ocenę skuteczności praktycznej DSX z uwagi na ich nieinterwencyjny charakter oraz prowadzenie obserwacji w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla badania Extend 2011, gdzie średnia redukcja wartości stężenia ferrytyny, w populacji wcześniej leczonej chelatami,

wniosła -622 µg/l. Badanie Cancado 2012 jest badaniem IV fazy, a uzyskane wyniki istotne statystycznie dotyczą średniej zmiany wartości LIC po 52 i 104 tygodniach obserwacji, odpowiednio -3,5 mg Fe/g i -4,7 mg Fe/g, oraz średniej zmiany stężenia ferrytyny po 104 tygodniach obserwacji wynoszącej -358,2 µg/l.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem produktu leczniczego Exjade należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, występujące u 26% pacjentów, oraz wysypka, która występuje u 7% pacjentów. Reakcje te zależą od dawki i z reguły mają charakter od łagodnych do umiarkowanych, w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji alergicznych, wysypki skórnej oraz podwyższonego stężenia kreatyniny u pacjentów stosujących DSX względem pacjentów stosujących [redacted]. Również wyniki jednoramiennego badania klinicznego EPIC 2010, obejmującego największą populację pacjentów (N=1744) spośród zidentyfikowanych badań jednoramiennych, wskazują na częste występowanie biegunek (14,4%), wysypki skórnej (10,0%), nudności (7,7%), bólów brzucha (5,6%), bólów w nadbrzuszu (3,9%), wymiotów (3,8%) oraz podwyższonych stężeń kreatyniny w osoczu o więcej niż 33% względem wartości wyjściowej (10,0%). Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania deferazyroksu na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

Dla porównania DSX z technologią opcjonalną przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz z perspektywy społecznej.

Przyjmując perspektywę wspólną - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, koszt terapii DSX w horyzoncie analizy wyniesie ok. [redacted] natomiast z perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania DSX 250 mg [redacted] [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz [redacted] z perspektywy społecznej. Różnice dla oszacowań ICUR dla dawki DFX 500 mg w porównaniu do DFX 250 mg wyniosły ok. [redacted]

Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii DSX [redacted] [redacted] wynosi z perspektywy płatnika publicznego, dla prezentacji Exjade 250 i 500 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted]; natomiast z perspektywy społecznej, dla [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki płatnika publicznego oraz płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ oraz NFZ+pacjent) związane z decyzją o objęciu refundacją deferazyroksu (Exjade®) w ramach programu lekowego, w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W BIA wnioskodawcy rozważono dwie opcje. [redacted]

[REDAKCYJNE]

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym będzie się wiązało [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] w porównaniu do sytuacji obecnej [REDAKCYJNE].
Analogicznie, dla schematów minimalnego i [REDAKCYJNE] oraz [REDAKCYJNE] i [REDAKCYJNE] w II roku. Z perspektywy NFZ+pacjent w wariantach prawdopodobnym wyniki są takie same

Rozpoczęcie refundacji preparatów Exjade w leczeniu chorych na przewlekłe obciążenie żelazem, w [REDAKCYJNE], spowodowałoby z perspektywy płatnika publicznego wzrost kosztów leczenia w wariantach prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [REDAKCYJNE]. W roku II koszty w [REDAKCYJNE].

Z perspektywy NFZ+pacjent nastąpi wzrost kosztów leczenia w wariantach prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [REDAKCYJNE]. W roku II koszty w [REDAKCYJNE]. Dla scenariusza minimalnego i maksymalnego koszty wyniosą odpowiednio od [REDAKCYJNE] do [REDAKCYJNE] w I roku refundacji [REDAKCYJNE] do [REDAKCYJNE] w II roku z perspektywy płatnika publicznego. Dla perspektywy NFZ+pacjent będzie to [REDAKCYJNE] i [REDAKCYJNE] w I roku oraz [REDAKCYJNE] mln i [REDAKCYJNE] w II roku.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które miałyby pozwolić [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Porównano dwa scenariusze. W scenariuszu [REDAKCYJNE]

W wyniku refundacji leku Exjade oraz [REDAKCYJNE] [REDAKCYJNE] zaproponowanej w niniejszej analizie racjonalizacyjnej płatnik publiczny zaoszczędzi w wariantach prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) o ok. [REDAKCYJNE] w pierwszym roku refundacji deferyroksu oraz [REDAKCYJNE] w drugim roku refundacji deferyroksu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

CATDH (Kanada) rekomenduje finansowanie deferyroksu pacjentom wymagającym leczenia chelatującego, u których występują przeciwwskazania do leczenia deferyroksaminą. Deferyroks ma udowodnioną skuteczność w redukowaniu nadmiaru żelaza, jednakże jego przewaga nad deferyroksaminą nie została udowodniona. SMC (Szkocja) rekomenduje finansowanie deferyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z

rzadkimi (nabytymi bądź wrodzonymi) niedokrwistościami wymagającymi transfuzji krwi. W populacji tej wykazano, że deferazyroks jest efektywniejszy kosztowo od deferoksaminy. HAS rekomenduje włączenie deferazyroksu na listę leków refundowanych z uwagi na korzystny stosunek efektywności do bezpieczeństwa. Również PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania deferazyroksu u osób z zaburzeniami erytropoezy.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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-4351-5/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021, 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 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: (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 200/2013 z dnia 23 września 2013
w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613045)
we wskazaniu leczenia doustnego nadmiaru żelaza w organizmie
u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem
spowodowanym transfuzjami krwi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) w ramach programu lekowego, jako leku II rzutu we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Lek powinien być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach już istniejącej grupy limitowej,

Uzasadnienie

Dowody naukowe średniej jakości pozwalają przypuszczać, że deferazyroks jest skuteczny w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna deferoksaminy. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania deferazyroksu, można uznać obserwowany w próbach klinicznych wyższy komfort leczenia. Z drugiej strony wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych u pacjentów stosujących deferazyroks, względem pacjentów stosujących deferoksaminy. Ze względu na wysoki koszt leczenia i najwyżej umiarkowane dodatkowe korzyści kliniczne, deferazyroks powinien być stosowany wyłącznie jako lek II rzutu u chorych, u których leczenie deferoksaminy jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Objęcie refundacją preparatów deferazyroksu może nastąpić tylko w drodze już istniejącej grupy limitowej (1112.0, Deferazyroks).

Przedmiot wniosku

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

- Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021;
- Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl., EAN:5909990613045;



w ramach programu lekowego leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

Lek ma być [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego oraz [REDAKTOWANE].

Wnioskowana technologia była już wcześniej przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu leczeniu doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E83.1) w populacji dzieci.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl., EAN:5909990613045.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 199/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 199/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 199/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 199/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 199/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 199/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 199/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 199/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 199/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 199/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 199/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 199/2013.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

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-4351-5/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021, 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 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: (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 196/2013 z dnia 23 września 2013
w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu
lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu B (ICD-10 B 18.1)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”.

Uzasadnienie

Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” jest odpowiedzią na istotny problem kliniczny i społeczny jakim jest WZW B. Entekawir działa jako silny inhibitor wiremii oraz charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną dla oporności. Jednak rozpatrywany program lekowy zawiera istotne błędy co powoduje, że jego wdrożenie w praktyce klinicznej może być niekorzystne dla pacjenta i wymaga od lekarza postępowania niezgodnego z wiedzą medyczną:

- wskazanie rejestracyjne Baraclude dotyczy stosowania go u osób dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. W rozpatrywanym programie lekowym mają być leczone również dzieci powyżej 3 roku życia, oznacza to iż Baraclude podawana byłaby off-label;*
- komparatorem w tym programie lekowym nie powinna być Lamivudyna gdyż nie posiada wskazania rejestracyjnego w tym wskazaniu, a także z przyczyn merytorycznych - indukując oporność u 71 % pacjentów po 5 latach terapii. Bezwzględnie komparatorem powinien być produkt leczniczy Tenofovir, który już w roku 2011 otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w tym wskazaniu, wg danych z piśmiennictwa jest terapią dominującą względem Entekawiru gdyż w 6-letniej obserwacji klinicznej nie zaobserwowano oporności a w analizie ekonomicznej jest terapią tańszą od Entekawiru. Potwierdzają to dane z analiz klinicznych a także opinie ekspertów. Brak możliwości leczenia Tenofovirem będzie skutkowało przejściem przez Entecavir 100% udziałów Lamivudyny i dominacją w tym wskazaniu;*



- *profil bezpieczeństwa Baraclude i Tenofoviru jest porównywalny ,choć FDA zarejestrował przypadki kwasicy metabolicznej związanej z użyciem Baraclude;*
- *zawarta w programie lekowym opcja terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi powinna być traktowana jako błąd w sztuce medycznej i jest niedopuszczalna ze względu na podobny profil oporności dwóch leków z tej samej grupy;*
- *kontrowersje ekspertów wzbudził również fakt zmiany terapii już w 24 tyg., co jest sprzeczne z wiedzą medyczną.*

Rada Przejrzystości proponuje aby zarówno Baraclude jak i Tenofovir były w tej samej grupie limitowej, gdzie podstawą limitu będzie Tenofovir.

Rada Przejrzystości zwraca także uwagę na fakt, iż wg zaleceń towarzystw międzynarodowych i polskich, jednoznacznej opinii ekspertów, kryteria włączenia terapii w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B powinny być takie same dla pacjentów HBe dodatnich jak i HBe ujemnych.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B to przewlekła (>6 mies.) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HBV. Liczba przewlekłe zakażonych HBV w Polsce wynosi ok. 700 tys. osób, z przewagą płci męskiej.

Do markerów zakażenia należą HBeAg/anty-HBe wykorzystywane w planowaniu strategii terapeutycznej oraz monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. HBeAg to tzw. antygen wczesny, który pojawia się w okresie 3–6 tygodni od zakażenia. Obecność HBeAg świadczy o intensywnej replikacji wirusa, wskazującej na ostrą, aktywną infekcję oraz wysoką zakaźność. Eliminacja antygeny HBeAg i pojawienie się przeciwciał anty-HBe wskazują na zahamowanie procesu replikacji i stanowią pozytywny czynnik prognostyczny. Jednak wartość prognostyczna samego zaniku HBeAg z/lub bez serokonwersji HBe jako markera jest ograniczona z uwagi na fakt, że nie zawsze wskazuje on na ustąpienie choroby. U niektórych chorych leczonych, u których decyzje o zakończeniu terapii podjęto na podstawie zaniku HBeAg, może dojść do wznowy choroby, podczas której nie zawsze stwierdza się obecność tego antygeny [populacja HBeAg(-)]. W Polsce (podobnie jak w Europie) dominuje wariant WZW B z ujemnym HBeAg (nawet do >80% wszystkich przypadków WZW B).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Baraclude, 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk (3 blistry po 10 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze), substancja czynna: entekawir.

Entekawir, analog guanozyny, wykazujący aktywność hamującą polimerazę HBV, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem – trifosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej we wnioskowanym wskazaniu 28.06.2006 r.

Dnia 29 marca 2005 roku FDA zatwierdziła produkt leczniczy Baraclude (entekawir) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B wśród osób dorosłych ze stwierdzoną czynną replikacją wirusa oraz trwale podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ALT lub AST) lub histologicznie potwierdzoną aktywnością choroby.

Zalecana dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana przed posiłkiem lub po posiłku.

Wskazanie rejestracyjne to: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby;
- z niewyrównaną czynnością wątroby.

Wskazanie rejestracyjne, zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla entekawiru (ETV) w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy analogów nukleozydów/nukleotydydów (AN): lamiwudynę (LAM), adefowir (ADV) i tenofowir (TDF). Pomimo modyfikacji wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Zeffix (lamiwudyna) dokonanej przez Komisję Europejską dnia 8 lipca 2010 r., stanowiącej iż stosowanie lamiwudyny w pierwszej linii leczenia w rozpatrywanej populacji chorych jest zastosowaniem off-label, ze względu na obecny kształt programu lekowego leczenia przewlekłego WZW B, komparatorem pierwszego rzędu dla entekawiru jest lamiwudyna, jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla wnioskowanej grupy chorych. Tenofowir i adefowir można zaś traktować jako ewentualne komparatory drugiego rzędu dla entekawiru ze względu na brak refundacji i, w przypadku adefowiru, również rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników z publikacji źródłowych (Yao 2007, AI463023, Lai 2006, AI463027, FDA Entekawir), jak również w efekcie przeprowadzonej syntezy ilościowej wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ETV vs LAM odnośnie odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej oraz histologicznej. Wyniki metaanalizy badań ETV vs LAM:

- Odpowiedź złożona (HBV DNA < 0,7 MEq/ml, normalizacja ALT < 1,25 x ULN): RR=1,10 [95% CI: 1,02; 1,18]; NNT=14 [8; 49];
- Odpowiedź wirusologiczna: (HBV DNA < 300 kopii/ml): RR=1,26 [95% CI: 1,17; 1,35], NNT=6 [5;8]
- Odpowiedź biochemiczna: (normalizacja ALT ≤ 1 x ULN): RR=1,11 [95% CI: 1,02; 1,21]; NNT=13 [8; 62]
- Odpowiedź histologiczna (poprawa o ≥2 pkt w skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia): RR=1,16 [95% CI: 1,03; 1,31], NNT=11 [6;52].

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między terapiami w przypadku odpowiedzi serologicznej, zdarzeń w postaci dekompensacji wątroby oraz HCC (ang. *Hepatocellular Carcinoma*) rak wątrobowokomórkowy).

Do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej włączono 5 nRCT, porównujących wnioskowaną substancję czynną z adefowirem (Chen 2011, Ha 2011) oraz tenofowirem (Mete 2012, Dogan 2012, Guzelbulut 2012). Wyniki analizy ilościowej porównań sugerują znamienne przewagę ETV vs ADV:

- Odpowiedź wirusologiczna (zanik HBV DNA < 100 kopii): RR=1,29 [95% CI: 1,11; 1,49];
- Odpowiedź biochemiczna (normalizacja ALT ≤ 1 x ULN): RR=1,23 [95%CI: 1,07; 1,42].

Dane dla odpowiedzi serologicznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi technologiami. Próby kliniczne porównujące ETV vs TDF wykazały podobny profil skuteczności pomiędzy badanymi technologiami - wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej i serologicznej nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

Wyniki z 16 RCT (27 publikacji) podejmujących zagadnienie lekooporności wśród pacjentów z przewlekłym WZW B świadczą o korzystnym profilu entekawiru pod względem lekooporności, który po 4 latach obserwacji indukuje oporność na terapię u zaledwie 0,9% pacjentów. Lepszy wynik uzyskuje jedynie tenofowir, w badaniach zanotowano zerowy odsetek pacjentów z lekoopornością. Terapia adefowirem powoduje lekooporność u 29% pacjentów po 5 latach obserwacji, natomiast najwyższy odsetek przypadków wykształconej oporności na lek wykazują leczeni lamiwudyną (71% badanych opornych na leczenie po 5 latach obserwacji).

Z zestawienia danych porównujących skuteczność terapii pozostałymi AN po uprzednim wykształceniu oporności na lamiwudynę wynika, że pacjenci z lekoopornością mają mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie ogółem niż pacjenci bez oporności. Zanik HBV DNA obserwowano u 67% pacjentów bez lekooporności oraz 25% pacjentów z lekoopornością, natomiast normalizacja ALT nastąpiła u 73% pacjentów bez lekooporności oraz u 67% pacjentów lekoopornych (wyniki dla populacji ogólnej z przewlekłym WZW B, bez względu na oznaczenie HBeAg). W przypadku populacji HBeAg(-) było to w przypadku zaniku HBV DNA 81% vs 60%, a w przypadku normalizacji ALT 78% vs 69%.

Skuteczność praktyczna

Badania obserwacyjne (13 prób klinicznych) dotyczące skuteczności entekawiru w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności entekawiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW typu B. Uzyskiwane wyniki wskazały, że w większości badań, niezależnie do przyjętego kryterium zaniku HBV DNA, odpowiedź na leczenie w trakcie terapii ETV osiągało przynajmniej 90% pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy bezpieczeństwa oparto na badaniach włączonych do analizy głównej skuteczności klinicznej (publikacje: Yao 2007, A1463023, Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir). Opracowania sugerują podobny profil bezpieczeństwa między ETV a LAM. Znamienność statystyczną na niekorzyść ETV osiągnięto w przypadku:

- zwiększenia poziomu bilirubiny całkowitej, gdzie leczenie sześciu pacjentów powoduje jedno dodatkowe zdarzenie niepożądane (NNH = 6 [4; 10]);
- częstości występowania biegunki, w przypadku której jedno dodatkowe zdarzenie występuje na każdą grupę 35 pacjentów (NNH = 35 [19; 184]).

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między terapią ETV a LAM względem poniższych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, utrata z badania z powodu AEs, SAEs ogółem, SAEs związane z leczeniem, poważne AEs, zgony z powodu SAEs);
- szczegółowe zdarzenia niepożądane dotyczące nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych (ogółem w stopniu ≥ 3 , ALT w stopniu ≥ 3 , skoki ALT w stopniu 3, skoki ALT w stopniu 4, AST w stopniu ≥ 3 , amylaza w stopniu ≥ 3 , podwyższenie poziomu kreatyniny), infekcji (infekcje górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne, przeziębienia, zapalenie gardła), stanów ogólnych (ból brzucha, ból głowy, ból pleców, zmęczenie), zaburzeń psychicznych ogółem, zaburzeń skórnych ogółem, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, zaburzeń pracy układu moczowego ogółem, zaburzeń układu nerwowego ogółem (zaburzenia neurologiczne, zapalenie OUN), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, nudności).

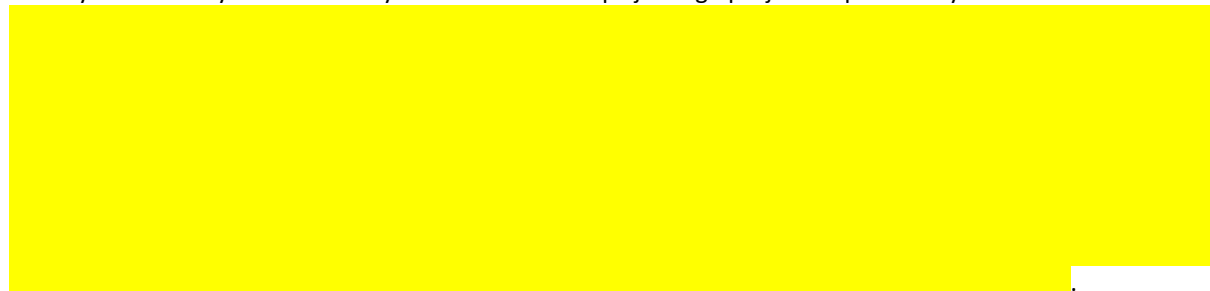
Dodatkowa analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w celu oszacowania wpływu terapii AN na nefrotoksyczność wykazała, że najwyższe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek występuje w przypadku stosowania ADV, natomiast pozostałe AN, łącznie z ETV, charakteryzują się podobnym, niższym prawdopodobieństwem wystąpienia tego działania niepożądanego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B entekawirem



Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru w miejsce lamiwudyny wynosi [REDAKTOWANE]

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości zmiana wnioskowania ma miejsce przy modyfikacji założeń odnośnie efektywności tenofowiru. Dla minimalnej efektywności tenofowiru, terapia ta zostaje zdominowana przez terapię entekawirem, natomiast dla scenariusza maksymalnego terapia tenofowirem dominuje terapię entekawirem.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Baraclude (entekawir) przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu opłacalności (cena progowa) wynosi [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania ETV zamiast LAM, [REDAKTOWANE] przy stosowaniu ETV w miejsce ADV oraz [REDAKTOWANE] przy zastąpieniu TDF. Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [REDAKTOWANE]

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą (analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu), a co za tym idzie nie jest wymagane wyznaczenie maksymalnego poziomu ceny zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy i o [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy.

W wyniku analizy wariantów skrajnych w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wzrosną o [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy i o [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy. W wariantcie maksymalnym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy i o [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował rozdzielanie grupy limitowej „45.0 - Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”, na dwie grupy limitowe, obejmujące osobno produkty jednoskładnikowe oraz osobno produkty złożone, [REDAKTOWANE]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego oszacowane w ramach analizy wpływu na budżet wynoszą około [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanego rozwiązania w horyzoncie 2 lat refundacji wynosi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych wydanych przez 10 instytucji, dotyczących stosowania entekawiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZW B) jako terapii pierwszoliniowej (rozumianej jako stosowanie entekawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów (AN) - I linia leczenia według wskazania wnioskowanego) lub entekawiru stosowanego u pacjentów nieleczonych w ogóle żadnym lekiem przeciwwirusowym - I linia leczenia. Nie wszystkie rekomendacje odnosiły się do statusu HBeAg pacjenta (HBeAg(+), HBeAg(-)).

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne. W rekomendacjach tych podkreślano, że entekawir jest jednym z najsilniejszych leków na WZW B, o bardzo małej szansie wzbudzenia oporności w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, w porównaniu do wyższego ryzyka wzbudzenia oporności u pacjentów leczonych wcześniej lamiwudyną. Wskazywano przy tym wysokie ryzyko wystąpienia oporności u

pacjentów leczonych lamiwudyną. Zwracano również uwagę na wyższość entekawiru nad innymi AN: tenofowirem, adefowirem oraz nad lamiwudyną.

Do zastosowania entekawiru w I linii leczenia pozytywnie odniosło się 7 instytucji w następujących rekomendacjach: polska PGE HBV 2013, międzynarodowa WHO 2011, europejska EASL 2012, konsensus panelu ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, eksperci węgierscy 2012 oraz amerykańskie AASLD 2009 oraz brytyjski NICE 2008 i 2013, który ograniczył zalecenia do populacji pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do grupy pacjentów o ujemnym oznaczeniu antygenu HBe to: polska PGE HBV 2013, europejska EASL 2012, brytyjska NICE 2008 i 2013, zalecenia węgierskich ekspertów 2012 i amerykańska AASLD 2009. Rekomendacja nie rozróżniająca podziału pacjentów na HBeAg dodatnich i ujemnych została wydana przez panel ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, z kolei do kwestii oznaczenia antygenu HBe nie odniosły się: WHO 2011, niemiecka AWMF 2011, francuskie Prescrire 2007, 2008 i 2013 oraz amerykańskie NIHDCS 2009.

Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 8 instytucji. Osiem rekomendacji jest pozytywnych, w tym 4 z ograniczeniami, a jedna jest negatywna (szkocka SMC 2011), ale tylko w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Wszystkie rekomendacje pozytywne odnosiły się do entekawiru stosowanego w I linii leczenia. Francuski HAS 2006 i 2011 wskazuje na wysoki stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych, zadowalający profil oporności oraz znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania tego leku. Brytyjski NICE 2008 podkreśla, że leczenie entekawirem jest efektywne klinicznie i opłacalne. Belgijski KCE 2010 wymienia entekawir jako refundowany w WZW typu B, a australijski PBAC 2006 podjął decyzję na podstawie akceptowalnej opłacalności stosowania entekawiru w porównaniu z lamiwudyną. Część instytucji ograniczyła rekomendację do populacji pacjentów:

- z wyrównaną czynnością wątroby, podkreślając jednocześnie wyższą skuteczność entekawiru w porównaniu z lamiwudyną (szkocka SMC 2006);
- niewyrównaną czynnością wątroby (walijska AWMSG 2012);
- z marskością wątroby, zwracając jednocześnie uwagę na większą skuteczność entekawiru niż lamiwudyny i rzadko obserwowaną oporność na entekawir u pacjentów nieleczonych wcześniej AN oraz podkreślając bardzo częstą oporność na wcześniej stosowaną lamiwudyną (kanadyjskie MHLTC 2013 i CADTH 2007).

Negatywna rekomendacja dla finansowania entekawiru, z uwagi na nieprzedstawienie przez firmę wnioskującą wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, została wydana przez szkocką SMC w 2011, lecz dotyczyła ona jedynie grupy pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (rekomendacja SMC dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby jest pozytywna).

Rekomendacje odnoszące się do statusu pacjenta HBeAg to: brytyjska NICE 2008, szkocka SMC 2006 oraz kanadyjska MHLTC 2013. Pozostałe instytucje nie odnosiły się w treści rekomendacji do kwestii oznaczenia antygenu HBe

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości wnioskuje o przygotowanie programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia WZW typu B” w trybie pilnym, z uwzględnieniem obowiązujących zaleceń towarzystw naukowych oraz krajowych i międzynarodowych rekomendacji klinicznych.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasiński

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-4351-15/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”, wrzesień 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.**

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: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o..



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny

ze względu na fakt

Rada uznaje za niewystarczający.

Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych.

Uzasadnienie

Liraglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących uzupełniającą grupę leków hipoglikemicznych. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzutowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leku pierwszorzutowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane pochodzące z wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczyniać się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA1c, BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, eksenatydu pod względem redukcji stężenia HbA1c a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutytu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi



liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%) co znalazło odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych dotyczących stosowania analogów GLP-1 (NICE, 2010).

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.07.2013 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Victoza (liraglutide roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²).

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Liraglutyd to analog GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1) wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenne hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy cząsteczkami, które skutkuje powolnym wchłanianiem; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-IV) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu.

Działanie liraglutylu jest wywoływane specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). Liraglutyd stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie zmniejsza nieprawidłowo duże wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie osłabiając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową poprzez zmniejszenie łaknienia i spożycia energii.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika należą: insulina bazowa (insulina glargine, insulina NPH) oraz leki inkrety nowe (inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1)

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić: insulinę glargine (Lantus) oraz insulinę NPH .

Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane na podstawie ChPL to: zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka – bardzo często, wymioty, zaparcie, ból brzucha, dyspepsja, ból głowy, zapalenie nosogardzieli – często. Hipoglikemia – często, podczas stosowania Victozy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem – bardzo często. Ciężka hipoglikemia – głównie w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania liraglutylu w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych i 6 rekomendacji refundacyjnych. Spośród rekomendacji klinicznych 6 było pozytywnych (PTD 2013, IDF 2012, ADA/EASD, 2012, SIGN 2010, NICE 2009 (2010), a 3 pozytywne z ograniczeniami (ADA 2013, CDA 2013, ACP 2012- druga linia leczenia lub niesprecyzowane). Natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (PBAC 2013, HAS 2009), 3 pozytywne z ograniczeniami (PTAC 2012, NICE 2010, SMC 2009), 1 negatywna (CADTH 2011).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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-4350-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m², wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z 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: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10:
C18.9; ICD10: C34.3”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”.

Uzasadnienie

Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynnych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10 C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokrynnego typu mikroskopowe guzy) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozocyny stanowią w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani w URPL.

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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.



Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory te mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrecja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. Komórki nowotworów neuroendokrynnych – analogicznie do komórek, z których się wywodzą – posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokrynne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych.

Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy nowotworów neuroendokrynnych (oprócz raka drobnokomórkowego i raka wielkokomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynego). Rakowiaki typowe płuca cechują się przede wszystkim miejscowo naciekającym wzrostem i niewielkim ryzykiem przerzutowania. Rakowiaki atypowe (utkanie z większym polimorfizmem komórek i cechami martwicy) wykazują bardziej agresywny przebieg kliniczny, a przerzuty stwierdza się w 30–50% przypadków.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Streptozocyna należy do grupy pochodnych nitrozomocznika. Hamuje syntezę DNA i RNA. Działa szczególnie na komórki wysp trzustkowych. Słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, dlatego jest stosowana pozajelitowo. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki w ok 60-70% w ciągu 24h z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 35 min. Streptozocyna nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenikając natomiast jej metabolity.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla streptozocyny w monoterapii lub terapiach złożonych w przedmiotowych wskazaniach stosowane są głównie następujące schematy leczenia: interferon alfa; doksorubicyna; 5-fluorouracyl; doksorubicyna + 5-fluorouracyl; CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna; radioterapia + cyklofosfamid; radioterapia + cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat (badania randomizowane i nierandomizowane) i inne (opisy przypadków).

W rekomendacjach klinicznych z kolei wymieniane są następujące schematy leczenia: kapecytabina; kapecytabina + oksaliplatyna; oktreotydy, lanreotydy; interferon alfa; sunitynib; ewerolimus; temozolomid; temozolomid + kapecytabina; temozolomid + kapecytabina + bewacyzumab; cisplatyna + etopozyd; 5-fluorouracyl + doksorubicyna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono 2 badania randomizowane oceniające skuteczność streptozocyny. W badaniu Dahan 2009 (3 pkt w skali JADAD) porównywano skuteczność streptozocyny w schemacie z 5-fluorouracylem z interferonem alfa. W żadnym z ramion badania nie odnotowano ani jednego przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wyższą skutecznością wykazała się terapia interferonem alfa, jednakże nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy ramionami badania. W badaniu Sun 2005 (1 pkt. w skali JADAD) porównywano skuteczność schematów doksorubicyna + 5-fluorouracyl oraz streptozocyna + 5-fluorouracyl. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w skuteczności terapii pomiędzy ramionami badania.

Odnaleziono również wyniki 4 badań nierandomizowanych, w których oceniano skuteczność streptozocyny. W jednoramiennym badaniu Turner 2010 streptozocyna wchodziła w skład schematu chemioterapii wielolekowej (folinian wapnia + 5-fluorouracyl + mannitol + cisplatyna + streptozocyna). Odpowiedź na leczenie u pacjentów z pierwotnym guzem o umiejscowieniu innym niż w trzustce – 25% (8 / 32). Mediana przeżycia dla całej populacji pacjentów wyniosła 45 miesięcy, a współczynnik przeżycia 1-rocznego i 2-letniego wyniosły odpowiednio 76,7% (95% CI: 66-84,5) i 65,5% (95% CI: 54,1-74,7).

W prospektywnym badaniu Bukowski 1987 oceniano skuteczność terapii złożonych w dających przerzuty nieoperacyjnych guzach neuroendokrynnych zlokalizowanych poza trzustką. Stosowano schemat 5-fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid + streptozocyna (FAC-S) oraz schemat bez doksorubicyny (FC-S). Wyższą skutecznością wykazał się schemat FAC-S, mediana przeżycia wyniosła 12,9 miesiąca w porównaniu z 7,6 miesiąca dla ramienia FC-S. Ponadto analiza wyników badania wykazała, że najwyższą odpowiedź na leczenie uzyskano w grupie pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w obrębie układu pokarmowego.

W badaniu Horton 1975 oceniano skuteczność różnych terapii, w tym streptozocyny, u pacjentów z dającym przerzuty rakiem jelita grubego. W badaniu oceniano skuteczność czterech leków: CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna oraz streptozocyna. Całkowity współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 8%. Nie wykazano

istotnych statystycznie różnic w skuteczności streptozocyny, CCNU, 6-tioguaniny, jednakże te schematy leczenia wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż prokarbazyna w zakresie odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu remisji wyniosła w badaniu 9 (2-60) tygodni. Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 22,6 tygodni w grupie prokarbazyny (27 zgonów / 38 pacjentów); 12,1 w grupie streptozocyny (41 / 50); 20,2 w grupie CCNU (42 / 55); 16,2 w grupie 6-tioguaniny (42 / 54).

W badaniu Kane 1978 oceniano skuteczność streptozocyny w leczeniu raka drobnokomórkowego płuca. Dla wszystkich włączonych do badania pacjentów oceniana interwencja była drugą linią leczenia; 3 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz cyklofosfamidem, a 10 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz schematem cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat. Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, u wszystkich zarejestrowano natomiast progresję choroby w tydzień po ostatniej dawce leku.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczyć można: zaburzenia żołądkowo jelitowe: nudności wymioty, biegunka; nefrotoksyczność (proteinuria, hipofosfatemia, azotemia, uszkodzenie cewek nerkowych); hepatotoksyczność: żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy; ipoalbuminemia, hiperglikemia; mielotoksyczność: leukopenia i trombocytopenia; ból w miejscu wstrzyknięcia. Wykazuje działanie mutagenne, teratogenne i karcinogenne.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 4 publikacje stanowiące opisy przypadków pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, u których zastosowano schematy leczenia oparte o streptozocynę. W 2 przypadkach (Neal 1986; Chorba 1984) zastosowano streptozocynę w schemacie z 5-fluorouracylem i uzyskano odpowiedź na leczenie. W publikacji Chow 1998 zastosowano schemat streptozocyna + doksorubicyna w III linii leczenia. U pacjentki uzyskiwano odpowiedź na leczenie przez 6 miesięcy, terapia musiała być przerwana ze względu na działania niepożądane. W publikacji Colleoni 1991 opisano ciężki przypadek pacjentki, u której w III linii leczenia podano schemat streptozocyna + epirubicyną, pacjentka zmarła po 4 cyklach leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Całkowite nakłady finansowe na refundację streptozocyny w przedmiotowych nowotworach układu pokarmowego (C 15.9; C 16.9; C 18.9) wyniosły odpowiednio 136 686,87 PLN w 2012 roku i 0,00 PLN w pierwszym kwartale 2013 roku.; w nowotworach płuca (C 34.3) wyniosły odpowiednio 2 114,64 PLN w 2012 roku i 82 288,44 PLN w pierwszym kwartale 2013 roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przedmiotowych wskazaniach (1 wytyczne dotyczące postępowania w rakowiakach – NCCN 2013; 2 rekomendacje ESMO dotyczące guzów neuroendokrynnych układu oddechowego i przewodu pokarmowego – ESMO 2012, ESMO 2012a; 5 rekomendacji Polskiej Unii Onkologii, oraz dwie publikacje o charakterze przeglądu – 1 francuską, Rougier 2000 oraz jedną międzynarodową Firling 2012). W Polskich wytycznych streptozocyna wymieniana jest jedynie w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2013 dopuszcza się leczenie rakowiaków streptozocyną w kombinacji z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych płuca streptozocyna zalecana jest w dalszych liniach leczenia w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego streptozocyna w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną zalecana jest w pierwszej linii leczenia farmakologicznego u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że zastosowanie streptozocyny jest szeroko rekomendowane przez towarzystwa naukowe w leczeniu niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe, to jest we wskazaniu nie będącym przedmiotem aktualnego zlecenia.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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-431-16/2013, Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3), wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r.
w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją
leku Elaprasy (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie
mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprasy (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera).

Uzasadnienie

Zdaniem Rady skuteczność leku jest niezadowalająca we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II. Nowe obserwacje pochodzące z badań rejestrowych nie zmieniły dowodów dotyczących skuteczności tej interwencji. Rekomendacje dotyczące stosowania tego leku w innych krajach nadal są niejednoznaczne. Konieczne jest zabezpieczenie praw nabytych dotychczas leczonych pacjentów.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.07.2013 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło wydanie na zasadzie art. 33 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) opinii Rady Przejrzystości w przedmiocie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprasy (idursulfasum) stosowanego w ramach programu lekowego: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera).

Lek Elaprasy jest finansowany w ramach programu lekowego, a kryteria włączenia umożliwiają leczenie wszystkich pacjentów > 5 r.ż. Młodszy pacjenci leczeni są na koszt producenta leku. Wyłączenie pacjenta warunkowane jest przede wszystkim znaczną progresją choroby. Decyzje dotyczące kwalifikacji i wyłączenia z programu podejmowane są przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych.

Problem zdrowotny

Zespół Huntera (mukopolisacharydoza typu II, MPS II) należy do genetycznie uwarunkowanych, dziedziczonych recesywnie chorób metabolicznych wywoływanych zaburzeniami metabolizmu kwaśnych mukopolisacharydów (glikozoaminoglikanów). MPS II jest bardzo rzadką chorobą. Częstość występowania szacuje się na ok. 1 na 162 000 żywych urodzeń. W Polsce w ramach programu lekowego leczonych jest obecnie 21 pacjentów.

Ze względu na fakt, że lizosomalne substraty wielkocząsteczkowe mogą pochodzić zarówno z ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jak i spoza OUN, część chorych ma objawy neurologiczne (typ neuropatyczny).

Zidentyfikowano dwie formy zespołu Huntera: A, o cięższym przebiegu oraz B, o przebiegu łagodniejszym. Wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby z zaangażowaniem układu somatycznego, w tym powiększenia wątroby i śledziony, zmian w układzie kostnym i zmniejszenia ruchomości stawów i przykurczy, oraz objawów sercowych i pulmonologicznych.

Dwie trzecie pacjentów przedstawia ciężką postać choroby z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z cechami klinicznymi pojawiających w wieku 2-4 lat. W tych przypadkach, progresja neurologiczna jest znacząca i prowadzi do ciężkiego upośledzenia umysłowego; śmierć zwykle pojawia się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia. Przyczynę zgonu najczęściej stanowi niewydolność sercowo-oddechowa występująca wtórnie do



niedrożności górnych dróg oddechowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych skojarzonych z utratą funkcji poznawczych.

W drugiej grupie pacjentów, choroba charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem, kliniczne objawy mogą pojawić się znacznie później, zaburzenia neurologiczne mogą być minimalne, występują znaczne objawy somatyczne. Pacjenci zazwyczaj przeżywają do wieku dorosłego niektórzy nieleczeni do piątej czy szóstej dekady życia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancją czynną leku Elapraxe stanowi sulfataza iduronianu, która jest oczyszczoną postacią enzymu lizosomalnego sulfatazy-L-iduronianu produkowanego w linii komórek ludzkich, zapewniającego ludzką charakterystykę glikozylacji, która jest analogiczna do charakterystyki naturalnie występującego enzymu. Leczenie pacjentów z zespołem Huntera za pomocą dożylnego podawania leku Elapraxe dostarcza egzogenny enzym do wychwytu przez lizosomy komórkowe. Reszty mannozo-6-fosforanu (M6P) na łańcuchach oligosacharydowych umożliwiają swoiste przyłączenie enzymu do receptorów M6P na powierzchni komórek, prowadząc do komórkowej internalizacji enzymu, ukierunkowując go do lizosomów wewnątrzkomórkowych i dalszego katabolizmu nagromadzonych glikozaminoglikanów.

Obecnie w fazie badań klinicznych jest sulfataza iduronianu-IT, podawana bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) przez podanie dokanałowe.

Alternatywne technologie medyczne refundowane ze środków publicznych

Brak jest innych opcji terapeutycznych dla MPS t. II. U chorych stosowane jest postępowanie paliatywne.

Dowody naukowe

Sulfataza iduronianu nie przekracza bariery krew-mózg, a zatem nie można oczekiwać, aby wpływała na zmiany w OUN u pacjentów z ciężką postacią MPS t. II. Wszystkie opublikowane, wiarygodne doświadczenia kliniczne związane z podawaniem leku Elapraxe dotyczą chorych bez zaburzeń poznawczych. Do badań klinicznych włączano pacjentów z łagodną postacią choroby, którzy byli w stanie współpracować przy ocenie założonych punktów końcowych (m.in. testów czynnościowych płuc oraz 6MTW –testu 6-minutowego marszu).

Badania kliniczne i obserwacyjne wskazują, że u wszystkich pacjentów możliwe są korzyści w zakresie funkcji ruchowych oraz ruchomości stawów, funkcji oddechowych, zmniejszenia wielkości wątroby i śledziony oraz redukcji wydalania glikozaminoglikanów (GAG) z moczem.

Pojawiają się również nieliczne informacje, że bardzo wczesne podanie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) może spowolnić progresję neurologiczną choroby. Należy jednak pamiętać, że na wczesnym etapie życia dziecka trudno ocenić, w jakim kierunku choroba będzie postępowała, stąd wnioskowanie na ten temat oparte może być jedynie na porównawczej historii rodzinnej i nie ma oparcia w dowodach naukowych.

Skuteczność kliniczna

Dowody dotyczące skuteczności ERT w MPS II pochodzą przede wszystkim z dwóch randomizowanych badań klinicznych (Muenzer 2006 i Muenzer 2007), otwartego badania bez grupy kontrolnej Okuyama 2010 oraz otwartego badania Muenzer 2011 (rozszerzenie badania Muenzer 2006).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować, że sulfataza iduronianu w dawce 0,5 mg/kg m.c. podawana co tydzień w porównaniu z placebo jest lekiem o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do marszu 6-minutowego oraz drugorzędowych punktów końcowych, takich jak parametry wydechowe, hepato- i splenomegalia, ruchomość poszczególnych stawów oraz redukcja GAG wydalanych z moczem.

Należy podkreślić fakt, że w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z ciężką neurologiczną postacią choroby i zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z uwagi na fakt, że nie byłoby zdolni wykonać badań założonych do oceny punktów końcowych (test funkcji płucnych oraz test marszu 6-minutowego). Sulfataza iduronianu jest lekiem o nieznanym efekcie terapeutycznym w stosunku do przeżywalności pacjentów w odległym okresie obserwacji.

W kluczowym randomizowanym badaniu Muenzer 2006 uczestniczyło 96 pacjentów z łagodną postacią MPS II. Pacjenci przydzielani byli do grupy placebo lub dwóch różnych schematów dawkowania sulfatazy iduronianu, okres obserwacji wyniósł 1 rok. W obu grupach ERT odnotowano istotną statystycznie poprawę złożonego punktu końcowego (6MTW i natężona pojemność życiowa (FVC)) w porównaniu z placebo. Wskazano również na istotnie statystyczne zmniejszenie wątroby i śledziony oraz obniżenie poziomu GAG w moczu. Poprawy te oceniono jako trwałe po 2 latach, w rozszerzeniu badania (Muenzer 2011). Znacznie mniejsze badanie obserwacyjne w tej samej grupie pacjentów (12 pacjentów randomizowanych w równych proporcjach do placebo i 2. schematów dawkowania ERT) również wskazuje na zmniejszenie wydalania GAG z moczem i

poprawę w zakresie takich parametrów jak wielkość wątroby i śledziony, 6 MTW, mobilności w niektórych stawach. Małe badanie obserwacyjne (10 pacjentów) Okuyama 2010 potwierdza skuteczność terapii w odniesieniu do ww. parametrów.

Brak jest dostępnych wiarygodnych badań oceniających wpływ leku na jakość życia i śmiertelność.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że ERT sulfatazą iduronianu wpływa na poprawę objawów somatycznych, nie ma jednak wpływu na neurologiczną progresję choroby. Również w ChPL została zawarta informacja „brak danych klinicznych wykazujących korzyści w zakresie neurologicznych objawów choroby”.

Odnalezione przeglądy (Cochrane 2012 oraz CADTH 2011) potwierdzają wnioskowanie, iż sulfataza iduronianu jest skuteczna w odniesieniu do funkcjonalnych punktów końcowych (6MTW i poziom natężonej pojemności życiowej płuc), objętości wątroby i śledziony oraz wydalania glikozaminoglikanów w moczu u pacjentów z MPS II w porównaniu do placebo.

Skuteczność praktyczna

Wnioski z badania wykorzystującego dane zebrane w the Hunter Outcome Survey oraz badania Alcade-Martín 2010, wskazują, że efektu terapeutycznego można spodziewać się u najmłodszych pacjentów (< 5 r.ż.) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak poziom GAG w moczu czy redukcja wielkości wątroby. Nie wykazano wpływu stosowania ERT na niedomykalność zastawkową, zaobserwowano jednak poprawę w geometrii jam serca (Brands 2012). Dodatkowo, istotnych informacji dostarcza badanie Schulze-Frenking 2011, w którym w wyniku 3-letniej obserwacji oceniono pozytywnie wpływ ERT na przyrost wzrostu pacjentów, szczególnie u tych u których wcześniej rozpoczęto terapię, tj. przed 10 r.ż. Ostrożne wyniki brytyjskiego badania Wyatt NCSLSD 2012 wskazują wyłącznie na statystycznie istotny związek pomiędzy czasem trwania ERT i przyrostem wzrostu oraz PedsQoL (ang. Pediatric Quality of Life Inventory).

W odniesieniu do pacjentów z zajęciem OUN, doświadczenie kliniczne sugeruje, że niewykluczona jest poprawa somatyczna (np. zmniejszenie objętości wątroby, zwiększenie mobilności i zmniejszenie częstości infekcji dróg oddechowych). Nie zaobserwowano jednak korzyści poznawczych u pacjentów z ciężką postacią choroby. Ewentualne wnioskowanie co do możliwego opóźnienia progresji u bardzo wczesnie leczonych pacjentów może być oparte wyłącznie na przywydywaniu, że choroba mogłaby rozwinąć się w kierunku ciężkiej progresji neurologicznej.

Wg eksperta klinicznego, wczesne podanie leku może mieć wpływ na opóźnienie postępów neurologicznych choroby, podobne wnioski zawarli autorzy badania Valayannopoulos 2010. Brak jest jednak naukowych dowodów na potwierdzenie powyższego. Wg polskiego opisu przypadków przerwania leczenia (Jurecka 2012) nagłe odstawienie leku może być natomiast przyczyną pogorszenia stanu pacjenta.

Bezpieczeństwa stosowania

Sulfataza iduronianu była ogólnie dobrze tolerowana w randomizowanych badaniach klinicznych (I/II oraz II/III fazy).

U ok 69% pacjentów w badaniu Muenzer 2006 wystąpiły reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny. Zdarzenia te były na ogół powstrzymane przez zatrzymanie pierwszego wlewu i premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub kortykosteroidami poprzedzającymi kolejne wlewy. Jeśli reakcja wystąpiła podczas kolejnych wlewów, wlew został zatrzymany i ponownie podejmowany po cofnięciu reakcji. W badaniach fazy II/III wystąpiły dwa zgony, z których żaden nie był bezpośrednio związany z lekiem. Odnotowano również poważne działania niepożądane, takie jak zaburzenia rytmu serca, zator płuc i infekcje. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka, bóle głowy, kaszel, zapalenie gardła, górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności i wymioty, bóle brzucha i biegunka. W większości przypadków objawy te są łagodne lub umiarkowane.

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego, przeciwciał IgG można oczekiwać o ok. 50% pacjentów. Najwyższą częstość występowania przeciwciał IgG obserwowano w tygodniu 27 badania. Po 53 tygodniu u 31,7% pacjentów z grupy sulfatazy iduronianu utrzymywały się przeciwciała. Nie wykazano związku między obecnością przeciwciał a działaniami niepożądanymi. W fazie rozszerzonej badania działania niepożądane obserwowano o 60% pacjentów, zaś pod koniec uzupełniającego badania przeciwciała były obecne u 27,1% pacjentów i wydawały się osłabiać poprawę czynności płuc. Obecność przeciwciał może upośledzać odpowiedź na leczenie, niemniej jednak z immunologicznego punktu widzenia, wpływ przeciwciał neutralizujących na skuteczność leku jest wciąż nie poznany, dlatego nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Nie odnotowano wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, nie było też przypadków śmiertelnych związanych z podaniem leku.

Wszystkie odnalezione publikacje potwierdzają wnioskowanie oparte na badaniu Muenzer 2006. Lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, w odpowiednich warunkach może być podawany w warunkach domowych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z opinią EMA z 2011 r., raportami PSUR (2011 r. i 2012 r.) oraz dostępnymi dowodami naukowymi, stosunek korzyści zdrowotnych względem ryzyka stosowania leku pozostaje korzystny.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na ograniczoną ilość i jakość dostępnych danych (brak wiarygodnych badań wnioskujących o jakości życia, przeżyciu, progresji choroby) analizy użyteczności kosztów czy efektywności kosztów są bardzo trudne (lub niemożliwe) do przedstawienia. Próba stworzenia modelu i implementacji danych zawartych w rekomendacji Szkockiej SMC wykazała, że współczynnik ICUR wielokrotnie przewyższa przyjęty w Polsce próg użyteczności kosztowej, co jest cechą charakterystyczną dla terapii stosowanych w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych (chorobach ultrarazadkich).

Konkurencyjność cenowa

Brak jest innych opcji terapeutycznych dla MPS II. Konkurencyjność cenowa może być rozważana wyłącznie w kontekście cen w innych krajach, co jest utrudnione z uwagi na brak informacji o zawartych porozumieniach podziału ryzyka czy rabatach.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi NFZ, średni miesięczny koszt terapii jednego pacjenta w 2012 r. wyniósł ok. 150 tys. zł. Roczne wydatki płatnika z tytułu finansowania programu oscylują ok. kwoty 52-53 mln zł. Z uwagi na fakt, że główną składową kosztową programu stanowi lek (ponad 99%), wpływ na budżet uzależniony jest od liczby leczonych pacjentów. Leczenie 21 pacjentów (obecna liczba w programie) wiąże się z ponoszeniem przez płatnika publicznego wydatków na lek ok. 38 mln zł rocznie.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Dostępne informacje wskazują, że lek jest refundowany w większości krajów europejskich. Niemniej w krajach, dla których odnaleziono wysokiej jakości, wiarygodne wytyczne dotyczące warunków refundacji (Wielka Brytania, Kanada, Australia, Katalonia), lek refundowany jest z ograniczeniami.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że leczenie ciężkiej neurologicznej postaci choroby nie ma uzasadnienia. Ciężkie, postępujące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, brak świadomości pacjenta, brak interakcji społecznych czy brak komunikacji są powodem do niewłączenia do leczenia. Postępujące zaburzenia neuropoznawcze i progresja choroby są przyczyną wyłączenia z leczenia.

Wielka Brytania i Australia stanowczo podkreślają konieczność leczenia najmłodszych pacjentów (<5 r.ż.), powołując się na najnowsze badania wskazujące na lepsze wyniki u najwcześniej włączanych do terapii dzieci z MPS II. Wytyczne Australijskie jednoznacznie wskazują również, że rodzina musi mieć świadomość, że negatywna ocena neuropsychologiczną związana jest z wyłączeniem z leczenia, co będzie trudnym procesem, stąd przed rozpoczęciem leczenia należy uświadomić ten fakt leczonym.

Odnalezione rekomendacje kliniczne podkreślają, iż leczenie pacjentów z ciężką zajęciem OUN jest bardzo problematyczną kwestią. Nie można oczekiwać, aby terapia prowadziła do poprawy istniejących zmian neurologicznych, jednak należy rozważyć leczenie na "próbny" okres 12-18 miesięcy i dopiero po tym czasie podjąć decyzję, czy nadal je kontynuować.

Obecne zapisy programu leczenia choroby Huntera w Polsce umożliwiają włączenie do leczenia wszystkich pacjentów, również z ciężką neurologiczną postacią choroby. Uniemożliwiają też włączenie pacjentów < 5 r.ż. (którzy leczeni są obecnie na koszt producenta).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, zapisów w ChPL, jak również opinii ekspertów klinicznych oraz sugestii zawartej w piśmie NFZ wydaje się zasadne rozważenie zmiany kryteriów włączenia i wyłączenia z programu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 33 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-434-1(11)/2013, Elapraxe (idursulfase) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II, wrzesień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).

Uzasadnienie

Ze względu na bardzo małą liczbę chorych brak jest badań klinicznych dotyczących skuteczności preparatu Lipistart, w tym badań porównujących skuteczność preparatu Lipistart z podobnymi środkami specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniach hipertriglicerydemia oraz deficyt LCHAD. Wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średniołańcuchowe, jednak bez wskazywania konkretnego produktu. Brak jest zatem przesłanek do wyboru lub odrzucenia jednego z nich. Preparaty te należąc do jednej kategorii, różnią się jednak od siebie składem jakościowym i ilościowym. Z doświadczeń klinicznych opartych na leczeniu kilku pacjentów w Polsce wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Z dostępnych danych wynika, że import docelowy tego produktu dotyczyłby bardzo niewielkiej liczby chorych.

Preparat Lipistart zarejestrowany jest w Kanadzie i Wielkiej Brytanii we wskazaniach: zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (Dieta eliminacyjna), proszek á 400g we wskazaniach: hipertriglicerydemia oraz deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).



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.) oraz 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 propozycję wykonania skróconego raportu.

Problem zdrowotny

Hipertriglicerydemia – zwiększenie ponad normę stężenia triglicerydów we krwi. Triglicerydy (TG) są estrami glicerolu i kwasów tłuszczowych, transportowanymi we krwi głównie w chylomikronach i VLDL. Stanowią podstawowy substrat energetyczny ustroju i składnik tkanki tłuszczowej. Pożądane stężenie TG we krwi wynosi $<1,7$ mmol/l (150 mg/dl).

Hipertriglicererydemia jest objawem biochemicznym kilku jednostek chorobowych. Wyróżnia się kilka przyczyn hipertriglicerydemii pierwotnej, w tym głównie rodzinną hipertriglicerydemię, deficyt lipazy lipoproteinowej (LPL) i deficyt Apo C-II (kofaktora LPL).

Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Deficyt LCHAD dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodzeniem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją. Do typowych objawów należą: hepatopatia z zespołem Reye'a, kardiomiopatia z zaburzeniami rytmu serca, miopatia, postępujące zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i polineuropatia obwodowa.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt Lipistart to spożywczy środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (w postaci proszku) zawierający białko, węglowodany, tłuszcze (wysoka zawartość triglicerydów średniołańcuchowych (MCT), niska zawartość triglicerydów długołańcuchowych (LCT), witaminy, minerały oraz pierwiastki śladowe.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt Lipistart wskazany jest w leczeniu: zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (np. deficyt LCHAD, deficyt VLCAD), zaburzeń wchłaniania tłuszczów, innych chorób wymagających ograniczenia LCT na rzecz MCT.

Alternatywne technologie medyczne

W toku przeszukiwań odnaleziono 5 produktów (mleka modyfikowane) zawierających jako podstawy składnik średniołańcuchowe triglicerydy (z obniżoną zawartością LCT): Monogen (Nutricia Advanced Medical Nutrition), Humana z MCT, proszek 300 g (Humana GmbH); Bebilon Pepti MCT, proszek 450 g (Nutricia Cuijk B.V), Milupa cystilac, proszek 900 g (Milupa Metabolics), Partagen, proszek 454g (Mead Johnson Nutrition) oraz Pregestimil z olejem MCT, proszek 454 g (Enfamil).

W Polsce refundowane są Bebilon Pepti MCT proszek do sporządzania roztworu doustnego 2155 kJ/100 g, Humana z MCT, proszek, 350g oraz Milupa cystilac, proszek, 900 g.

Bebilon Pepti MCT oraz Humana z MCT finansowane są w ramach tej samej grupy limitowej: 217.4, Diety eliminacyjne z MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, natomiast preparat Milupa cystilac w ramach grupy 217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych dotyczących skuteczności ocenianego preparatu w leczeniu hipertriglicerydemii oraz deficytu LCHAD. Poniżej przedstawiono odnalezione opisy przypadków/serii przypadków, badań retrospektywnych oraz abstrakty konferencyjne.

Hipertriglicerydemia

Odnaleziono 1 publikację (Ng 2001) stanowiącą opis przypadku leczenia deficytu lipazy lipoproteinowej (jedna z przyczyn występowania hipertriglicerydemii u dzieci) za pomocą preparatu Monogen (preparaty Portagen, Monogen i Lipistart stanowią środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wzbogacone w MCT, stosowane w tych samych wskazaniach). Niniejsza publikacja została przedstawiana ze względu na zastosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego o zbliżonym składzie i podobnym przeznaczeniu.

Publikacja Ng 2001 przedstawia opis przypadku dziecka urodzonego w wyznaczonym terminie, o prawidłowej urodzeniowej masie ciała, u którego zdiagnozowano deficyt lipazy lipoproteinowej. Rozpoczęto terapię z zastosowaniem diety, której elementarnym składnikiem było mleko modyfikowane o zwiększonej zawartości MCT uzupełnione dodatkowo preparatami białkowymi, energetycznymi i minerały. Po zastosowanej diecie, stężenie TG w surowicy spadło z 26,4 mmol/l (przed leczeniem) do 3,55 mmol/l w ciągu tygodnia i utrzymywało się na poziomie <4,06 mmol/l przez następne 6 miesięcy. Po osiągnięciu przez dziecko 3 miesięcy, terapię Pregestimilem zastąpiono kompletnym mlekiem Monogen. W badaniach kontrolnych przeprowadzonych po 6 i 9 miesiącach odnotowano prawidłowy wzrost i rozwój dziecka. Autorzy opisu konkludują, iż hipertriglicerydemia i chylomikronemia może być bezpiecznie i skutecznie kontrolowana przez ograniczenie spożycia tłuszczów w diecie z wykorzystaniem zmodyfikowanych mlek, o specjalnie dobranych formułach: zawierających głównie MCT i niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, wzbogaconych w białka i składniki mineralne, takich jak Monogen, Portagen, Pregestimil. (Ng 2001).

Ponadto odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne (Bernstein 2012, Burns 2009) odnoszące się do zastosowania Lipistartu w leczeniu hipertriglicerydemii. Bernstein 2012 (3 chorych z hipertriglicerydemią): U pierwszego pacjenta stężenie TG zmniejszyło się z 11 000 mg/dl do 184 mg/na (MCT Procal), u drugiego z 100 000 mg/dl do 786 mg/dl (Lipistart), u trzeciego z 34 000 mg/dl do 2139 mg/dl. Burns 2009 (2 chorych z hipertriglicerydemią): U pierwszego pacjenta stężenie TG zmniejszyło się z 3790 mg/dl do 245 mg/dl (MCT Procal, trzy miesięczny okres terapii), u drugiego od 30173 mg/dl do 2083 mg/dl (Lipistart, po 10 dniach leczenia) i 1288 mg/dl (11 miesięcy).

Deficyt LCHAD

Odnaleziono 2 publikacje (Spiekerkoetter 2009, Ficioglu 2009) stanowiące opisy przypadków leczenia deficytu LCHAD oraz zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (VLCAD) za pomocą preparatu Monogen (preparaty Portagen, Monogen, Milupa basic-f z olejem MCT i Lipistart stanowią środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wzbogacone w MCT, stosowane w tych samych wskazaniach) oraz jeden opis leczenia VLCAD za pomocą preparatu Portagen (Harisson 1996). Niniejsze publikacje zostały przedstawiane ze względu na podobieństwo terapii stosowanych w leczeniu deficytu LCHAD i VLCAD oraz zastosowania dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego o zbliżonym składzie, zarejestrowanych w tych samych wskazaniach.

Publikacja Spiekerkoetter 2009 to retrospektywna analiza 75 pacjentów z 18 niemieckich, austriackich, szwajcarskich i holenderskich ośrodków leczenia zaburzeń metabolicznych (analiza standaryzowanych ankiet otrzymanych od lekarzy). U 32 zdiagnozowany został deficyt VLCAD, u 38 zaburzenia mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (w tym deficyt LCHAD). U 13/14 pacjentów z deficytem LCHAD stosujących leczenie dietą ubogą w LCT stosowano również suplementację MCT (u 25/27 z deficytem VLCAD). U 3 nowo zdiagnozowanych noworodków z deficytem VLCAD oraz 6 z deficytem LCHAD podano mleka modyfikowane: ubogie w LCT (Milupa Basic-f lub Monogen). Wyniki wskazują na skuteczność leczenia dietetycznego w ograniczaniu objawów i powikłań chorobowych takich jak kardiomiopatia u wielu pacjentów. Niemniej jednak, wśród pacjentów z deficytem VLCAD (5/13) obserwowano sporadyczne występowanie osłabienia mięśni, u pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (w tym

deficyt LCHAD) występowanie miopatii (11/17), wśród których odnotowano również neuropatię (3/14) i retinopatię (6/14).

Publikacje Ficiocioglu 2009 oraz Harisson 1996 stanowią opisy przypadków leczenia 11 i 4 miesięcznych dzieci z zastosowaniem preparatu Monogen. W obu pacjentów, nastąpiła poprawa stanu zdrowia i oraz normalizacja wyników badań. Wywiady lekarskie przeprowadzone po pewnym okresie od zastosowania diety wskazały na utrzymujący się dobry stan pacjenta, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Ponadto odnaleziono 5 publikacji (Gillingham 2006, Gillingham 2005, Gillingham 2003, Boer 2002, Tyni 1997, Duran 1991) wskazujące na skuteczność zastosowania MCT w leczeniu deficytu LCHAD za pomocą diety ubogiej w LCT i bogatej w MCT (bez wyszczególnienia formy podania MCT).

Nie odnaleziono danych związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu Lipistart. Niemniej jednak przedstawione opisy przypadków wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (ubogiej LCT) oraz brak występowania ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Lipistart nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być on sprowadzany 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. Dotychczas (dane dotyczą roku 2013) w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 2 zgody (35 opakowań) na sprowadzenie i refundację Lipistartu z Wielkiej Brytanii, na które przeznaczono 48 300 PLN.

Cena produktu leczniczego Lipistart sprowadzanego/refundowanego w II kwartale 2013 r. zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ (iloraz łącznej kwoty wydanych zgód i liczby sprowadzonych opakowań) wyniosła ok. 1380 PLN netto za opakowanie.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przedstawiono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (UK 2012,2013; Spiekerkoetter 2009, Washinton State Departament of Health 2010, EFNS 2006, Solis 2002,Solis 2002). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu Lipistart w hipertriglicerydemii. Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie diety niskotłuszczowej wzbogaconej w MCT w leczeniu deficytu LCHAD. Niemniej jednak, wytyczne zwracają uwagę na brak danych z dużych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych.

W wyniku przeprowadzono na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia wyszukiwania informacji dotyczących finansowania ze środków publicznych, odnaleziono informację o finansowaniu produktu Lipistart ze środków publicznych w Australii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-RK-431-14/2013LIPiSTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg we wskazaniach: hipertriglicydemia oraz deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.

Zdanie odrębne dotyczące Elaprasy (idursulfase) we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II.

Uważam, że Rada Przejrzystości powinna wydać negatywną opinię w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Elaprasy (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Elaprasy (idursulfase) tj. sulfataza iduronianu w dniu 11 grudnia 2001 roku uzyskał desygnację sierocą tzn. został uznany za produkt leczniczy, który będzie stosowany w chorobie rzadkiej, dlatego też analiza jego efektywności kosztowej powinna odbywać się na zasadach odmiennych od zasad ogólnych. Sulfataza iduronianu jest lekiem o nieznanym efekcie terapeutycznym w stosunku do przeżywalności pacjentów w odległym okresie obserwacji. Produkt leczniczy jest w obrocie od 2007 roku i pacjenci uczestniczący w badaniach rejestracyjnych nadal żyją.

Zespół Huntera jest bardzo rzadką chorobą. Częstość występowania szacuje się na ok. 1 na 162 000 żywych urodzeń. W Polsce w ramach programu lekowego leczonych jest obecnie 21 pacjentów. Zidentyfikowano dwie formy zespołu Huntera: A, o cięższym przebiegu oraz B, o przebiegu łagodniejszym. Wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby z zaangażowaniem układu somatycznego, w tym powiększenia wątroby i śledziony, zmian w układzie kostnym i zmniejszenia ruchomości stawów i przykurczy, oraz objawów ze strony układu krążenia i układu oddechowego. W grupie pacjentów o łagodniejszym przebiegu choroby, objawy kliniczne mogą pojawić się znacznie później, zaburzenia neurologiczne mogą być minimalne, jednakże w dalszym ciągu obserwuje się poważne objawy somatyczne. Ponieważ, sulfataza iduronianu nie przekracza bariery krew-mózg nie można oczekiwać, aby wpływała na zmiany w OUN u pacjentów z ciężką postacią MPS t. II.

Wszystkie opublikowane, wiarygodne doświadczenia kliniczne związane z podawaniem leku Elaprasy dotyczą chorych bez istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Badania kliniczne i obserwacyjne wskazują, że u wszystkich pacjentów możliwe są korzyści w zakresie funkcji ruchowych oraz ruchomości stawów, funkcji oddechowych, zmniejszenia wielkości wątroby i śledziony oraz redukcji wydalania glikozaminoglikanów (GAG) z moczem.

Należy podkreślić fakt, że w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z ciężką neurologiczną postacią choroby i zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z uwagi na fakt, że nie byłoby zdolni wykonać badań założonych do oceny punktów końcowych (test funkcji płucnych oraz test marszu 6-minutowego). Wnioski z badań, wskazują, że efektu terapeutycznego można spodziewać się u najmłodszych pacjentów (< 5 r.ż.) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak poziom GAG w moczu czy redukcja wielkości wątroby. Dodatkowo, w wyniku 3-letniej obserwacji oceniono pozytywnie wpływ enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) na przyrost wzrostu pacjentów, szczególnie u tych, u których wcześniej rozpoczęto terapię, tj. przed 10 r.ż.

Produkt leczniczy Elaprasy został dopuszczony do obrotu w dniu 8 stycznia 2007r. zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na



rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. W związku z powyższym, Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokonuje przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełnia Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), jeśli to konieczne.

W dniu 21.07.2011 Komitet Naukowy ds. Produktów Leczniczych Ludzkich (CHMP) EMA wydał pozytywną opinię w trakcie procesu re-rejestracji produktu leczniczego Elapraxe. W ślad za pozytywną opinią CHMP w dniu 03.10.2011r. Komisja Europejska wydała decyzję przedłużającą okres pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o kolejne 5 lat. Tym samym KE uznała skuteczność Elapraxe za wystarczającą we wskazaniu rejestracyjnym i podkreśliła, że stosunek korzyści ze stosowania Elapraxe do ryzyka z nim związanego pozostaje niezmiennie pozytywny.

W czasie 2 lat od wydania poprzedniej opinii nie podważono znamiennej skuteczności leku Elapraxe we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II. Nowe obserwacje pochodzące z badań rejestracyjnych nie zmieniły dowodów dotyczących skuteczności tej interwencji. Dostępne informacje wskazują, że lek jest refundowany w większości krajów europejskich. Dostępne dowody naukowe wskazują, że leczenie ciężkiej neurologicznej postaci choroby nie ma uzasadnienia. Ciężkie, postępujące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, brak świadomości pacjenta, brak interakcji społecznych czy brak komunikacji są powodem do niewłączenia do leczenia. Postępujące zaburzenia poznawcze i progresja choroby są przyczyną wyłączenia z leczenia.

Wielka Brytania i Australia stanowczo podkreślają konieczność leczenia najmłodszych pacjentów (<5 r.ż.), powołując się na najnowsze badania wskazujące na lepsze wyniki u najwcześniej włączanych do terapii dzieci z MPS II. Wytyczne Australijskie jednoznacznie wskazują również, że rodzina musi mieć świadomość, że negatywna ocena neuropsychologiczną związana jest z wyłączeniem z leczenia, co będzie trudnym procesem, stąd przed rozpoczęciem leczenia należy uświadomić ten fakt leczonym.

Obecne zapisy programu leczenia choroby Huntera w Polsce umożliwiają włączenie do leczenia wszystkich pacjentów, również z ciężką neurologiczną postacią choroby. Uniemożliwiają też włączenie pacjentów < 5 r.ż. (którzy leczeni są obecnie na koszt producenta).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, zapisów w ChPL, jak również opinii ekspertów klinicznych wydaje się zasadne rozważenie zmiany kryteriów włączenia i wyłączenia z programu leczenia przy pomocy leku Elapraxe natomiast nie jest zasadne wstrzymywanie finansowania tego leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zgłaszam zdanie odrębne jak na wstępie.



Zdanie odrębne dotyczące Elaprasy (idursulfasy) we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II.

Uważam, że Rada Przejrzystości powinna wydać negatywną opinię w sprawie uchYLENIA decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Elaprasy (idursulfasy) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Elaprasy (idursulfasy) tj. sulfataza iduronianu w dniu 11 grudnia 2001 roku uzyskał desygnację sierocą tzn. został uznany za produkt leczniczy, który będzie stosowany w chorobie rzadkiej, dlatego też analiza jego efektywności kosztowej powinna odbywać się na zasadach odmiennych od zasad ogólnych. Sulfataza iduronianu jest lekiem o nieznanym efekcie terapeutycznym w stosunku do przeżywalności pacjentów w odległym okresie obserwacji. Produkt leczniczy jest w obrocie od 2007 roku i pacjenci uczestniczący w badaniach rejestracyjnych nadal żyją.

Zespół Huntera jest bardzo rzadką chorobą. Częstość występowania szacuje się na ok. 1 na 162 000 żywych urodzeń. W Polsce w ramach programu lekowego leczonych jest obecnie 21 pacjentów. Zidentyfikowano dwie formy zespołu Huntera: A, o cięższym przebiegu oraz B, o przebiegu łagodniejszym. Wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby z zaangażowaniem układu somatycznego, w tym powiększenia wątroby i śledziony, zmian w układzie kostnym i zmniejszenia ruchomości stawów i przykurczy, oraz objawów ze strony układu krążenia i układu oddechowego. W grupie pacjentów o łagodniejszym przebiegu choroby, objawy kliniczne mogą pojawić się znacznie później, zaburzenia neurologiczne mogą być minimalne, jednakże w dalszym ciągu obserwuje się poważne objawy somatyczne. Ponieważ, sulfataza iduronianu nie przekracza bariery krew-mózg nie można oczekiwać, aby wpływała na zmiany w OUN u pacjentów z ciężką postacią MPS t. II.

Wszystkie opublikowane, wiarygodne doświadczenia kliniczne związane z podawaniem leku Elaprasy dotyczą chorych bez istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Badania kliniczne i obserwacyjne wskazują, że u wszystkich pacjentów możliwe są korzyści w zakresie funkcji ruchowych oraz ruchomości stawów, funkcji oddechowych, zmniejszenia wielkości wątroby i śledziony oraz redukcji wydalania glukozaminoglikanów (GAG) z moczem.

Należy podkreślić fakt, że w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z ciężką neurologiczną postacią choroby i zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z uwagi na fakt, że nie byłoby zdolni wykonać badań założonych do oceny punktów końcowych (test funkcji płucnych oraz test marszu 6-minutowego). Wnioski z badań, wskazują, że efektu terapeutycznego można spodziewać się u najmłodszych pacjentów (< 5 r.ż.) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak poziom GAG w moczu czy redukcja wielkości wątroby. Dodatkowo, w wyniku 3-letniej obserwacji oceniono pozytywnie wpływ enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) na przyrost wzrostu pacjentów, szczególnie u tych, u których wcześniej rozpoczęto terapię, tj. przed 10 r.ż.

Produkt leczniczy Elaprasy został dopuszczony do obrotu w dniu 8 stycznia 2007r. zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na

rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. W związku z powyższym, Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokonuje przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełnia Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), jeśli to konieczne.

W dniu 21.07.2011 Komitet Naukowy ds. Produktów Leczniczych Ludzkich (CHMP) EMA wydał pozytywną opinię w trakcie procesu re-rejestracji produktu leczniczego Elapraxe. W ślad za pozytywną opinią CHMP w dniu 03.10.2011r. Komisja Europejska wydała decyzję przedłużającą okres pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o kolejne 5 lat. Tym samym KE uznała skuteczność Elapraxe za wystarczającą we wskazaniu rejestracyjnym i podkreśliła, że stosunek korzyści ze stosowania Elapraxe do ryzyka z nim związanego pozostaje niezmiennie pozytywny.

W czasie 2 lat od wydania poprzedniej opinii nie podważono znamiennej skuteczności leku Elapraxe we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II. Nowe obserwacje pochodzące z badań rejestracyjnych nie zmieniły dowodów dotyczących skuteczności tej interwencji. Dostępne informacje wskazują, że lek jest refundowany w większości krajów europejskich. Dostępne dowody naukowe wskazują, że leczenie ciężkiej neurologicznej postaci choroby nie ma uzasadnienia. Ciężkie, postępujące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, brak świadomości pacjenta, brak interakcji społecznych czy brak komunikacji są powodem do niewłączenia do leczenia. Postępujące zaburzenia poznawcze i progresja choroby są przyczyną wyłączenia z leczenia.

Wielka Brytania i Australia stanowczo podkreślają konieczność leczenia najmłodszych pacjentów (<5 r.ż.), powołując się na najnowsze badania wskazujące na lepsze wyniki u najwcześniej włączanych do terapii dzieci z MPS II. Wytyczne Australijskie jednoznacznie wskazują również, że rodzina musi mieć świadomość, że negatywna ocena neuropsychologiczną związana jest z wyłączeniem z leczenia, co będzie trudnym procesem, stąd przed rozpoczęciem leczenia należy uświadomić ten fakt leczonym.

Obecne zapisy programu leczenia choroby Huntera w Polsce umożliwiają włączenie do leczenia wszystkich pacjentów, również z ciężką neurologiczną postacią choroby. Uniemożliwiają też włączenie pacjentów < 5 r.ż. (którzy leczeni są obecnie na koszt producenta).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, zapisów w ChPL, jak również opinii ekspertów klinicznych wydaje się zasadne rozważenie zmiany kryteriów włączenia i wyłączenia z programu leczenia przy pomocy leku Elapraxe natomiast nie jest zasadne wstrzymywanie finansowania tego leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zgłaszam zdanie odrębne jak na wstępie.

26/08/2015
Jannu Szyndler

Zdanie odrębne dotyczące Elaprasy (idursulfasy) we wskazaniu Mukopolisacharydoza typu II.

Uważam, że Rada Przejrzystości powinna wydać negatywną opinię w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Elaprasy (idursulfasy) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

Uzasadnienie:

Produkt leczniczy Elaprasy (idursulfasy) tj. sulfataza iduronianu w dniu 11 grudnia 2001 roku uzyskał desygnację sierocą tzn. został uznany za produkt leczniczy, który będzie stosowany w chorobie rzadkiej. Analiza jego efektywności kosztowej powinna odbywać się na innych zasadach. Zespół Huntera jest bardzo rzadką chorobą. Częstość występowania szacuje się na ok. 1 na 162 000 żywych urodzeń. W Polsce w ramach programu lekowego leczonych jest obecnie 21 pacjentów. Zidentyfikowano dwie formy zespołu Huntera:

A- o cięższym przebiegu oraz

B- o przebiegu łagodniejszym.

Wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby z zaangażowaniem układu somatycznego, w tym powiększenia wątroby i śledziony, zmian w układzie kostnym i zmniejszenia ruchomości stawów i przykurczy, oraz objawów sercowych i pulmonologicznych. W grupie pacjentów o łagodniejszym przebiegu choroby, objawy kliniczne mogą pojawić się znacznie później, zaburzenia neurologiczne mogą być minimalne, występują znaczne objawy somatyczne. Ponieważ, sulfataza iduronianu nie przekracza bariery krew-mózg nie można oczekiwać, aby wpływała na zmiany w OUN u pacjentów z ciężką postacią MPS t. II. Wszystkie opublikowane, wiarygodne doświadczenia kliniczne związane z podawaniem leku Elaprasy dotyczą chorych bez zaburzeń poznawczych. Badania kliniczne i obserwacyjne wskazują, że u wszystkich pacjentów możliwe są korzyści w zakresie funkcji ruchowych oraz ruchomości stawów, funkcji oddechowych, zmniejszenia wielkości wątroby i śledziony oraz

redukcji wydalania glikozaminoglikanów (GAG) z moczem. Należy podkreślić fakt, że w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z ciężką neurologiczną postacią choroby i zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z uwagi na fakt, że nie byłoby zdolni wykonać badań założonych do oceny punktów końcowych (test funkcji płucnych oraz test marszu 6-minutowego). Sulfataza iduronianu jest lekiem o nieznanym efekcie terapeutycznym w stosunku do przeżywalności pacjentów w odległym okresie obserwacji. Produkt leczniczy jest w obrocie od 2007 roku i pacjenci uczestniczący w badaniach rejestracyjnych nadal żyją. Wnioski z badań, wskazują, że efektu terapeutycznego można spodziewać się u najmłodszych pacjentów (< 5 r.ż.) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak poziom GAG w moczu czy redukcja wielkości wątroby. Dodatkowo, w wyniku 3-letniej obserwacji oceniono pozytywnie wpływ enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) na przyrost wzrostu pacjentów, szczególnie u tych, u których wcześniej rozpoczęto terapię, tj. przed 10 r.ż.

Produkt leczniczy Elaprase został dopuszczony do obrotu w dniu 8 stycznia 2007r. zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. W związku z powyższym, Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokonuje przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełnia Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), jeśli to konieczne.

W dniu 21.07.2011 Komitet Naukowy ds. Produktów Leczniczych Ludzkich (CHMP) EMA wydał pozytywną opinię w trakcie procesu rerejestracji produktu leczniczego Elaprase. W ślad za pozytywną opinią CHMP w dniu 03.10.2011r. Komisja Europejska wydała decyzję przedłużającą okres pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o kolejne 5 lat. Tym samym KE uznała skuteczność Elaprase za wystarczającą we wskazaniu rejestracyjnym i podkreśliła, że stosunek korzyści ze stosowania Elaprase do ryzyka z nim związanego pozostaje niezmiennie pozytywny.

W czasie 2 lat od wydania poprzedniej opinii nie podważono znamiennej skuteczności leku Elaprase we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II. Nowe obserwacje pochodzące z badań rejestracyjnych nie zmieniły dowodów dotyczących skuteczności tej interwencji. Dostępne informacje wskazują, że lek jest refundowany w większości krajów europejskich, a dostępne dowody naukowe wskazują, że leczenie ciężkiej neurologicznej postaci choroby nie ma uzasadnienia. Ciężkie, postępujące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, brak świadomości pacjenta, brak interakcji społecznych czy brak komunikacji są powodem do

niewłączenia do leczenia. Postępujące zaburzenia neuropoznawcze i progresja choroby są przyczyną wyłączenia z leczenia.

Wielka Brytania i Australia stanowczo podkreślają konieczność leczenia najmłodszych pacjentów (<5 r.ż.), powołując się na najnowsze badania wskazujące na lepsze wyniki u najwcześniej włączanych do terapii dzieci z MPS II. Wytyczne Australijskie jednoznacznie wskazują również, że rodzina musi mieć świadomość, że negatywna ocena neuropsychologiczną związana jest z wyłączeniem z leczenia, co będzie trudnym procesem, stąd przed rozpoczęciem leczenia należy uświadomić ten fakt leczonym.

Obecne zapisy programu leczenia choroby Huntera w Polsce umożliwiają włączenie do leczenia wszystkich pacjentów, również z ciężką neurologiczną postacią choroby. Uniemożliwiają też włączenie pacjentów < 5 r.ż. (którzy leczeni są obecnie na koszt producenta), a u których zdaniem ekspertów, a włączenie leczenia u młodszych pacjentów z zaraz po rozpoznaniu choroby (wiek około 2 lat) dałoby korzyści zdrowotne w tym rozwój psychoruchowy.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, zapisów w ChPL, jak również opinii ekspertów klinicznych wydaje się zasadne rozważenie zmiany kryteriów włączenia i wyłączenia z programu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zgłaszam zdanie odrębne jak na wstępie.

