



**Protokół nr 32/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 28 października 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Lucjusz Jakubowski
3. Andrzej Kokoszka
4. Agata Maciejczyk
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Jerzy Stelmachów
8. Rafał Suwiński
9. Janusz Szyndler
10. Barbara Wójcik-Klikiewicz

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 opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, produktów leczniczych:
 - 1) MabThera, Rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824, ujętych w części C wykazu leków refundowanych „leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu: chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty (ang. lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10 C81.0,
 - 2) Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, kod EAN: 5909990802210; proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, kod EAN: 5909990802234, ujętych w części C wykazu leków refundowanych „leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz



PK

we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu: oporny i nawrotowy chłoniak Hodgkina (kod ICD-10 C81.0).

5. Przygotowanie opinii na temat zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - 1) Filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS),
 - 2) Lenograstimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna;
 - 3) Pegfilgrastimum we wskazaniach: profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w ChPL, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, kody ICD-10: C.88.7; C.91.1; C.92.0; C.92.2; C.92.7; C.94; C.94.7; C.96.2, C.96.7; C.88.7; D.47.1; D.47.7; D.72.1; D72.8; D.76.
7. Przygotowanie opinii na temat zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynne: amiloridum + hydrochlorothiazidum we wskazaniu: moczówka nerkopochodna.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Valcyte (walgancyklowir) we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu oun, artrezyja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie cmv/ebv, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie ebv, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia niestandardowa – dasatynib (Sprycel)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia niestandardowa - doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

rk 2

11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Ibritumomab tiuksetanu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
12. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD-10: C.56)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
13. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:35 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

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

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonych konfliktów, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania nad tematem objętym pkt 4.2) porządku obrad, zaś dwóch członków Rady zostało jednogłośnie wyłączonych z głosowania i udziału w zakresie tematów objętych 5 pkt porządku obrad.

Ad.4. Decyzją prowadzącego posiedzenie przedstawienie projektu opinii przez członka Rady, dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie w sprawie MabThery przełożono na później, po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – Levact, Bendamustinum hydrochloridum, przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

W tym miejscu, na prośbę dotychczas prowadzącego posiedzenie Tomasza Pasierskiego, prowadzenie posiedzenia przejął Rafał Suwiński.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-434-5/2013 „Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Raport skrócony w sprawie refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie hematologii na tematy omawiane w 4 i 5 punkcie porządku obrad.

W tym miejscu, prowadzenie posiedzenia przejął Tomasz Pasierski.

cd. Ad.4. Po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem w dziedzinie hematologii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, produktów leczniczych: MabThera, Rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

W tym miejscu, na prośbę dotychczas prowadzącego posiedzenie Tomasza Pasierskiego, prowadzenie posiedzenia przejął Rafał Suwiński.

cd. Ad.5. Po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem w dziedzinie hematologii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL,



produktów leczniczych: Filgrastimum, Pegfilgrastimum, Lenograstimum przeprowadzono dyskusję w wyniku której Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

W tym miejscu, prowadzenie posiedzenia przejął Tomasz Pasierski.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-16/2013 „Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: „AOTM-BP-431-8/2013 Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Moczówka nerkopochodna Amiloridum + Hydrochlorothiazidum”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-23/2013 „Valcyte (valganciclovirum) zawiesina á 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie MV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 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-OT-431-31/2013 „Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-33/2013 „Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM- DS-431-15-2013 90Y - ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniach ICD-10: C83.8 i C85.7 „Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

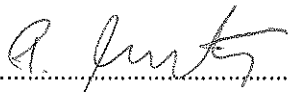
Ad.12. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-4(4)/2013 „Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD 10 C.56) Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

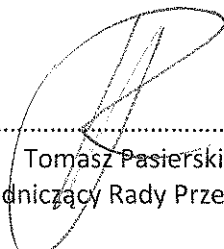
W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 2 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.13. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:40.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie
(w zakresie pkt 5):


.....
Rafał Suwiński
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

(w pozostałym zakresie):


.....
Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Opinia Rady Przejrzystości

nr 298/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leku Levact (Bendamustinum hydrochloridum), EAN 5909990802210 oraz EAN 5909990802234, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu leku Levact (Bendamustinum hydrochloridum), EAN 5909990802210 oraz EAN 5909990802234, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu opornych i nawrotowych chłoniaków Hodgkina, kod ICD-10: C81.

Uzasadnienie

Wyniki prospektywnego badania II fazy (Moskovitz, JCO 2013) oraz analizy retrospektywnej (Corazzelli, Br J Hematol 2013) wskazują na aktywność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo stosowania bendamustyny u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina. Zastosowanie bendamustyny stanowić może w tych sytuacjach klinicznych pomost dla wdrożenia procedur mogących prowadzić do wyleczenia lub długotrwałej remisji choroby (allogeniczny bądź autologiczny przeszczep szpiku kostnego).

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie, w terminie 14 dni, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122 poz 696 z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, kod EAN: 5909990802210 i Levact, Bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, kod EAN: 5909990802234 ujętych w części C wykazu leków refundowanych „leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu: oporny i nawrotowy chłoniak Hodgkina, kod ICD-10: C81.



Problem zdrowotny

Rozpatrywane zlecenie dotyczy finansowania ze środków publicznych preparatu Levact w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina, kod ICD-10: C81.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.) oraz raportu AOTM „Levact, Bendamustinum hydrochloridum, ujęty w części C wykazu leków refundowanych „leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu: oporny i nawrotowy chłoniak Hodgkina, kod ICD-10: C81.0” nr: AOTM-RK-434-11/2013, Warszawa październik 2013



Opinia Rady Przejrzystości

nr 299/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leku Mabthera (Rituximabum),
EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań
do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych
niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu leku Mabthera (Rituximabum), EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków Hodgkina bogatych w limfocyty (ang. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10: C81.0.

Uzasadnienie

Chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty charakteryzuje silniejsza, niż w przypadku innych podtypów chłoniaka Hodgkina, ekspresja antygenu CD20. Rituximab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z antygenem CD20, co stanowić może przesłankę dla jego stosowania w przypadku chłoniaka Hodgkina bogatego w limfocyty. Doniesienia z piśmiennictwa mające głównie charakter badań pilotowych lub opisów serii przypadków potwierdzają, że zastosowanie Rituximabu w omawianym wskazaniu wykazuje istotną skuteczność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo.

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie, w terminie 14 dni opinii, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z 12.05.2011 r. o refundacji leków, śspz oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122 poz 696 z późn. zm.), w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych Mabthera, Rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824 i Mabthera koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817, ujęte w części C wykazu leków refundowanych „leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu: chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty (ang. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10: C81.0.



Problem zdrowotny

Rozpatrywane zlecenie dotyczy finansowania ze środków publicznych preparatu Mabthera w leczeniu chłoniaka Hodgkina bogatego w limfocyty (ang. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10: C81.0.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.) oraz raportu AOTM „Mabthera (Rituximabum), ujęty w części C wykazu leków refundowanych „leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu: chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty (ang. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10: C81.0” nr: AOTM-RK-434-10/2013, Warszawa październik 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 28 października 2013 roku.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 300/2013 z dnia 28 października 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: filgrastim, pegfilgrastim,
lenograstim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancje czynne:

- 1) Filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS),*
- 2) Lenograstimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna;*
- 3) Pegfilgrastimum we wskazaniach: profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym.*

Uzasadnienie

Przedmiotowe technologie mają udokumentowaną skuteczność w omawianych wskazaniach, w stopniu stanowiącym podstawę rekomendacji ich stosowania, wydanych przez wiele zaleceń międzynarodowych oraz polskich ekspertów. Rada uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych



chemioterapii cytotoksycznej oraz jednoczesne różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 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.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynne: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
456	Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml, 5 fiol.a 1 ml, EAN: 5909990312214	133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - immunostymulatory - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem; Neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna; Niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS)
457		Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990830510		
458		Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990830619		
459		Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5ml, 5 amp.-strz. po 0,5ml, EAN: 5909990904778		
460		Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5ml, 5 amp.-strz. po 0,5ml, EAN: 5909990904808		
461		Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę, EAN: 5909990739387		
462		Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml, 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę, EAN: 5909990739448		
463		Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln. j/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687763		
464		Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln. j/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687800		
621		Lenograstimum		
622	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do			

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU, 5 fioł. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G, EAN: 5909990742066		pacjenta poniżej 18 roku życia; Anemia aplastyczna
894	Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml, 1 amp.-strz.a 0,6 ml (z zab.igly), EAN: 5909990007523		Profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Punktem wyjściowym dla wszystkich wskazań pozarejestryjnych określonych w zleceniu dla substancji czynnych filgrastim, lenograstim i pegfilgrastim jest neutropenia.

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ μ l. Wyróżnia się neutropenię lekką (>1000/ μ l), łagodną (500-1000/ μ l) i ciężką (<500/ μ l, inaczej agranulocytoza; czasem jako agranulocytozę określa się całkowity brak neutrofilów we krwi). Neutropenia łagodna i ciężka predysponuje do zakażeń, które mogą szybko postępować i stanowić zagrożenie dla życia.

Przyczynami zmniejszenia liczby neutrofilów są: niedokrwistość aplastyczna, zakażenia wirusowe, chemioterapia i radioterapia, choroby autoimmunologiczne oraz leki. [Szczeklik 2005]

Neutropenie, w zależności od ich przyczyny, dzieli się na wrodzone i nabyte.

Wrodzone neutropenie stanowią heterogenną grupę pierwotnych niedoborów odporności, których wspólną cechą jest stałe, znaczne zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych (< 0,5 G/l). Oprócz izolowanej ciężkiej wrodzonej neutropenii wyróżnia się liczne zespoły, których elementem może być neutropenia o różnym nasileniu, w tym zespół hiper-IgM i zespół WHIM.

Zespół WHIM (warts, hipogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) to niedobór odporności zaliczany do wrodzonych zespołów z neutropenią bez hipopigmentacji, który charakteryzuje się występowaniem brodawek, niedoboru immunoglobulin, nawracających infekcji układu oddechowego i mielokateksją, polegającą między innymi na retencji dojrzałych granulocytów w szpiku kostnym.

Zespół hiper-IgM to niedobór odporności zaliczany do wrodzonych zespołów z neutropenią bez hipopigmentacji. Termin ten oznacza neutropenię przebiegającą z niedoborem immunoglobulin.

Neutropenie nabyte jak nazwa wskazuje mają charakter wtórny i mogą się rozwinąć w następstwie określonych stanów klinicznych lub ekspozycji na określone czynniki.

Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) to niedobór odporności zaliczany do wrodzonych zespołów z neutropenią o etiologii genetycznej, jednak sama neutropenia występująca w tym zespole ma charakter nabyty w wyniku autoimmunizacji.

Neutropenia w wyniku chemioterapii jest najczęstszym powikłaniem hematologicznym obserwowanym u chorych na nowotwory w trakcie leczenia przeciwnowotworowego i znacznie ograniczającym możliwość jej stosowania. Neutropenia ta ma ostry przebieg, niesie ze sobą dużo wyższe ryzyko infekcji niż neutropenia przewlekła, jest przyczyną częstych i trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i/lub grzybiczych, może prowadzić też do dysfunkcji wielonarządowej, posocznicy z hipotonią lub wstrząsu septycznego, co rodzi konieczność stosowania profilaktyki.

Gorączka neutropeniczna (FN, ang. febrile neutropenia), definiowana według Infectious Diseases Society of America (IDSA) jako temperatura w jamie ustnej $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się co najmniej godzinę oraz liczba neutrofilów <500/ μ l (neutropenia stopnia 4;

agranulocytoza) lub $<1000/\mu\text{l}$ (neutropenia stopnia 3), jeżeli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości $<500/\mu\text{l}$.

Anemia aplastyczna (AA, ang. aplastic anaemia, inaczej niedokrwistość aplastyczna), to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wszystkie substancje należą do grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF). G-CSF stymulują proliferację i różnicowanie ukierunkowanych komórek krwiotwórczych linii granulocytowej. Wywierają także działanie przeciwzapalne i immunoregulujące. Po kilku godzinach od podania G-CSF we krwi obwodowej wzrasta liczba neutrofilów oraz pojawiają się formy mniej zróżnicowane (nawet promielocyty i mieloblasty). Liczba leukocytów zaczyna spadać w ciągu 4-7 dni od zaprzestania podawania leku.

Alternatywne technologie medyczne

Czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) refundowane w Polsce w zakresie wskazań pozarejestacyjnych są stosowane wymiennie, stąd nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie komparatora, gdyż stanowią alternatywę dla siebie nawzajem.

Jako potencjalne komparatory rozpatrywać można także czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów (GM-CSF, ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań bezpośrednio odnoszących się do wskazań pozarejestacyjnych dla filgrastimu, lenograstimu i pegfilgrastimu, wyszczególnionych w zleceniu Ministra Zdrowia. Dostępne dowody naukowe w postaci przeglądów systematycznych (Cooper 2011, Sourgens 2011, Gafter-Gvili 2011, Herbst 2009, Gurion 2011, Gurion 2009) wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych. Dodatkowo na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że stosowanie wyżej wymienionych technologii jest skuteczne w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: czas trwania neutropenii i ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz długości hospitalizacji. Odnalezione dowody naukowe nie dają podstawy do wnioskowania odnośnie wpływu ocenianych technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak: śmiertelność, przeżycie całkowite i jakości życia.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, European Medicines Agency (EMA) ani Food and Drug Administration (FDA) nie opublikowały na swoich stronach alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających filgrastim, pegfilgrastim i lenograstim. Na stronie FDA odnaleziono jedynie informację o korekcie w ulotce sekcji dotyczącej bezpieczeństwa dla leków zawierających powyższe substancje.

Jako działania niepożądane związane z stosowaniem G-CSF wymieniane są: bóle kostne (około 25% leczonych), bóle mięśniowe (kończyn, okolicy L-S), nieznaczne powiększenie śledziona i/lub wątroby, nieznaczne obniżenie płytek krwi (97% leczonych), umiarkowana lub łagodna niedokrwistość (65% leczonych), odwracalny wzrost: UA, LDH, PA, Aspat, Alat; wysypka odropodobna lub rumień, osteopenia i osteoporoza, ból głowy, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, zmęczenie, obniżone łaknienie; krwinkomocz, martwicze zapalenie naczyń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono źródeł danych zawierających oszacowanie populacji docelowej dla ocenianych wskazań.

Zgodnie z informacją od eksperta klinicznego, populacja dla neutropenii wrodzonej wynosi 52 osoby, zaś dla niedoborów odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) wynosi jedynie 2 osoby.

Z uwagi na fakt, że G-CSF podaje się na kilogram masy ciała oraz z różną częstotliwością, wnioskowanie o faktycznym wpływie na budżet płatnika jest utrudnione i obciążone dużym ryzykiem błędu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 18 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania filgrastimu, lenograstimu i pegfilgrastimu, wydanych przez towarzystwa zdrowotne i ośrodki: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Polska - Polska Unia Onkologii (PUO), Stanowisko Polskich Ekspertów 2009, PRESCRIRE, Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH), Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN), North Wales Cancer Network (NWCN), Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), European Society for Medical Oncology (ESMO), East Midlands Network Guideline (EMCN), Scottish Medical Consortium (SMC), Canadian supportive care recommendations (CSCR).

Zdecydowana większość rekomendacji jest pozytywna w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Niektóre rekomendacje (NCCN 2010, ASCO 2006) są negatywne w zakresie stosowania G-CSF w przypadku gorączki neutrocytowej ze względu na wysokie ryzyko komplikacji (infekcje). Polska Unia Onkologii 2009 dała negatywną rekomendację stosowania G-CSF u pacjentów którzy poddawani są równoczesnej radiochemii.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących refundacji filgrastimu, lenograstimu i pegfilgrastimu wydanych przez Haute autorité de santé (HAS), Lothian Joint Formulary (LJF), London New Drugs Group (LNDG), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Committee to Evaluate Drugs (CED), Scottish Medicines Consortium (SMC), Health Canada (HC).

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady Przejrzystości część spośród wskazań dla omawianych leków wymienionych w zleceniu zawarta jest we wskazaniach wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Rada zwraca również uwagę na wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania omawianych leków w niektórych postaciach anemii aplastycznej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 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.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-434-5/2013, Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Raport skrócony w sprawie refundacji we wskazaniach pozarejestrowanych, październik 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 28 października 2013 roku.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 227/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76

Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.

Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D 47.1; D 72.1.

Uzasadnienie

Rada nie znalazła spójnych i przekonujących dowodów naukowych uzasadniających dalsze finansowanie imatynibu w większości ocenianych zastosowań. Dowodów albo nie znaleziono, albo są one bardzo słabej jakości, oparte na opisach pojedynczych przypadków, często z wnioskami nawzajem się wykluczającymi. Jedynie w rozpoznaniach ICD-10 D47.1 u pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB oraz D 72.1, pomimo bardzo ograniczonych danych wydaje się, że pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania imatynibu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013: w następujących wskazaniach: inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne (ICD-10: C88.7), przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10:



C91.1), ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), podostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.2), inna białaczka szpikowa (ICD-10: C92.7), inne białaczki określonego rodzaju (ICD-10: C94), inne określone białaczki (ICD-10: C94.7), guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96.2), inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (ICD-10: C96.7), przewlekła choroba mieloproliferacyjna (ICD-10: D47.1), inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych (ICD-10: D47.7), eozynofilia (ICD-10: D72.1), inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych (ICD-10: D72.8), niektóre choroby dotyczące układu siateczkowo-śródbłonkowego i chłonnego (ICD-10: D76).

Zgodnie z decyzją Ministerstwa, wykonano ocenę skróconą ww. technologii, ograniczoną do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych.

Problem zdrowotny

Przedmiotowe wskazania należą do grupy zaburzeń hematoonkologicznych, rzadko występujących.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Imatynib jest lekiem będącym małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych. Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 roku, imatynib jest refundowany w ramach 3 programów zdrowotnych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”; „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, opisano opcje terapeutyczne w leczeniu schorzeń będących przedmiotem zlecenia MZ i zamieszczono w rozdziale 4.1.7. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia imatynibem we wnioskowanych wskazaniach. W publikacjach włączonych do przeglądu nie porównywano imatynibu z żadnym komparatorem. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu, natomiast w wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w leczeniu przedmiotowych wskazań.

Ponadto dla 6 następujących wskazań nie odnaleziono żadnych badań na temat wykorzystania imatynibu w terapii:

- Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne C88.7;
- Inna białaczka szpikowa C92.7;
- Inna określona białaczka C94.7;
- Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych C96.7;
- Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych D47.7;
- Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych D72.8.

Dla pozostałych 9 wskazań odnalezione badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków. Należy nadmienić, że ze względu na pozarejestrowane wskazanie ocenianego produktu oraz na rzadkość występowania niektórych jednostek chorobowych odnalezienie badań o wyższym stopniu referencyjności jest niemożliwe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników odnalezionych badań dla poszczególnych wskazań:

Przewlekła białaczka limfocytowa C91.1

Włączone do raportu dwie publikacje wskazywały na skuteczność terapii imatynibem w postaci całkowitej cytogenetycznej remisji komórek-klonów z utrzymującymi się pozostałymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, zaś w drugiej publikacji wykazano, że imatynib podany przed chlorambucylem wzmacnia wrażliwość limfocytów na chlorambucyl w CL, co pozwala osiągnąć dobry efekt terapeutyczny.

Ostra białaczka szpikowa C92.0

Włączono do raportu 19 publikacji, z czego w 4 (Cortes 2003, Matuses 2011, Chevallier 2009 i Malagola 2005) nie wykazano pozytywnego wpływu imatynibu na stan chorych z AML, głównie było to spowodowane brakiem odpowiedzi na leczenie.

Podostra białaczka szpikowa C92.2

Włączono do raportu 4 publikacje, z czego jedna - Breccia 2006 (opis dwóch przypadków) wskazywała w jednym przypadku na nieskuteczność imatynibu, który ostatecznie odstawiono przez wzgląd na efekty toksyczne. Pozostałe 3 publikacje wskazały wpływ imatynibu na poprawę hematologiczną.

Inne białaczki określonego rodzaju C94.0

Włączono do raportu 3 publikacje, z czego jedna (Craig 2008) wykazała nieskuteczność imatynibu z powodu istnienia mutacji powodującej oporność na leczenie tym lekiem, zaś 3 pozostałe wskazały na wpływ imatynibu na kliniczną i molekularną remisję oraz m.in. na wielkość śledziony i stopień nacieczenia szpiku kostnego.

Guzy złośliwe z komórek tucznych C96.2

Włączono do raportu 3 publikacje, z czego dwie wskazywały na skuteczność imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, zaś jedna (Pagano 2008) wykazała, że w pierwszoliniowym leczeniu imatynibem 8/12 osób nie odpowiedziało na terapię, w leczeniu drugoliniowym 4/4 nie odpowiedziało, zaś w leczeniu trzecioliniowym 1/1 wykazała całkowitą odpowiedź.

Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku D47.1

Włączono 4 publikacje, w których w każdej wykazano skuteczność imatynibu.

Eozynofilia D72.1

Włączono 3 publikacje. W jednej z nich (Ogbogu 2009) nie wskazano jednoznacznie na skuteczność imatynibu, gdyż osoby włączone do badania albo osiągały poprawę albo nie reagowały wcale na leczenie. Pozostałe dwie publikacje wskazały na skuteczność imatynibu.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informację o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza.

O ile skuteczność imatynibu u dorosłych została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, tak dla populacji pediatrycznej dostępna jest mniejsza liczba badań.

Wśród działań niepożądanych występujących wskutek leczenia imatynibem wymienionych zarówno we włączonych do niniejszego raportu badaniach klinicznych jak i w charakterystyce produktu leczniczego wymienia się: zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica), zaburzenia oka (np. obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy), zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienienie twarzy, krwotok), zaburzenia układu oddechowego (duszności, krwawienie z nosa, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, biegunka, wymioty), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-

szkieletowe i tkanki łącznej (skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości) a także zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 5 rekomendacji opracowanych przez Cancer Center Ontario, NICE oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Spośród włączonych do analizy rekomendacji 4 były pozytywne i jedna negatywna (dot. wysokich dawek imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej). Zgodnie z cytowanymi zaleceniami, imatynib w dawce standardowej jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Philadelphia. W rekomendacji NICE dodano, że dotyczy to przewlekłej fazy choroby. Imatynib zalecany jest u pacjentów opornych na leczenie lub wykazujących nietolerancję wcześniejszej terapii. Rekomendowane jest włączenie do terapii imatynibu w sytuacji, gdy stwierdza się progresję choroby. W rekomendacji NICE z 2012 roku nie rekomenduje się podawania wysokich dawek imatynibu w leczeniu szybko postępującej przewlekłej białaczki szpikowej.

Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 20 rekomendacji finansowych opublikowanych przez NHS, PBAC, CED, HAS oraz Ministry of Health and Long-Term Care Ontario. 13 pozytywnych rekomendacji finansowych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: przewlekła białaczka szpikowa (CML), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), agresywna mastocytoza systemowa (ASM) oraz choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD). 7 rekomendacji negatywnych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD), agresywna mastocytoza systemowa (ASM), nowotwory podścieliska układu pokarmowego.

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 AOTM-DS-431-16/2013, Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 301/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: amilorid + hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: amilorid + hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Moczówka nerkopochodna jest chorobą rzadką w związku z tym ilość i jakość danych naukowych dotyczących jej leczenia jest ograniczona. Dostępne doniesienia naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz zalecenia międzynarodowe wskazują jednak, że chorzy na moczówkę nerkopochodną mogą odnieść istotną korzyść zdrowotną z leczenia produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną hydrochlorotiazyd w połączeniu z chlorowodorkiem amilorydu. Dotyczy to zarówno postaci wrodzonych jak i nabytych (w przypadku nieskuteczności leczenia przyczynowego). Korzystny efekt działania hydrochlorotiazylu polega na zmniejszeniu objętości diurezy. Efekt ten jest silniej wyrażony w kombinacji z amilorydem, którego dodatkowe korzystne działanie polega na zapobieganiu utracie potasu z moczem (co niekiedy stanowi uboczny skutek działania samego hydrochlorotiazylu). Terapia jest dobrze tolerowana i bezpieczniejsza niż stosowanie samego hydrochlorotiazylu lub połączenia hydrochlorotiazylu z indometacyną. Niska cena opiniowanego produktu leczniczego oraz nieliczna grupa chorych, u których miałyby być stosowane, pozwala przewidywać, że korzyści z wnioskowanej terapii będą zdecydowanie przewyższać jej koszty ekonomiczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 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.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z



2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną amilorid + hydrochlorotiazyd.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne amilorid + hydrochlorotiazyd, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
18	amilorid + hydrochlorotiazyd	Tialorid, tabl. , 5+50 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), kod EAN: 5909990206025	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Moczówka nerkopochodna
19		Tialorid mite, tabl. , 2,5+25 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), kod EAN: 5909990373819		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Moczówka nerkopochodna (ICD 10 N25.1 Nephrogenic diabetes insipidus (NDI); łac. diabetes insipidus nephrogenes, ang. nephrogenic diabetes insipidus, moczówka prosta nerkowa) jest spowodowana zaburzeniem odpowiedzi cewek nerkowych na działanie wazopresyny.

Postaci pierwotne (wrodzone) są skutkiem mutacji genu receptora V2, wazopresyny w cewce zbiorczej (jest to cecha recesywna związana z chromosomem X, występuje wśród mężczyzn z częstością ok. 1/250 000) lub genu kodującego system kanałów wodnych - akwaporyny 2 (znacznie rzadsza; cecha autosomalna recesywna lub dominująca). Na postać sprzężoną z chromosomem X w większości chorują mężczyźni (90%).

Moczówka nerkopochodna posiada status choroby rzadkiej.

Postaci wtórne (nabyte), są wynikiem zaburzeń wytwarzania odpowiednio wysokiego ciśnienia osmotycznego w rdzeniu nerki (odmiedniczkowe zapalenie nerek, nefropatia zaporowa, torbielowatość rdzenia nerki, szpiczak mnogi, skrobiawica nerek, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, odrzucanie przeszczepionej nerki), co zmniejsza przepływ wody ze światła cewek nerkowych, nawet przy ich prawidłowej przepuszczalności pod wpływem wazopresyny, albo następstwem zmniejszonej wrażliwości receptora wazopresyny w cewkach nerkowych (hipokaliemia, hiperkalcemia).

Indukowana lekami moczówka prosta (ang. drug-induced nephrogenic diabetes insipidus) jest moczówką nerkopochodną najczęściej wywoływaną przez stosowanie litu (WHO odnotowało 159 raportów w 1999 roku), a następnie foskarnetu (lek przeciwwirusowy) (15) i klozapiny (10), ponadto demeklocykliny (dermatologiczny antybiotyk z grupy tetracyklin), amfoterycyny B, gentamycyny, kolchicyny.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oceniany produkt leczniczy jest lekiem dwuskładnikowym zawierającym: Amiloridi hydrochloridum (amilorydu chlorowodorek) 5 mg oraz Hydrochlorothiazidum (hydrochlorotiazyd) 50 mg, i jest dopuszczony do obrotu w Polsce pod nazwa Tialorid mite 2,5 mg + 25 mg tabletki oraz Tialorid 5 mg + 50 mg tabletki.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tialorid jest wskazany w leczeniu:

- nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi),
- zastoinowej niewydolności krążenia,

- marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami.

Tialorid nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia oceniane wskazanie obejmuje moczówkę nerkopochodną.

Tialorid znajduje się na Wykazie leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym na dzień 1 września 2013 r., i jest objęty odpłatnością 30% dla pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmuje: nadciśnienie tętnicze oraz przewlekłą chorobę nerek - u dzieci do 18 roku życia oraz moczówkę nerkopochodną.

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu stosowane jest leczenie hydrochlorotiazylem (1-3 mg/kg mc/d w 2 dawkach podzielonych) w monoterapii oraz skojarzone stosowanie hydrochlorotiazylu i amiloridu, lub indometacyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ilość i jakość dostępnych danych jest ograniczona z uwagi na rzadkość występowania choroby. Są to głównie badania obserwacyjne i opisy przypadków. Zidentyfikowano publikacje bezpośrednio związane z wnioskowaną technologią medyczną dotyczące badań: Konoshita 2004, w której wnioskowano, że terapia HCTZ z amiloridem może być skuteczniejsza w zapobieganiu hiperkaliurii, hipokaliemii i kwasowicy metabolicznej, niż samym lub HCTZ plus acemetacyna i HCTZ plus triamteren, oraz Alon 1985, gdzie stwierdzono, że schemat hydrochlorotiazylu + amilorid przewyższa terapię hydrochlorotiazylem i może być zadowalającą alternatywa dla hydrochlorotiazylu w leczeniu moczówki prostej nerkopochodnej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego działania niepożądane występujące po zastosowaniu leku Tialorid są związane z jego działaniem moczopędnym, terapią tiazydami lub z chorobą podstawową.

W badaniu Kirchlechner 1999 wykazano, że leczenie 3 mg/kg hydrochlorotiazylu i 0,3 mg/kg amiloridu na dobę doustnie trzy razy dziennie przez okres do pięciu lat czworga dzieci było dobrze tolerowane i nie odnotowano działań niepożądanych. Długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem/amiloridem wydaje się bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż samym hydrochlorotiazylem. Jego skuteczność wydaje się podobna jak terapii hydrochlorotiazylem/indometacyną, ale bez ich poważnych działań niepożądanych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według szacunkowych danych Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej w Polsce żyje ok. 10-20 pacjentów z moczówką nerkopochodną. Równocześnie na podstawie międzynarodowych danych epidemiologicznych oszacowana dla warunków polskich populacja chorych z wrodzoną moczówką nerkopochodną wśród mężczyzn obejmuje około 19 do 166 chorych.

Przy założeniu dawkowania hydrochlorotiazylu 1-3 mg/kg mc/d oraz przeciętnej wagi pacjenta wynoszącej 75 kg, roczny koszt dla budżetu płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia) podawania Tialoridu szacuje się na poziomie od około 691 do 2076 zł na pacjenta rocznie (w przeliczeniu na opakowanie Tialorid, tabl., 5+50 mg; 50 tabl.).

Przyjmując średnią wagę dziecka wynoszącą 35 kg, roczny koszt dla budżetu płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia), podawania Tialoridu szacuje się na poziomie od około 323 do 970 zł rocznie na jedno dziecko.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione wytyczne postępowania w moczówce nerkopochodnej (4) pochodzące głównie z przeglądów opublikowanych na stronach internetowych organizacji Orphanet, Raredisease, American Academy of Pediatrics, a opracowanych na podstawie zebranych opisów przypadków. Wszystkie rekomendują stosowanie tiazydowych leków moczopędnych (hydrochlorotiazylu, chlorotiazylu), które mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami, takimi jak indometacyna lub

amiloryd, oraz że połączenie leków tiazydowych z amilorydem lub indometacyną jest bardziej skuteczne w leczeniu moczówki nerkopochodnej niż sam lek tiazydowy w monoterapii.

Podczas wyszukiwania na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje dotyczące finansowania wnioskowanej technologii w Australii PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, gdzie hydrochlorothiazide 50 mg + amiloride hydrochloride 5 mg, 50 tabletek, pod nazwą Moduretic, znajduje się na liście podstawowej z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$18.95.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 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.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-431-8/2013, Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Amiloridum + Hydrochlorothiazidum, Moczówka nerkopochodna, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 228/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) pod postacią zawiesiny o 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV – przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) w zawieszynie o 50 mg/ml we wskazaniach wymienionych w zleceniu przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, z wyłączeniem jednakże wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą, mającego z punktu widzenia analizy retrospektywnej charakter jednostkowego zdarzenia klinicznego, bez podstaw do jego uogólniania.

Uzasadnienie

Wrodzone i nabyte zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) oraz ich powikłania stanowią poważny problem w zakresie zdrowia publicznego.

Istotnym zagadnieniem są również infekcje spowodowane przez wirus Epsteina-Barr (EBV), także w świetle powikłań po przeszczepieniu wątroby, z podejrzeniem w części przypadków choroby limfoproliferacyjnej.

Atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu niezgodnej grupowo wątroby od ojca powikłana zakrzepicą nie była rozważana w opracowaniu, ponieważ uznano, że jest to szczegółowe rozpoznanie wskazane we wniosku o wydanie zgody na import docelowy. Biorąc pod uwagę etiologię i leczenie tej choroby można przyjąć domyślnie, że wystąpienie o leczenie walgancyklowirem



było związane z istniejącym (u pacjenta po przeszczepie wykonanym z powodu atrezji dróg żółciowych), zakażeniem CMV lub EBV, ale pozwala to włączyć podobne przypadki do innych grup wskazań bez tworzenia wskazania odrębnego jak to ma miejsce w zleceniu.

Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte w zawieszynie 50 mg/ml, zarówno u osób dorosłych jak i przede wszystkim u dzieci jest w wymienionych wskazaniach skuteczną alternatywą dla dożylnego podawania gancyklowiru, stosowanego z reguły w pierwszej linii leczenia. Walganciclowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą przyswajalnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walganciclowiru.

W przypadkach zakażeń CMV opornych na gancyklowir może być stosowany foscarnet, cechujący się jednakże większą toksycznością.

Doustne stosowanie Valcyte jest w przebiegu przewlekłego, wielotygodniowego leczenia przeciwwirusowego wygodniejszą formą podawania leku w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru, co ma szczególne znaczenie u małych dzieci. Dla populacji pediatrycznej istnieją dowody na bezpieczne, przedłużone podawanie gancyklowiru (powyżej 12 tygodni) i mimo braku tego typu dowodów pochodzących z badań randomizowanych, nie ma podstaw do przypuszczeń, aby inaczej było w odniesieniu do wancyklowiru. Podkreśla się natomiast, że w przypadkach wielotygodniowego dożylnego leczenia noworodków i niemowląt niekorzystna jest konieczność kaniulacji żył centralnych dziecka, często drogą żył obwodowych, co jest obciążające dla dziecka psychicznie, wymaga długotrwałej hospitalizacji pacjenta i jest związane z ryzykiem dodatkowym powikłań naczyniowych.

W dostępnych źródłach nie zidentyfikowano faktu rejestracji wancyklowiru w postaci zawiesiny we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia, ale odnaleziono dane wskazujące na stosowanie off-label w praktyce klinicznej leku Valcyte w wymienionych wskazaniach.

Nie zaleca się natomiast kruszenia tabletek zawierających wancyklowir (dopuszczonych do obrotu w Polsce) celem przygotowania w ten sposób zawiesiny do podania dzieciom, ze względu na trudności precyzyjnego wówczas dawkowania leku. Niedogodność tego typu nie ma miejsca przy stosowaniu gotowej zawiesiny.

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Valcyte wskazują, że jest to lek dla którego istnieją dane dotyczące bezpiecznego stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością w profilaktyce i leczeniu zakażeń CMV. Głównym działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki i długość stosowania, jest możliwość uszkodzenia szpiku kostnego, czyli potencjalne działanie mielosupresyjne oraz możliwe szkodliwe działanie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby.

Dla populacji pediatrycznej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone, jednak powszechnie stosowane, a w niektórych krajach na świecie zarejestrowane jest podawanie leku u dzieci powyżej 4 m.ż.

W dostępnych zestawieniach brak jest wartości rozliczonych zgód łącznie na import docelowy Valcyte w zawieszynie. Podana jest jedynie wartość, na którą wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania produktu leczniczego Valcyte.

Wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie przekazanych danych nie jest tym samym możliwe do przeprowadzenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) zawieszina á 50 mg/ml we wskazaniach:

- wrodzona cytomegalia
- wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu
- wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku
- wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN
- atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą
- stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej
- stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

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.).

Za zgodą Ministra Zdrowia wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Na potrzeby niniejszego opracowania, po analizie zakresu zlecenia Ministerstwa Zdrowia przyjęto, że obejmuje ono następujące stany patologiczne:

- wrodzoną cytomegalię (w tym z zajęciem narządu słuchu, z zajęciem narządu wzroku lub z zajęciem OUN);
- stan po przeszczepieniu wątroby ze współistnieniem zakażenia CMV;
- stan po przeszczepieniu wątroby ze współistnieniem zakażenia EBV bez/z podejrzeniem potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niniejsze opracowanie dotyczy produktu leczniczego Valcyte w postaci zawieszyny doustnej á 50 mg/ml, czyli postaci niezarejestrowanej w Polsce, gdzie dopuszczenie do obrotu ma tylko Valcyte w postaci tabletek a 450 mg.

Walgancyklowir (Valcyte) jest dostępny tylko w postaci doustnej. Jest to prekursor gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54). Biodostępność dawki 450-900 mg wynosi 60% (10 razy większa niż wycofany doustny gancyklowir).

Walgancyklowir jest zarejestrowany u osób dorosłych: do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS), w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszzowy od dawcy zakażonego CMV (tj. u pacjentów wysokiego ryzyka (D+/B-) po przeszczepieniu serca, nerki, trzustki i wątroby (do 200 dni po transplantacji). Jednakże jest on także stosowany w leczeniu łagodnych postaci choroby CMV oraz w leczeniu wyprzedzającym.

W populacji pediatrycznej FDA zarejestrowało lek w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy otrzymali przeszczep nerki lub serca.

Nie odnaleziono informacji wskazujących, że rozważane wskazania są wskazaniami rejestracyjnymi w jakimkolwiek kraju na świecie, jednakże należy zaznaczyć, że odnaleziono dane wskazujące na stosowanie w praktyce klinicznej, chociaż w różnym stopniu, leku Valcyte w wymienionych wskazaniach off-label.

Produkt leczniczy Valcyte (valganciclovirum) we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Zasady realizacji świadczenia określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, a podstawą prawną ww. rozporządzenia jest art. 4 ust 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych, do których zwrócił się AOTM, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) [zawiesina á 50 mg/ml] w praktyce klinicznej leczenia wrodzonej cytomegalii (także z zajęciem OUN, narządu słuchu bądź narządu wzroku) oraz zakażenia CMV lub EBV u chorych po przeszczepieniu wątroby stosuje się produkty lecznicze zawierające w swoim składzie: gancyklowir.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne odnoszące się do skuteczności podawania.

- Shin 2011: Jest to przegląd systematyczny odnoszący się do procedur terapeutycznych i chirurgicznych stosowanych wyłącznie w zakresie zaburzeń i utraty słuchu związanego z wrodzonym zakażeniem CMV.

Wniosek: nie ma bezpośrednich dowodów, ale dostępne dane sugerują porównywalną skuteczność doustnego leczenia walgancyklowirem do dożylnego podania gancyklowiru.

- Owers 2013: Przegląd wykonany przez The Cochrane Collaboration dotyczy profilaktyki wyprzedzającej (pre-emptive) CMV po przeszczepie narządów mięszzowych.

Badania RTC pokazują, że nie ma istotnej różnicy w profilaktyce CMV pomiędzy gancyklowirem a walgancyklowirem, więc można założyć, że walgancyklowir będzie bardziej skuteczny niż placebo w profilaktyce lub profilaktyce wyprzedzającej, choć nie zostało to bezpośrednio wykazane w badaniach RCT.

- Kalil 2009: Ponowna ocena profilaktyki CMV w przeszczepach narządów mięszzowych: gancyklowir vs walgancyklowir

Wnioski:

- walgancyklowir nie wykazał przewagi w zakresie skuteczności nad gancyklowirem,
- podawanie walgancyklowiru łączy się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii oraz późniejszym wystąpieniem zakażenia i choroby CMV w porównaniu do standardowej terapii,

- ze względu na dostępność skutecznych, bezpieczniejszych i tańszych terapii nie preferuje się zastosowania walgancyklowiru jako terapii pierwszego rzutu w profilaktyce i profilaktyce wyprzedzającej CMV u pacjentów w przeszczepach narządów mięszsowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Valcyte wskazują, że jest to lek dla którego istnieją dane dotyczące bezpiecznego stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością w profilaktyce i leczeniu zakażeń CMV. Głównym działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki i długość stosowania, jest możliwość uszkodzenie szpiku kostnego, czyli potencjalne działanie mielosupresyjne oraz możliwe szkodliwe działanie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby.

Dla populacji pediatrycznej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone, jednak powszechnie stosowane, a w niektórych krajach na świecie zarejestrowane jest podawanie leku u dzieci powyżej 4 m.ż.

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi MZ w okresie 2012 - I połowa 2013 wydano 121 zgód na sprowadzenie i 55 zgód na refundację ze środków publicznych Valcyte (valganciclovirum) zawiesina á 50 mg/ml na łączną sumę 72 631 - 121 576 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wrodzone zakażenia CMV

W toku prac analitycznych do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 4 zestawy rekomendacji odnoszących się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu objawowego wrodzonego zakażenia CMV.

Podsumowując dane można stwierdzić, że brak jest powszechnie obowiązujących rekomendacji dotyczących leczenia przeciwwirusowego w zakażeniu wrodzonym, dlatego wskazania do leczenia rozważane są indywidualnie. Większość opracowań wskazuje, że leczenie stosuje się w przypadkach objawowego zakażenia, szczególnie jeżeli dotyczy zajęcia OUN, narządu wzroku lub/i słuchu lub ciężkiej choroby narządowej.

Z dostępnych leków przeciwwirusowych, w praktyce klinicznej, jako leczenie pierwszego rzutu wskazuje się dożylne podanie się gancyklowir oraz doustne podanie walgancyklowiru, w odpowiednich dawkach. Należy zaznaczyć, że stosowanie walgancyklowiru opiera się na dowodach średniej/słabej jakości. Podczas leczenia mogą pojawić się działania niepożądane: neutropenia, małopłytkowość oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych i wskaźników nerkowych. Brak jest danych na temat potencjalnego działania terato- i onkogenne u ludzi. Wpływ leczenia na zaburzenia neurorozwojowe i odległe następstwa jest trudny do określenia.

Zakażenie CMV po przeszczepie wątroby

W toku prac analitycznych do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 10 zestawów rekomendacji odnoszących się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu i CMV po przeszczepie wątroby.

U dzieci, podobnie jak u chorych dorosłych, w przypadkach terapii i/lub profilaktyki zakażenia CMV stosuje się doustnie walgancyklowir, jakkolwiek lek ten nadal nie posiada w Polsce oficjalnej rejestracji do stosowania w populacji pediatrycznej. Istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walgancyklowiru, konwersja z postaci dożylnej gancyklowiru do doustnej walgancyklowiru odbywa się bez przerywania dawkowania. Dla populacji pediatrycznej istnieją dowody na bezpieczne przedłużone podawanie gancyklowiru (powyżej 12 tygodni), nie ma takich dowodów z badań randomizowanych dla wancyklowiru. Terapia doustna jest rekomendowana jako

przynosząca korzyści zarówno udzielającemu świadczenia, jak i pacjentowi. Obserwuje się wzrastające preferencje podawania w leczeniu CMV walgancyklowiru.

Leczenie: Walgancyklowir podawać można u dorosłych biorców z chorobą CMV o łagodnym/umiarkowanym przebiegu. Wskazuje się na możliwość podawania wancyklowiru tylko u pacjentów wolnych od ciężkich zaburzeń z zakresu układu pokarmowego lub z niewielkimi zaburzeniami nie ograniczającymi dostępności leku. W leczeniu choroby CMV dawka walgancyklowiru 900 mg dwa razy na dobę. Czas leczenia nie powinien być krótszy niż 2 tygodnie. Zaleca się w u dzieci poniżej 3 m.ż. dawkowanie wancyklowiru takie, jakie jest zalecane we wrodzonym zakażeniu CMV (16 mg/kg/dawkę/12 h) – dowody słabej jakości

Profilaktyka: Profilaktyczne podawanie walgancyklowiru przewidziane jest w sytuacji przeszczepu wykonywanego u CMV- biorcy i CMV+ dawcy (biorca wysokiego ryzyka) , w dawce 900 mg/dzień. Leki powinny być włączane bezpośrednio po przeszczepie lub w krótkim odstępie po wykonaniu przeszczepu (10 dni). U biorców wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie) zaleca się leczenie podtrzymując (profilaktyka wtórna) walgancyklowirem przez okres 3-6 miesięcy (200 dni). Zaleca się podawanie profilaktyczne wancyklowiru u dzieci w wieku powyżej 3 m.ż. dostosowując dawkowanie dla dorosłych w oparciu o algorytm uwzględniający powierzchnię ciała dziecka i funkcje nerek.

Zakażenie EBV po przeszczepie wątroby ze szczególnym uwzględnieniem potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

W toku prac analitycznych do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 5 zestawów rekomendacji odnoszących się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu zakażenia EBV po przeszczepie wątroby ze szczególnym uwzględnieniem potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Ze względu na brak lub niską jakość danych brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących podawania leków przeciwwirusowych, w tym walgancyklowiru, w przypadku stwierdzenia zespołu poprzyszczepowego związane z EBV, w tym zapalenia wątroby.

Należy pamiętać o tym, że najczęstszą postacią choroby EBV u pacjentów po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych (HSCT) lub narządów unaczynionych (SOT) jest poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny (PTLD), objawiający się jako guz powstający z limfocytów B transformowanych przez wirusa EBV, spowodowanym brakiem kontroli ze strony limfocytów T. Ze względu na niskiej jakości dowody naukowe wytyczne praktyki klinicznej opierają się w tym zakresie głównie na opiniach komitetów naukowych i opiniach eksperckich. Większość odnalezionych wytycznych, w tym polskie wytyczne, nie rekomenduje podawania leków przeciwwirusowych ani w profilaktyce, ani w terapii wyprzedzającej i terapii choroby EBV.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) we wnioskowanych wskazaniach.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) z uwzględnieniem raportu skróconego AOTM-OT-431-23/2013, Valcyte (valganciclovirum) zawieszina á 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po

przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod., Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 229/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)”.

Uzasadnienie

Żadna z rekomendacji klinicznych (NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006) nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.

Z dostępnych danych - przeglądów, opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i prowadzone są badania w tym kierunku. Są to 4 badania I lub II fazy. Nie są dostępne ich wyniki. Należy na nie poczekać, zwłaszcza, że dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku łączy się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa.

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

Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (AML – acute myelogenous leukemia, nazywane też mieloblastycznymi lub nielimfoblastycznymi) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

AML stanowi ok. 15% ostrych białaczek u dzieci oraz ok. 80% u dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z



wiekem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat.

Roczna zapadalność na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie z ok. 1/100 000 w wieku 30-35 lat do >10/100 000 po 65 r.ż. Przebieg kliniczny AML jest ciężki.

Rokowania: 70-80% chorych w wieku <60 rż. osiąga CR po nowoczesnej terapii i dobrym leczeniu wspomagającym; bardziej intensywny program leczenia i początkowego i podtrzymującej zmniejsza ryzyko wznowy. 50-60% chorych w wieku ≥60 rż. osiąga CR po leczeniu wstępnym, ale wznowy występują w 80-90% przypadków, większy odsetek przy źle rokującym kariotypie, uprzedniej mielodysplazji i chorobach współistniejących. Śmiertelność związana z leczeniem jest duża.

Leczenie składa się z indukcji remisji całkowitej (polichemioterapia), konsolidacji remisji, leczenia pokonsolidacyjnego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Sprycel (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE06) zawiera substancję czynną dazatynib, który hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamują też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel (dazatynib) wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+)
- w fazie przewlekłej;
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu;
- ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna oraz azacytydina.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniach 24-26 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta.

Ze względu na brak badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Verstovsek 2008 – otwarte badanie II fazy – publikacja pełnotekstowa,
- Boissel 2011 – badanie II fazy – abstrakt konferencyjny,
- Aoki 2012, Yamamoto 2010, Ustun 2009 – opisy przypadków.

Odnaleziono także cztery trwające badania kliniczne z zastosowaniem dazatynibu u pacjentów z AML.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych ani przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

W odnalezionych przeglądach i opracowaniach wtórnych oraz artykułach poglądowych dotyczących leczenia AML (Rassi 2013, Lin 2012, Liesveld 2012, Robak 2011, Roboz 2011, Kayser 2009 oraz Kolitz 2006) zaznaczono, iż można wnioskować na podstawie badań przedklinicznych o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu AML i prowadzone są badania w tym kierunku.

Wyniki badania Verstovsek 2008: Populacja pacjentów z AML obejmowała 9 pacjentów. Zaobserwowano jedną odpowiedź całkowitą u 80-letniego pacjenta z zaburzeniem cytogenetycznym oraz CD117 z ekspresją na 66% blastów szpikowych. Wcześniej pacjent uzyskał krótką odpowiedź całkowitą po leczenie cytarabiną oraz daunorubicyną. Podczas terapii dazatynibem nastąpił nawrót po 60 tygodniach (15 miesięcy). Ośmiu pacjentów nie wykazało odpowiedzi (czterech z nich przerwało terapię w pierwszym miesiącu – 2 z powodu toksyczności, 1 z powodu progresji oraz 1 z powodu zgonu).

Wyniki badania Boissel 2011 (abstrakt konferencyjny): do badania włączono 26 pacjentów z CBF-AML. Mediana czasu całkowitej remisji po rozpoczęciu terapii dazatynibem wynosiła 161 dni (106-406) u pacjentów Mol-REF oraz 413 dni (167-530) u pacjentów Mol-REL. U 18 pacjentów z Mol-REF, prawdopodobieństwo trwającej remisji hematologicznej wynosiło 65% (95% CI, 38-82) w 12 miesiącu oraz 45% (95% CI, 20-67) w 24 miesiącu z trendem wystąpienia krótszej remisji u 6 pacjentów z mutacją KIT ($p=0,07$).

Opisanych powyżej 18 pacjentów w Mol-REF porównano z 37 pacjentami Mol-REF z badania CBF-2006 nie włączonymi do badania DASA-CBF (9 pacjentów zostało poddanych SCT w czasie pierwszej całkowitej remisji, 28 pacjentów nie zostało poddanych dalszej terapii). Pomimo leczenia dazatynibem, prawdopodobieństwo przetrwałej remisji hematologicznej nie było wyższe w grupie 18 pacjentów przyjmujących dazatynib w porównaniu do grupy 28 pacjentów nie przyjmujących dalszego leczenia (45% vs 53% w 24 miesiącu, $p=0,91$). Dodatkowo, zaobserwowano jeden nawrót hematologiczny pośród 9 pacjentów poddanych SCT w pierwszej całkowitej remisji – pozostałych 8 pacjentów pozostało w fazie pierwszej całkowitej remisji.

W dwóch z trzech odnalezionych opisów przypadków pacjenci przerywali terapię dazatynibem ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Nie jest możliwe wnioskowanie na temat skuteczności dazatynibu we wnioskowanej populacji na ich podstawie.

Zgodnie z ChPL Sprycel do najczęstszych działań niepożądanych dazatynibu należą zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy, gorączka.

W komunikatach odnalezionych na stronach agencji rejestracyjnych zwrócono uwagę na związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjentów należy poddać ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkt leczniczy Sprycel (dazatynib) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, ICD-10: C92.1).

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2010-2013, aktualnie w ramach chemioterapii standardowej pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni są najczęściej za pomocą cytarabiny, daunorubicyny, kladrybiny, idarubicyny (rzadziej tioguaniny, doksorubicyny, mitoksantronu, metotreksatu, etopozydu). Natomiast w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2013 we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej najczęściej finansowano azacytydynę, klorafabinę oraz imatynib.

Dane NFZ wskazują, iż wydatki na leczenie chorych z ostrą białaczką szpikową w ramach chemioterapii niestandardowej w Polsce w latach 2011 oraz 2012 r. wyniosły odpowiednio ok. 3,1 mln PLN oraz 3,7 mln PLN w tym w 2011 r. wydatki na dazatynib wyniosły ok. 30 tys. PLN. Do czerwca

2013 r. łączne wydatki wynosiły ok. 1,9 mln PLN, w tym wydatki na dazatynib – ok. 130 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczone są na stosowanie azacytydyny – ok 1,4 mln PLN do czerwca 2013 r.

Wnioskowany lek był finansowany u jednego pacjenta w roku 2011 (kwota refundacji 29 148,00 PLN) oraz u dwojga pacjentów w 2013 roku (okres do czerwca 2013, kwota refundacji 129 780,86 PLN).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (w tym jedne polskie): NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą w rekomendacjach jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

W konsolidacji remisji całkowitej stosuje się cytarbinę, również w połączeniu z mitoksantronem.

Żadna z rekomendacji nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML.

Rekomendacje finansowe

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania leku Sprycel we wskazaniu AML.

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych dazatynibu w Australii i w Nowej Zelandii. W obydwu przypadkach lek jest finansowany we wskazaniu CML, a refundacja wymagania uzyskania wcześniejszej zgody. W Australii maksymalna odpłatność pacjenta wynosi 36,10 AUD (ok. 105,41 PLN). W Nowej Zelandii lek jest wydawany pacjentowi bezpłatnie.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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. 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-OT-431-31/2013, Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), (ICD-10: C92.0), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 230/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m².

Uzasadnienie

Korzyści sercoprotekcyjne produktu leczniczego Myocet nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana. Brak dowodów dotyczących mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny.

Przedmiot wniosku

Przedmiot zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPLD, ang. *Non Pegylated Liposomal Doxorubicin*) we wskazaniach C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika) (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

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

Problem zdrowotny

C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i miękkiej tułowia, nie określony)



Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięśaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Niespecyficzność objawów powoduje, że większość przypadków wykrywana jest w zaawansowanym stadium nowotworu, co utrudnia postępowanie diagnostyczne oraz zmniejsza szanse na całkowite wyleczenie. Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz chemioterapię.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianą substancją leczniczą jest doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 13: 5909990213559). Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w formie trzech fiolek: proszku, dyspersji i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji. Chlorowoderek doksorubicyny może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową.

Alternatywne technologie medyczne

Świadczenia alternatywne dla technologii ocenianej wymienione przez ekspertów klinicznych pokrywają się z rekomendowanymi przez polskie i zagraniczne wytyczne postępowania w określonych zleceniach stanach klinicznych. Schematy chemioterapii w rozpoznaniach C49.4 oraz C49.6 oparte są najczęściej o antracykliny, natomiast w rozpoznaniu C56 – na pochodnych platyny.

Zdaniem analityków AOTM, w rozpatrywanych rozpoznaniach komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana, obecnie refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.22. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (C46 Mięśak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, C56 Nowotwór złośliwy jajnika, C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani metaanaliz poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Zidentyfikowane badania pierwotne dotyczyły wyłącznie małych populacji, często obejmujących również inne, poza rozpatrywanymi, rozpoznania. Wyniki skuteczności klinicznej są więc na niskim poziomie wiarygodności, a celem przeprowadzanych badań było głównie określenie poziomu bezpieczeństwa NPLD.

Rozpoznanie C49.4, C49.6

Chemioterapia w leczeniu MTM stosowana jest jako jedna z terapii uzupełniających podstawowe leczenie chirurgiczne. W badaniach klinicznych I fazy podejmujących temat efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z MTM skupiano się na bezpieczeństwie jej stosowania, farmakokinetyce oraz ustaleniu optymalnej dawki leku. Nie zidentyfikowano źródeł informacji na temat skuteczności klinicznej badanej substancji.

Na podstawie próby klinicznej I fazy typu open-label badającej farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi stwierdzono, że do najczęściej

występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent) (Mross 2004). Należy jednak zauważyć, iż badana, nieliczna próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM, dlatego wyniki uznaje się za mało wiarygodne.

Wyniki drugiego z badań przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM (Stroppa 2010) wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. U wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii.

Rozpoznanie C56

Z dostępnych informacji w postaci przeglądów niesystematycznych oraz badań klinicznych I i II fazy wynika, że we wskazaniu C56 NPLD przejawia aktywność przeciwnowotworową na relatywnie niskim poziomie (odsetek odpowiedzi – częściowej lub całkowitej nieprzekraczający łącznie 50%), przy czym dostępne dane dotyczą stosowania leku w II lub następnych liniach leczenia (na podstawie wstępnych wyników badania Eichbaum 2010 (N=29) odpowiedź całkowita na leczenie wyniosła 22% przy stosowaniu NPLD w II linii leczenia, natomiast w próbie klinicznej Sambataro 2012 (N=30) odpowiedź częściową stwierdzono u 17% badanych, a chorobę stabilną u 33%. W przypadku stosowania leku w linii III i następnych w badaniu Angioli 2013 (N=43) odpowiedź całkowita wyniosła 6%, a odpowiedź częściowa 20%, natomiast w badaniu Angioli 2007 (N=36) u 20% chorych osiągnięto odpowiedź częściową).

W porównaniu do PLD (pegylowana doksorubicyna liposomalna, ang. *Pegylated Liposomal Doxorubicin*) (najczęściej stosowanej w leczeniu nawrotowych postaci choroby), NPLD wykazuje krótszy okres półtrwania. Różnica ta prawdopodobnie przyczynia się do poprawy profilu bezpieczeństwa na korzyść NPLD w przypadkach takich jak zmniejszenie częstości/ostrości przebiegu PPE lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Podczas terapii wnioskowaną substancją obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3. lub 4.) w postaci neutropenii, anemii, trombocytopenii, PPE (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół ręka-stop; ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*), stanów zapalnych, reakcji alergicznej, przy czym najczęstsze były neutropenia i anemia.

Autorzy dostępnych publikacji wskazywali na dobrą tolerancję pacjentek z nowotworem jajnika na leczenie za pomocą NPD, łącznie z chorymi, które w wyniku ostrych efektów niepożądanych zmuszone były przerwać wcześniejszą terapię opartą o inne substancje czynne. Terapię NPD uznano za zasadną jako alternatywę w leczeniu chorych na nowotwór jajnika, u których występują ostre objawy toksyczności wywołanej przez inne schematy leczenia.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Informacje z przeglądu rekomendacji klinicznych wykazały, że NPLD nie jest uwzględniana w postępowaniu terapeutycznym wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha, nowotworem tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określonym ani nowotworem złośliwym jajnika. Chemioterapia, przyjęta jedynie za leczenie wspomagające, opiera się głównie na antracyklinach (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) we wskazaniach C49.4 oraz C49.6 lub na pochodnych platyny w rozpoznaniu C56.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniach pozarejestacyjnych, zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika), jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2010–2012 stosowanie NPLD było sporadyczne we wskazaniach C49.4 oraz C49.6, w których złożono odpowiednio dla poszczególnych kodów rozpoznać 1 i 2 wnioski o zgodę na refundację. Największą liczbę wniosków/zgód NFZ zarejestrował we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika – C56, w którym chorzy leczeni NPLD stanowili ok. 0,5% w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów (na podstawie danych o chorobowości zaczerpniętych z opinii eksperckich).

W rozpatrywanych wskazaniach doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie refundowana w 100% w Bułgarii, Danii, Holandii, Islandii i Norwegii jako lek szpitalny oraz w Niemczech i Portugalii za indywidualną zgodą. Na Słowacji refundacja dotyczy rozpoznania C49.6, a typ finansowania określono jako: „leki wymienione w wykazie kategoryzacji”.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię 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 AOTM-OT-431-33/2013, „Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 231/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.

Uzasadnienie

Ibritumomab tiukestanu jest technologią medyczną stosowaną według wskazań rejestracyjnych w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

Dostępne badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibritumomabu tiukestanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C83.8 i C85.7 są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne) a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone. Rekomendacje kliniczne wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibritumomabu u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, innymi niż grudkowy. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leczenia ibritumomabem tiukestanu, związane z podwyższonym ryzykiem ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja FDA - 2013).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z 08.08.2013 r. dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: podanie ibritumomabu tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.

Dnia 02.10.2013 r. wpłynęło drugie zlecenie Ministra Zdrowia z art. 31e Ustawy o świadczeniach dotyczące przygotowania rekomendacji ws. zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: podanie ibritumomabu tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C85.7,



rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, kod C83.8 obejmuje „inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych”, natomiast kod 85.7 – „inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (w tym: złośliwa siatkowico-śródbłonkowica i siatkowica oraz mikroglioma)”.

Wobec braku w zleceniu Ministra Zdrowia precyzyjnego określenia populacji docelowej, tj. typu histologicznego chłoniaka oraz linii leczenia (szczególnie w zakresie kodu C83.8), w niniejszym raporcie uwzględniono wszystkie chłoniaki nieziarnicze oprócz grudek i wszystkie linie leczenia.

Problem zdrowotny

Chłoniaki (lymphomas) stanowią heterogenną grupę nowotworów (ponad 40 zespołów limfoproliferacyjnych) układu chłonnego, wywodzących się z komórek T, B lub NK.

Chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin lymphomas, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. w skórze lub żołądku. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Większość NHL powstaje na drodze rozrostu klonalnego limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywają też predyspozycje genetyczne.

Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 tys. mężczyzn oraz 1-11/100 tys. kobiet. W Polsce szacuje się występowanie chłoniaków na kilkanaście nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie.

Według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych rozlanych ICD-10 C83, według stanu na wrzesień 2013 r., w 1010 r. zanotowano 1577 przypadków, a dla rozpoznania C85 -721. Dla rozpoznania C83 zanotowano 11% wzrost zachorowań w stosunku do roku poprzedniego, natomiast dla C85-3%. Odnotowana śmiertelność w latach 2010/2011 wynosiła odpowiednio dla rozpoznania C83 oraz C85: 505 i 542; 671 i 721 pacjentów. Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Na obraz kliniczny chłoniaków składają się trzy czynniki: powiększenie węzłów chłonnych, objawy spowodowane narastaniem guza w obszarze pozawęzłowym, objawy nacieczenia szpiku oraz objawy ogólne takie jak, takie jak gorączka, nocne poty i utrata masy ciała. Objawy te świadczą o aktywności procesu nowotworowego, dlatego występują przed rozpoczęciem leczenia, w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także transformacji histologicznej chłoniaka powolnego w postać agresywną. Natomiast powiększenie węzłów chłonnych postępuje zazwyczaj powoli. W przebiegu NHL może zdarzyć się okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych, co utrudnia różnicowanie między chłoniakiem a powiększeniem reaktywnym. Natomiast objawy guza w obszarze pozawęzłowym są zróżnicowane i uzależnione od lokalizacji guza, a nacieczenie szpiku skutkuje przede wszystkim leukocytozą, rzadziej leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Niedokrwistość towarzysząca NHL nie zawsze świadczy jednak o zajęciu szpiku –

może być związana ze współistniejącymi chorobami o podłożu hemolitycznym lub wskutek utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego.

Chłoniak rozlany nieziarniczny z dużych komórek B (DLBCL) występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) wywodzi się z komórek limfoidalnych B, które wcześniej nie zetknęły się z antygenem i w węzle chłonnym są zlokalizowane w zewnętrznej strefie grudki chłonnej, zwanej płaszczem. Są to komórki niedojrzałe, a wywodzący się z nich chłoniak cechuje się agresywnym przebiegiem. MCL stanowi 8–10% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze.

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) wywodzą się z komórek limfoidalnych, które znalazły się poza tkanką limfoidalną w następstwie reakcji na przewlekły stan zapalny, albo z komórek limfoidalnych, które po pobudzeniu antygenowym opuściły tkankę limfoidalną. Tkanka limfoidalna, w prawidłowych warunkach nieobecna w żołądku, śliniankach, tarczycy czy oskrzeli, może się rozwinąć ektopowo w tych narządach w następstwie procesu zapalnego spowodowanego infekcją (np. H. pylori) lub autoimmunizacją (zespół Sjögrena, wole Hashimoto). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej - około 2%, śledzionowe - około 1%, lim-foplazmocytozowe - około 1% chłoniaków nie-Hodgkina. Chłoniaki MALT najczęściej powstają w żołądku (40–50% chłoniaków żołądka), w następnej kolejności: w śliniance, skórze, oczodole, płucu, tarczycy, piersi; zwykle w 6. dekadzie życia, z niewielką przewagą u kobiet. Pozostałe chłoniaki z tej grupy pojawiają się u osób w 7. dekadzie życia, bez wyraźnej preferencji dla płci.

Mikroglioma, występująca także pod nazwą „pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego” (PCNSL), jest rzadkim nowotworem nieziarnicznym o wyjątkowej złośliwości i złym rokowaniu. W większości przypadków PCNSL to dobrze ograniczony naciek mózgu. Najczęstsza lokalizacja to ciało modzelowate i zwoje podstawne. W ok. 30% przypadków obserwuje się jednocześnie z zajęciem struktur mózgu nacieki opon mózgowo-rdzeniowych. Mikroglioma może wystąpić w każdym wieku, ale dotyczy przede wszystkim populacji powyżej 60. roku życia, z niewielką przewagą mężczyzn. 5% do 15% pacjentów w przeszłości chorowało na inny nowotwór. Stanowi ok.1% wszystkich guzów mózgu. Znacznie częściej zdarza się u chorych z zaburzeniami odporności – w przebiegu zakażenia HIV, chorobach z autoagresji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

90Y-Ibrytumomab tiuksetan (Zevalin) jest rekombinowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym techniką rekombinacji DNA, skoniugowanym z czynnikiem chelatującym MX-DTPA. Przeciwciało te skierowane jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Mechanizm wiązania przeciwciała z epitopem jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Produkt Zevalin jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem 90Y. Zestaw zawiera jedną fiolkę z ibrytumomabem tiuksetanem, jedną fiolkę z octanem sodu, jedną fiolkę z roztworem buforowym i jedną pustą fiolkę. Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg 90Y- ibrytumomabu tiuksetanu w całkowitej objętości 10 ml. Terapia Zevalinem wymaga premedykacji rytuksymabem (MabThera) w celu usunięcia krążących na obwodzie limfocytów B, co pozwala na bardziej precyzyjne oddziaływanie ibrytumomabu skoniugowanego z 90Y na komórki chłoniaka ekspresyjące antygen CD 20. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.

Leczenie produktem Zevalin znakowanym radioizotopem 90Y prowadzi też do zmniejszenia liczby prawidłowych komórek B CD20+. Analiza farmakodynamiczna wykazała, że jest to objaw przemijający. Tworzenie prawidłowych komórek B rozpoczyna się w ciągu 6 miesięcy, a w ciągu 9 miesięcy po leczeniu mediana liczby komórek B powraca do wartości prawidłowych.

Produkt leczniczy Zevalin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Alternatywne technologie medyczne

Chłoniaki nieziarnicze stanowią heterogeniczną grupę nowatorów charakteryzujących się mnogością typów histopatologicznych, a co za tym idzie różnią się między sobą stopniem złośliwości oraz czasem rozwoju i postętami choroby. Z uwagi na powyższe w leczeniu chłoniaków można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii 90Y-ibritumomabem, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia chłoniaków nieziarniczych. Może być stosowany w monoterapii lub jako komponent immunochemioterapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania znakowanego radioizotopowo przeciwciała monoklonalnego (Zevalin) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych określonych kodami ICD-10: C83.8 oraz C85.7.

Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury, z zastosowaniem szerokiej i czułej strategii wyszukiwania definiującej tylko populację, jako chłoniak inny niż grudkowy, i interwencję – 90Y ibritumomab tiuksetanu, w celu odnalezienia badań pierwotnych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla różnych subpopulacji chłoniaków.

Odnaleziono 3 systematyczne opracowania wtórne dotyczące oceny efektywności klinicznej radioimmunoterapii z wykorzystaniem 90-Y-ibrytumabu tiuksetanu u pacjentów z wszystkimi rodzajami chłoniaków, bez zawężania do konkretnego typu histologicznego czy linii leczenia, jednak autorzy nie wysunuli żadnych konkretnych wniosków dla chłoniaków innych niż grudkowe, ze względu na niewielką liczbę słabej jakości dowodów naukowych dla tej populacji.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 24 pełnotekstowe publikacje opisujące wyniki badań pierwotnych, które dotyczyły chłoniaków DLBCL (6 badań), MCL (3 badania), MALT (1 badanie), MZL (1 badanie), PCNSL (2 badania), populacji mieszanych (11 badań).

Wszystkie badania poza 3, to prospektywne badania jednoramienne, I lub II fazy, oceniające Zevalin w różnych skojarzeniach i liniach terapii. W jedynym odnalezionym badaniu RCT Shimoni 2012 oceniano schemat kondycjonowania przed przeszczepem komórek hematopoetycznych BEAM vs. Z-BEAM u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (głównie DLBCL). Badanie Krishnan 2012 to z kolei badanie kohortowe z jednoczasową grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność terapii TBI (ang. total body irradiation) vs terapia 90-Y- ibrytumomabem (Zewalin)-Z-BEAM u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek hematopoetycznych. Natomiast badanie Vanazzi 2013 to analiza retrospektywna oceniająca skuteczność 90Y-ibritumomab tiuksetanu u pacjentów z nawrotem pozawęzłowego chłoniaka strefy brzożnej (MZL).

Na podstawie jedynego odnalezionego badania RCT można stwierdzić, iż dodanie 90Y ibritumomabu tiuksetanu do BEAM u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (głównie DLBCL) poprawia wyniki leczenia przy akceptowalnej toksyczności. Więcej pacjentów po schemacie Z-BEAM osiągało 2-letni PFS i OS w porównaniu do tych, którzy otrzymali tylko BEAM, odpowiednio: 59% vs 37% oraz 91% vs 62%, choć różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu Krishnan 2012 stwierdzono, że terapia kondycjonująca z RIT charakteryzuje się podobnym wskaźnikiem nawrotów jak TBI, za to mniejszą toksycznością i dłuższym przeżyciem, zwłaszcza w przypadku pacjentów po ≥ 2 poprzednich terapiach.

Badania jednoramienne sugerują potencjalne korzyści z zastosowania 90Y-ibritumomabu tiuksetanu w:

- leczeniu konsolidacyjnym po R-CHOP u wcześniej nie leczonych pacjentów z masywnym DLBCL w niskim stadium,
- leczeniu konsolidacyjnym po krótkim kursie chemioterapii R-CHOP u wcześniej nieleczonych, starszych pacjentów z DLBCL,
- leczeniu wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL opornych na chemioterapię CHOP,
- leczeniu konsolidacyjnym po R-CHOP w czterech cyklach, u wcześniej nie leczonych chorych z MCL,
- monoterapii w nawracającym MCL, zwłaszcza u pacjentów z małą inwazyjnością choroby i tych, którzy wcześniej osiągnęli CR,
- leczeniu EMZL (extranodal marginal-zone lymphomas) nawrotowych lub opornych na konwencjonalną terapię,
- terapii skojarzonej u pacjentów z PCNSL –zmiany pierwotne lub wznowy,
- leczeniu pacjentów z nawrotowym MALT o różnej lokalizacji, wcześniej leczonych, w tym chemioterapią,
- leczeniu konsolidacyjnym po chemioterapii FM, u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym, niegrudkowym,
- terapii skojarzonej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka NHL po niepełnej odpowiedzi na przeszczep,
- leczeniu pacjentów z indolentnym lub agresywnym chłoniakiem B-komórkowym, którzy mają nawrót choroby po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych,
- leczeniu kondycjonującym w różnych skojarzeniach przed auto- lub allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych.
- Oceniana interwencja zawiodła natomiast w:
 - podwójnej terapii konsolidacyjnej z wysokodawkową chemioterapią (HDT) i przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z DLBCL wysokiego ryzyka w stanie pierwszej remisji,
 - leczeniu konsolidacyjnym po rituximab (R)-hyperCVAD/Rmethotrexate- AraC (R-MA) u pacjentów z rozpoznanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL),
 - monoterapii nawrotowego PCNSL.

Potrzebne są zatem dalsze badania RCT III fazy na potwierdzenie lub zaprzeczenie tych tez.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, odnaleziono także publikację Hohloch 2011, przytaczającą dane z rejestru RIT Network (RIT-N) dla 467 pacjentów leczonych z wykorzystaniem radioimmunoterapii.

Większość analizowanej grupy pacjentów stanowili chorzy z chłoniakiem grudkowym (N=271, 58%); DLBCL stanowił 20% (N=94), MCL 14% (N=65), CLL 5,1% (N=24) a MZL 2,8% (N=13). W przypadku chłoniaków niegrudkowych RIT była najczęściej stosowana jako konsolidacja I linii leczenia (69%) lub kolejnych linii leczenia (13%). Tylko 2,8% wszystkich terapii miało charakter kondycjonowania przed przeszczepem komórek krwiotwórczych. Pod względem hematotoksyczności, głównego działania niepożądanego RIT, grupa chorych z chłoniakiem niegrudkowym nie różniła się od tej z chłoniakiem grudkowym. Podobna sytuacja miała miejsce w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz OS i PFS. W ogólnej grupie analizowanych pacjentów stwierdzono 5 przypadków zespołu mielodysplastycznego, 2 przypadki ostrej białaczki oraz po 1: raka piersi, raka prostaty, glejaka wielopostaciowego i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Autorzy opracowania konkludują, iż w warunkach praktyki klinicznej, radioimmunoterapia jest bezpieczną i efektywną opcją terapeutyczną także we wskazaniach off-label. Optymalna rola RIT w leczeniu chłoniaków niegrudkowych, a także szczegółowy algorytm powinny jednak zostać ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W zakresie dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianych technologii, na stronie FDA odnaleziono informację opublikowaną w sierpniu 2013 r., w której opisano, iż terapia Zevalinem może być związana z: poważnymi i bardzo poważnymi reakcjami związanymi z dożylnym podaniem leku, występowaniem ciężkiej długotrwałej cytopenii, krwawień, ciężkich infekcji, podwyższonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania Zevalinu w chłoniakach nieziarniczych niegrudkowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dwóch ekspertów uznało, że za ocenianymi kodami ICD-10 kryje się chłoniak z komórek płaszca (MCL) i ocenili roczną zapadalność na poziomie 380-400 osób, nie wskazali jednak, jaki odsetek z nich wymaga leczenia Zevalinem. Jeden ekspert nie sprecyzował typu/ów chłoniaka, które mogłyby się kwalifikować do ocenianej technologii.

Z powodu braku danych z NFZ nie można było ocenić obecnych ani przyszłych wydatków publicznych na ocenianą technologię.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne uwzględniające wnioskowaną technologię (AETSA 2007, CCO 2006) oraz 1 odnoszącą się bezpośrednio do stosowania 90Y-ibritimumabu u chorych na chłoniaki nieziarnicze (Vitolo 2010 - wytyczne Włoskiego Towarzystwa Hematologicznego). Wszystkie rekomendacje wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania 90Y-ibritimumabu w pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, zwłaszcza innym niż grudkowy. Zaleca się leczenie pacjentów tym preparatem w ramach badań klinicznych.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne wydane przez instytucje zajmujące się oceną HTA. Dwie z nich - francuski HAS oraz kanadyjska CATH w swoich rekomendacjach zalecają włączenie preparatu Zevalin na listę leków refundowanych, w leczeniu NHL nawrotowych lub opornych na leczenie.

W uzasadnieniu, jako argumenty za objęciem refundacją min. wymieniane są: dostępność wytycznych klinicznych zalecających Zevalin w ww. wskazaniu, akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka w grupie pacjentów chorych na chłoniaki nieziarnicze grudkowe z komórek B, CD20+, nawrotowe lub oporne na leczenie. Według rekomendacji HAS Zevalin należy stosować dopiero po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem.

Natomiast szkocki SMC w związku z brakiem odpowiednich dokumentów dostarczanych przez podmiot odpowiedzialny nie zaleca refundacji preparatu Zevalin (ibritimumab) w terapii konsolidacyjnej w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, wcześniej nieleczonych po indukcji remisji.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych 90-Y ibritimumabu tiuksetanu w chłoniakach nieziarniczych innych niż grudkowe.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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. 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-DS-431-15/2013, „Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-20139, 90 Y - ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniach ICD-10: C83.8 i C85.7,” październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 232/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: trabektydyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.56

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD10: C.56)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Trabektydyna jest stosowana w drugiej i kolejnych liniach leczenia nowotworów złośliwych jajnika w przypadkach częściowej lub całkowitej oporności na związki platyny. Badania drugiej fazy wykazały wprawdzie, że monoterapia tym cytostatykiem pozwala uzyskać czas wolny od progresji choroby od 2,8 do 6,2 miesiąca u 16% do 32% pacjentek, ale lek nie przedłuża przeżycia całkowitego. Lek nie jest rekomendowany przez ważne agencje HTA, takie jak NICE.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD-10 C.56).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy 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

W 2010 roku na raka jajnika zachorowało 3587 osób. Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak). Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha);
- wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.



W raku jajnika nie ma objawów patognomonicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Zastosowanie w leczeniu chorych na raka jajnika we wszystkich fazach tej choroby ma chemioterapia. Celem terapii jest głównie łagodzenie objawów choroby i wydłużenie czasu do nawrotu czy progresji, a bardzo rzadko wydłużenie czasu przeżycia. U chorych platynowrażliwych w dobrym stanie ogólnym, wydolnych hematologicznie, należy rozważyć chemioterapię dwulekową.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trabektedyna (Yondelis) wiąże się z dużym rowkiem DNA zginając helisę do głównego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy. W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej. Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii ekspertów komparatorami dla trabektedyny we wskazaniu ICD-10 C59 są pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) i topotekan stosowane w monoterapii albo razem z innym lekiem (PLD, paklitaksel, cyklofosfamid, gemcytabina).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono jedno badanie kliniczne dotyczące podawania trabektedyny OVA-301. Badanie to zostało włączone do przeglądu systematycznego BMJ-TAG

Metaanaliza badań dotyczących terapii lekami będącymi pochodnymi platyny wykazała że stosowanie zarówno PLDH w monoterapii jak i trabektedyny + PLDH wiąże się ze znacznym wydłużeniem OS w porównaniu do topotekanu w monoterapii. Trabektedyna stosowana razem z PLDH wykazała się również statystycznie istotną poprawą PFS w porównaniu do PLDH, paklitakselu i topotekanu używanych w monoterapii.

Metaanaliza terapii lekami nie będącymi pochodnymi platyny wykazała, że trabektedyna +PLDH znacząco wyższy ORR w porównaniu do PLDH oraz topotekanu (doustnego). Przyjmowanie topotekanu (doustny) w porównaniu do topotekanu (IV) wiązało się ze wzrostem proporcji pacjentów osiągających CR albo PR. Nie wykazano innych różnic statystycznie istotnych.

Autorzy przeglądu systematycznego uznali jednak, że pomimo włączenia wyników badania OVA-301 do metaanalizy punktów końcowych, nie wzięto ich pod uwagę w dalszej ocenie ekonomicznej ze względu na kilka nieprawidłowości:

- 1) Analiza wyników FPS nie została zaplanowana przed, a dopiero po badaniu.
- 2) Pomimo prawidłowej randomizacji nie uzyskano homogenicznych grup pod względem PFI (Progression-free interwał) na korzyść PLDH w monoterapii
- 3) Nie podano wyniku badań dla pacjentek posiadających platyno-oporny nowotwór, a przyjmujących trabektedynę + PLDH. Podano jedynie wyniki dla pacjentów z platynowrażliwym rakiem.

Metaanaliza działań niepożądanych na podstawie przeglądu systematycznego BMJ-TAG. Za najważniejsze działania niepożądane (3 i 4 stopnia) biorąc pod uwagę wygodę pacjenta oraz obciążenie budżetu uznano:

- Reakcje alergiczne: Nie wykazano statystycznie istotnych różnic.

- Łysienie: Stosowanie PLDH w monoterapii posiadało istotnie statystycznie niższe ryzyko łysienia od pozostałych chemioterapii.
- Anemia: Stosowanie topotekanu (dożylnie i doustnie) w monoterapii oraz trabektydyny + PLDH posiadało znacząco większe ryzyko anemii (na poziomie 5%) w porównaniu do PLDH w monoterapii.
- Nudności i wymioty: Topotekan w monoterapii (doustnie) i trabektydyna + PLDH okazały się posiadać znacząco większe ryzyko nudności i wymiotów w porównaniu do PLDH w monoterapii. Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Wnioski zawarte w CHPL potwierdzają powyższe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Polsce Yondelis jest refundowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C 48, C49). W odniesieniu do ocenianego wskazania w okresie czasu 01.2012-03.2013 wpłynęło do NFZ 9 wniosków na łączną kwotę 4 396 869,70 zł.

Nie odnaleziono informacji odnośnie refundacji w innych krajach.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) na podstawie raportu "Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent disease only", nie rekomenduje stosowania trabektydyny + PLDH u kobiet z nawrotem płatynowrażliwego raka jajnika.

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 AOTM-BP-431-4(4)/2013, Trabektydyna w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy jajnika (kod ICD 10 C.56) Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.