



**Protokół nr 2/2014
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 13 stycznia 2014 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Marlena Jankowiak
3. Agata Maciejczyk
4. Jakub Pawlikowski
5. Jerzy Stelmachów
6. Rafał Suwiński
7. Zbigniew Szawarski
8. Piotr Szymański
9. Janusz Szyndler
10. Marek Wroński

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 pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxni hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z silnym bólem oraz zapobieganie zaporciom wywołanym przez opioidy.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania II lub IV.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.



8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Puregon (folikulotropina beta) we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Viread (tenofovir disoproxil fumarate) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: phenoxymethylpenicillinum we wskazaniach: leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego; leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: Haloperidol we wskazaniu: choroba Huntingtona; Olanzapina we wskazaniu: zaburzenia ruchowe (płásawica) w chorobie Huntingtona.
12. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Rafał Suwiński.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Rafała Suwińskiego.

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

Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym 5 pkt. porządku obrad.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-27/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-20/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin® (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-4350-25/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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



cd. Ad.4. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 4 porządku obrad, w wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), 5 głosów przeciw;
- 2) Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 10 + 5 mg, EAN 5909990741359 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), 5 głosów przeciw;
- 3) Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), 5 głosów przeciw.

cd. Ad.5. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 5 porządku obrad, w wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Avastin® (bewacyzumab) EAN 5909990010486 (100 mg) - w wyniku głosowania 8 głosów za, 1 głos przeciw;
- 2) Avastin® (bewacyzumab) EAN 5909990010493 (400 mg) - w wyniku głosowania 8 głosów za, 1 głos przeciw.

cd. Ad.6. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 6 porządku obrad, w wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 2 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-4350-24/2013 „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił członek Rady.

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

- 1) Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077482 – w wyniku głosowania 7 głosów za, 3 głosy przeciw;
- 2) Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997077499 – w wyniku głosowania 7 głosów za, 3 głosy przeciw.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-4350-26/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754;
- 2) Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761.

Ad.9. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-07/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”.

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-434-32/2013 „Fenoksymetylopenicylina we wskazaniach: Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego; Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku”.

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.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-19/2013 „Stosowanie haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

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.12. Prowadzący posiedzenie Rafał Suwiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:45.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:



.....
Rafał Suwiński
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Targin (chlorowoderek oksykodonu +
chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741861
we wskazaniu: nowotwory złośliwe

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741861 we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparcia, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.

Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem

Uzasadnienie

Występowanie zaparc u chorych leczonych silnymi opioidami takimi jak morfina czy oksykodon stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Preparat Targin zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson. Ten pierwszy działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu zaś ten drugi powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami. Aczkolwiek lek stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, to nie przedstawia dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu nowotwory złośliwe. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako [redacted] następujących dawek i opakowań:

- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861,
- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 10 + 5 mg, EAN 5909990741359,



- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861.

Problem zdrowotny

Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Określenia „ból nowotworowy” używa się do opisu bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadium choroby.

Zaparcie stolca definiuje się jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca wywołane opioidami oznacza zaparcie, którego prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów. W stosunku do występowania zaparć wywołanych opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji, nie mają one tendencji do ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów, ale narastają.

Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy ok. 70–90% chorych na nowotwory leczonych opioidami i stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ często jest odporne na leczenie objawowe, a u ok. 90% chorych powoduje znaczne obniżenie jakości życia. W Polsce żyje około 200 tys. pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych.

70-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Targin (grupa farmakoterapeutyczna: oksykodon w połączeniach, kod ATC: N02AA55) zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson, wykazujące powinowactwo do receptorów opioidowych κ , μ i δ w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi <3%, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami.

Produkt leczniczy Targin był już przedmiotem prac Agencji. W stanowisku nr 74/2011 z dnia 22.08.2011 r. Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie leku Targin jako świadczenia gwarantowanego.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Brak badań oceniających skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Targin są: zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, uderzenia gorąca, ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się i stany osłabienia. Ponadto ChPL wskazuje, że chlorowodorek oksykodonu może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

¹ W nawiasach kwadratowych podano wyn ki analizy w scenariuszach maksymalnym i minimalnym.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W dniach 10-11 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych cancer pain i opioids, a uzupełniając Targin, Targinact, Targiniq, oxycodone i naloxone. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego i polskie rekomendacje dotyczące terapii nowotworów Polskiej Unii Onkologii. Z uwagi na znaczną liczbę wyników wyszukiwanie ograniczono do publikacji wydanych po 2010 r. Ograniczenie nie dotyczyło rekomendacji polskich. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego i jedną opisującą postępowanie u chorych z zaparciami stolca w medycynie paliatywnej, w tym wywołanymi stosowaniem opioidów.

Wszystkie rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego zalecają zastosowanie silnych opioidów w przypadku silnego bólu nowotworowego. Lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Ponadto rekomendacje najczęściej wymieniają doustny oksykodon, doustny hydromorfon, doustny metadon i przezskórny fentanyl. Preferowana jest doustna droga podania. Ponadto rekomendacje zwracają uwagę na trudności w stosowaniu metadonu.

Nalokson wymieniany jest w kontekście zwalczania depresji oddechowej i świądu wywołanych opioidami oraz przeciwdziałania skutkom przedawkowania opioidów. Rekomendacje różnią się w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu. Trzy rekomendacje wskazują, że jest to nowa opcja terapeutyczna wymagająca dalszych badań: EAPC 2012, ESMO 2012 oraz KCE 2013,

Dwie uznają, że terapia zmniejsza zaparcia przy zachowaniu działania przeciwbólowego (SEOM 2012, PTMP 2009), a jedna odradza jej stosowanie w miejsce morfiny i postępowania przeciwwzparciowego (Prescrire 2013). Pozostałe rekomendacje nie odnosiły się do połączenia oksykodonu i naloksonu. Rekomendacja PUO 2011 nie zaleca kojarzenia leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami, wymieniając jako przykład takiego połączenia morfinę i nalokson.

W dniu 10 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach głównych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych Targin, Targinact, Targiniq, oxycodone i naloxone. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje lokalne odnalezione przez wnioskodawcę. Łącznie odnaleziono osiem rekomendacji refundacyjnych, w tym pięć negatywnych i trzy pozytywne (HAS 2011, PBAC 2010, MTAC 2009).

Zarówno rekomendacje kliniczne, jak i refundacyjne nie są zgodne w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że produkt leczniczy Targin jest środkiem o potencjalnie wysokim znaczeniu społecznym w związku z faktem, iż leczenie przeciwbólowe lekami opioidowymi jest nierozłącznie związane z występowaniem zaparć, które przyczyniają się do znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów, a także nawet do rezygnacji z leczenia. Należy jednakże wziąć pod uwagę, że dostępne dane kliniczne nie są zbyt bogate i nie porównują produktu do standardowej terapii tzn. morfina w połączeniu z typowymi lekami

przeczyszczającymi. Efektywność leczenia była oceniana przez dosyć krótki czas (4 tygodnie), u pacjentów o niejasnym statusie pod względem oporności na standardową terapię przeczyszczającą. Ponadto w przypadku pacjentów przyjmujących wysokie dawki opioidów istnieje ryzyko pojawienia się zespołu abstynencyjnego i zniesienia efektu przeciwbólowego, co ma szczególnie istotne znaczenie w przypadku chorych z chorobą nowotworową. Co więcej, w chwili obecnej na rynku znajduje się nier refundowany dotychczas środek o antagonistycznym działaniu na receptory opioidowe, nie przechodzący przez barierę krew-mózg – metylnaltrekson (Relistor).

Jednakże, mając na uwadze pozytywne rekomendacje polskich ekspertów dotyczące potrzeby dostępności silnie działającego opioidu o niższym ryzyku wywoływania zapań, pomimo wątpliwości wymienionych powyżej, Rada rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Targin, [REDACTED]

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-27/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy, tabletki 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861, tabletki 10 + 5 mg, EAN 5909990741359, tabletki 20 + 10 mg, EAN 5909990741465, styczeń 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Norpharma A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Mundipharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciel wnioskodawcy Norpharma A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norpharma A/S.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Targin (chlorowoderek oksykodonu +
chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741465
we wskazaniu: nowotwory złośliwe

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741465 we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparcia, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.

Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem,

Uzasadnienie

Występowanie zaparc u chorych leczonych silnymi opioidami takimi jak morfina czy oksykodon stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Preparat Targin zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson. Ten pierwszy działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu zaś ten drugi powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami. Aczkolwiek lek stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, to nie przedstawia dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu nowotwory złośliwe. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako [redacted] następujących dawek i opakowań:

- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861,
- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 10 + 5 mg, EAN 5909990741359,



- Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 6/2014.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-27/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy, tabletki 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861, tabletki 10 + 5 mg, EAN 5909990741359, tabletki 20 + 10 mg, EAN 5909990741465, styczeń 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Norpharma A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Mundipharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciel wnioskodawcy Norpharma A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norpharma A/S.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Targin (chlorowoderek oksykodonu +
chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741359
we wskazaniu: nowotwory złośliwe

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741359 we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparcia, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.

Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem,

Uzasadnienie

Występowanie zaparć u chorych leczonych silnymi opioidami takimi jak morfina czy oksykodon stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Preparat Targin zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson. Ten pierwszy działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu zaś ten drugi powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami. Aczkolwiek lek stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, to nie przedstawia dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu nowotwory złośliwe. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako [redacted] następujących dawek i opakowań:

- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861,
- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 10 + 5 mg, EAN 5909990741359,



- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 10 + 5 mg, EAN 5909990741359.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 6/2014.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 6/2014.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-27/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy, tabletki 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861, tabletki 10 + 5 mg, EAN 5909990741359, tabletki 20 + 10 mg, EAN 5909990741465, styczeń 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Norpharma A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Mundipharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciel wnioskodawcy Norpharma A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norpharma A/S.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) EAN 5909990010486
we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” z uwzględnieniem proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu, w ramach istniejącej grupy limitowej. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości w stanowisku nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 6 listopada br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;
- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.



Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny obejmuje trzy rozpoznania: rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57) lub pierwotny rak otrzewnej (C48) w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO. Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce zarejestrowano 3587 nowe zachorowania oraz 2547 zgonów z powodu złośliwego raka jajnika, dla kategorii C57 (do której należy rak jajowodu) zachorowalność wyniosła 114, a dla C48 (do której należy pierwotny rak otrzewnej) – 96. Liczba zgonów wyniosła odpowiednio 261 i 107. Około 70% rozpoznań raka jajnika stanowią rozpoznania w III i IV stadium zaawansowania.

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka jajnika w III stadium wynosi 37% a w IV 14-25%. Rokowanie uzależnione jest również m.in. od typu nowotworu, wieku pacjentki. Rokowanie w przypadku raka jajowodu wraz z jego rozprzestrzenianiem maleją. W przypadku rozprzestrzenienia nowotworu poza jajowód wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 45%. Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określane jest jako niekorzystne.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

UWAGA: Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem w leczeniu I linii zaawansowanego raka jajnika przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/ kg m.c.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna



Skuteczność praktyczna

Nie oceniano.

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami odnoszącymi się do sposobu dawkowania w ChPL produktu leczniczego Avastin. Zgodnie z zapisami ChPL, bewacyzumab w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/ kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. ww. wskazaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

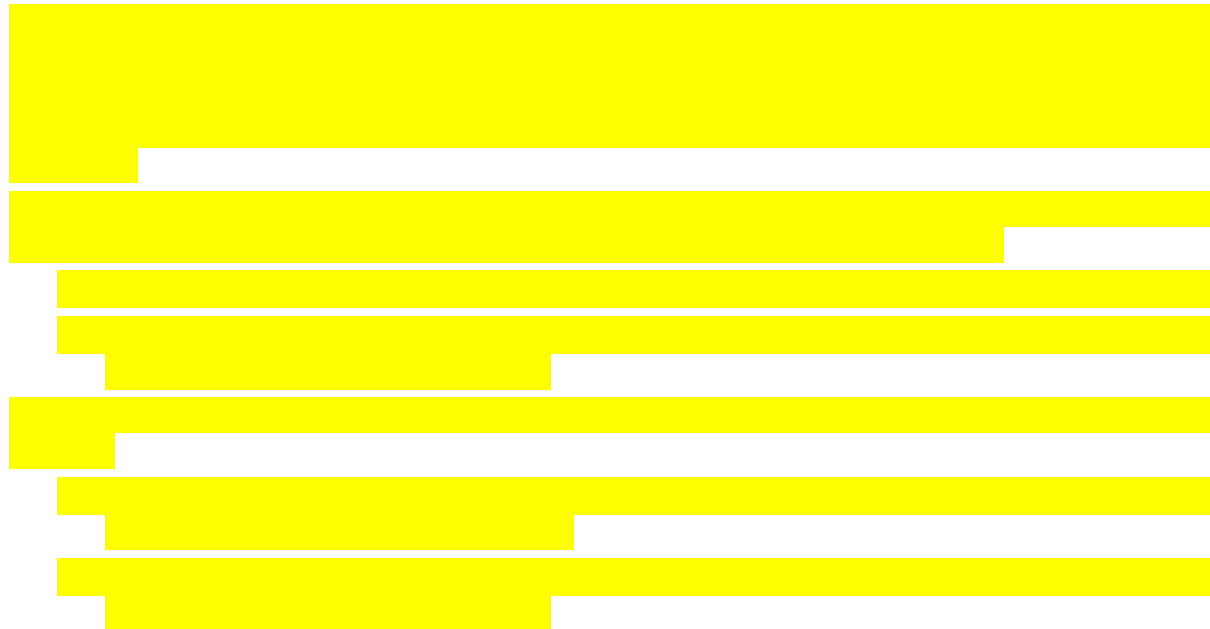
Analiza kosztów-użyteczności została wykonana [REDACTED] dla porównania terapii bewacyzumabem (Avastin) w skojarzeniu chemioterapią (paklitaksel i karboplatyna) oraz wyłącznie chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego produktu leczniczego Avastin (trastuzumab) bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery negatywne rekomendacje kliniczne (AHS 2012, NCI 2012, NCCN 2013, CCO 2011) oraz jedną kliniczną rekomendację pozytywną (PUO 2013) dla stosowania preparatu Avastin (bewacyzumab) w I linii leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO.

Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne – obie szkockie (SMC 2010/2011).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-20/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika, styczeń 2014.

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

1. Mirshahi SS i wsp. D-dimer and CA 125 levels in patients with ovarian cancer during antineoplastic therapy. Prognostic significance for the success of anticancer treatment. Cancer 1992, 69: 2289-2292.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Poland Sp. z o.o.).



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Rada Przejrzystości

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 10/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) EAN 5909990010493
we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” z uwzględnieniem proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu, w ramach istniejącej grupy limitowej. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości w stanowisku nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 6 listopada br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;
- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.



Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 9/2014.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 9/2014.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-20/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika, styczeń 2014.

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

1. Mirshahi SS i wsp. D-dimer and CA 125 levels in patients with ovarian cancer during antineoplastic therapy. Prognostic significance for the success of anticancer treatment. Cancer 1992, 69: 2289-2292.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Poland Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 11/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Orgalutran (ganireliks) EAN 5909990880911
we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia
hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej
hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, w ramach odrębnej grupy limitowej obejmującej agonistów i antagonistów GnRH. Sugerowany poziom odpłatności ze strony pacjenta 50%.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganireliksu w omawianym wskazaniu. Lek posiada porównywalną efektywność kliniczną z innymi antagonistami, jak i agonistami GnRH przy nieco mniejszych kosztach terapii.

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orgalutran (ganireliks), 0,25 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990880911 we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19793-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy (ESHRE 2013). Inne źródła szacują, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce



jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia (PTG 2012, Kurzawa 2010).

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20–30% par współlistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szybkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie (Radwan 2011). Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne (Kurzawa 2010).

Pod względem klinicznym wyróżnia się:

- a) niepłodność bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- b) ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadku ich niepowodzenia także technik rozrodu wspomaganego medycznie (MZ 2013).

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobiety ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych (Bączkowski 2012). Zgodnie z wytycznymi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

1. Farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajczkowanie);
2. Metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
3. Techniki rozrodu wspomaganego (ang. assisted reproduction techniques, ART).

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzwania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy (PTG 2012). ART obejmują:

- proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
 - inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)
- zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
 - zapłodnienie in vitro (IVF);
 - docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI);
 - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków: agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej i obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki oraz gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych. Są one łączone w 3 najczęściej stosowane schematy: protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a), protokół krótki z GnRH-a, protokół krótki z antagonistą GnRH.

W 2010 roku w Europie średni odsetek uzyskanych ciąż przypadających na transfer zarodka oszacowano na 35,5% po zastosowaniu IVF, 32,1% po ICSI, 23,8% po transferze zamrożonego zarodka

oraz 45,8% po donacji komórek jajowych. Wskaźniki są wyższe wśród młodszych pacjentów (<35 r.ż.) (ESHRE 2013).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Orgalutran jest antagonistą GnRH, modulującym oś podwzgórze–przysadka–jajnik poprzez konkurencyjne wiązanie z receptorami GnRH przysadki mózgowej. W wyniku tego wiązania następuje szybka, głęboka i odwracalna supresja endogennych gonadotropin, bez pierwotnej stymulacji, jak w przypadku stosowania agonistów GnRH.

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Skuteczność kliniczna

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej ganireliks we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu. Podczas przeglądu wytycznych klinicznych z zakresu tematyki niepłodności, zidentyfikowano dokumenty, które we wnioskowanym wskazaniu zalecają stosowanie w równym stopniu agonistów (protokół długi) jak i antagonistów GnRH (protokół krótki), przy czym żadne z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się bezpośrednio do ganireliksu.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ganireliksu przedstawiono

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność praktyczna

[Redacted]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

Wg informacji z ChPL produktu leczniczego Orgalutran, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania ganireliksu zalicza się podrażnienia skóry w miejscu wstrzyknięcia (głównie zaczerwienienie, z obrzękiem lub bez niego). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się ból głowy, nudności, złe samopoczucie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

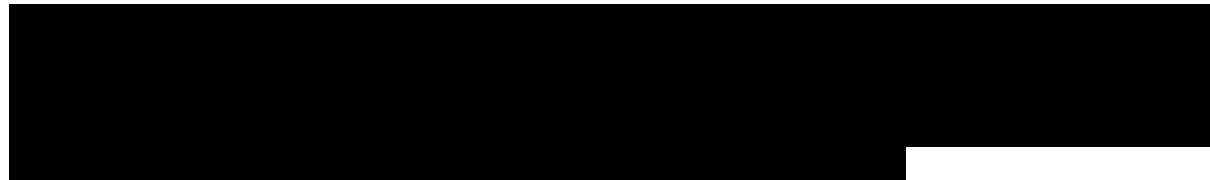
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Aby różnica między kosztem stosowania ganireliksu i cetroreliksu wyniosła zero należałoby zwiększyć cenę zbytu netto ganireliksu ze 112,64 PLN do 168,72 PLN (tj. o ok. 50 %), z perspektywy NFZ oraz do 142,69 PLN (tj. o ok. 27 %) z perspektywy wspólnej.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla technologii wnioskowanej w danym wskazaniu.



Wpływ na budżet płatnika publicznego



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jeden dokument bezpośrednio odnoszący się do stosowania ganireliksu w rozpatrywanym wskazaniu, z francuskiego biuletynu Prescrire 2002, gdzie stwierdzono, że w oparciu o dostępne dane, obowiązującymi schematami leczenia powinny być substancje z grupy analogów GnRH. Jako że dokument pochodzi z 2002 roku, tj. sprzed publikacji wszystkich włączonych do analizy badań klinicznych, nie należy opierać na nim jednoznacznych wniosków w przedmiotowym zakresie.

Odnaleziono także dwie rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ganireliks w przedmiotowym wskazaniu (francuską HAS 2012 oraz australijską PBAC z 2009). Obie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych. Ganireliks uznawany jest za równie skuteczną technologię lekową jak jego komparatory (inni antagoniści oraz agoniści GnRH).

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, Rada sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ww. programu.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-25/2013, "Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Orgalutran (ganireliks) we wskazaniu: zapobieganie przedwczesnemu wzrostowi stężenia hormonu luteinizującego u kobiet poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu", styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Ferring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring GmbH.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 12/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa)
EAN 5909997099482 we wskazaniu kontrolowana stymulacja
jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia
rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział
w programie technika wspomaganego rozrodu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH, w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu.

Uzasadnienie

Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482;
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099499

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19791-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482.



Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia, niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy. Inne źródła szacują, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia.

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20–30% par współistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie (Radwan 2011). Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne.

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadku ich niepowodzenia także technik rozrodu wspomaganego medycznie.

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobietę ciąży zakończonej żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych. Zgodnie z wytycznymi NICE z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

1. Farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajczkowanie);
2. Metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
3. Techniki rozrodu wspomaganego (ang. assisted reproduction techniques, ART).

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzewania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy. ART obejmują:

- proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak: inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI)
- zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak: zapłodnienie in vitro (IVF); docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI); mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale

reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków: agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej i obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki oraz gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych. Są one łączone w 3 najczęściej stosowane schematy: protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a), protokół krótki z GnRH-a, protokół krótki z antagonistą GnRH.

W 2010 roku w Europie średni odsetek uzyskanych ciąż przypadających na transfer zarodka oszacowano na 35,5% po zastosowaniu IVF, 32,1% po ICSI, 23,8% po transferze zamrożonego zarodka oraz 45,8% po donacji komórek jajowych. Wskaźniki są wyższe wśród młodszych pacjentów (<35 r.ż.).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Koryfolitropina alfa to długotrwały stymulant pęcherzyka jajnikowego o takim samym profilu farmakodynamicznym jak rFSH, ale o wyraźnie dłuższym czasie trwania aktywności FSH. Dzięki zdolności do inicjowania i podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień pojedyncze wstrzyknięcie podskórne zalecanej dawki preparatu Elonva może zastąpić pierwsze siedem wstrzyknięć jakiegokolwiek preparatu rFSH podawanego codziennie w cyklu leczenia COH. Długi czas trwania aktywności FSH osiągnięto poprzez dodatnie peptydu karboksykońcowego podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) do łańcucha β ludzkiego FSH.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa w porównaniu z rFSH w kontrolowanej stymulacji jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) stosowania koryfolitropiny alfa zalicza się ból głowy, nudności, zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), ból i dolegliwości w obrębie miednicy, dolegliwości ze strony piersi oraz zmęczenie. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się zawroty głowy, ból brzucha, wymioty, biegunkę, zaparcia, wzdęcie brzucha oraz skręt jajnika.

Ponadto opisywano ciążę pozamaciczną, poronienia oraz ciążę mnogie. Powyższe działania niepożądane są związane z programem ART lub ciążą będącą następstwem programu ART.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przekazał propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji ponieważ w chwili przekazywania AWA nie były dostępne żadne refundowane komparatory dla wnioskowanej technologii w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W procesie wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono tylko jedną opinię odnoszącą się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego (Prescrire 2011). Prescrire twierdzi, że koryfolitropina alfa w skojarzeniu z antagonistą GnRH nie wykazuje lepszej skuteczności działania na tle innych gonadotropin, podczas gdy jej stosowanie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia OHSS. W związku z tym zaleca się stosowanie innych, standardowo stosowanych preparatów gonadotropin.

Odnośnie rekomendacji refundacyjnych, w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano cztery dokumenty, zajmujące stanowisko w sprawie refundacji koryfolitropiny alfa ze środków publicznych (dwa australijskie, jeden francuski i jeden szkocki). Rekomendacje francuska oraz australijskie sugerują włączenie ocenianej substancji na listę leków refundowanych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (PBAC dostarcza opinie dotyczące stosowania leku w dwóch dawkach: pierwsza, odnośnie dawki 100 µg została opublikowana w 2011 r., a druga, dla dawki 150 µg w 2013 r., z czego druga opinia dotyczyła stosowania leku w szerszej populacji). Pozytywne decyzje (HAS 2010 oraz PBAC 2011) uzasadnione są podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania koryfolitropiny alfa do folitropiny beta, z ograniczeniem do populacji pacjentek o małym ryzyku

wystąpienia OHSS. Brak zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu hiperstymulacji jest jednocześnie warunkiem koniecznym do spełnienia w celu uzyskania możliwości stosowania wnioskowanego leku.

SMC wydało natomiast w 2010 r. negatywną rekomendację dotyczącą refundacji koryfolitropiny alfa, wynikającą z błędów formalnych leżących po stronie podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii. W związku z tym opinii SMC nie należy traktować jako wiążącej z klinicznego punktu widzenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, Rada sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ww. programu.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-24/2013, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, 03.01.2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Ferring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring GmbH.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 13/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Elonva (koryfolitropina alfa)
EAN 5909997099499 we wskazaniu kontrolowana stymulacja
jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia
rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział
w programie technika wspomaganego rozrodu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH, w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technik wspomaganego rozrodu.

Uzasadnienie

Rekomendacje kliniczne (PTG, PTMR, NICE) zalecają stosowanie gonadotropin w procesie stymulacji jajników podczas przygotowania do technik wspomaganego rozrodu, bez wskazania na konkretną gonadotropinę.

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Elonva, koryfolitropina, 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099482;
- Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099499

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, wpłynął do AOTM dnia 17 października 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-19791-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Elonva, koryfolitropina, 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909997099499.



Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 12/2014.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 12/2014.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-24/2013, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Elonva (koryfolitropina alfa) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programie technika wspomaganego rozrodu, 03.01.2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o..



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 14/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339754
we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem
uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach
wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół
policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej
reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu,

wskazanych w stymulacji jajczkowania u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnych efektów na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji jajczkowania poprzedzającej techniki rozrodu wspomaganego.

Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji, i proponuje

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.

Odnaleziono siedem wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do hiperstymulacji jajników (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu. PTG oraz PTMR w inseminacji domacicznej zalecają stosowanie gonadotropin rekombinowanych i ludzkich menopauzalnych, natomiast w zapłodnieniu pozaustrojowym zwracają uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia.



Większość wytycznych klinicznych podkreśla, że metoda leczenia braku owulacji i związanej z tym niepłodności powinna być dobrana ze względu na przyczynę występujących zaburzeń, a także cechy osobnicze pacjentek, takie jak: wiek czy BMI. Rekomendacje dotyczące farmakologicznego leczenia braku owulacji, w tym z PCOS, po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu (CC) zalecają włączenie metforminy, która wzmacnia działanie CC lub zmianę schematu leczenia na preparaty gonadotropin. Większość z nich nie precyzuje jednak jakiego rodzaju substancje z tej grupy powinny być stosowane, z wyjątkiem PTG i PTMR, które wyszczególniają gonadotropiny rekombinowane i wysokooczyszczone moczopochodne preparaty menopauzalne w PCOS oraz gonadotropiny ludzkie menopauzalne lub kombinacje rekombinowanych gonadotropin z LH w hypogonadyzmie hypogonadotropowym.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania folitropiny beta z folitropiną alfa. Jednakże również żaden z opublikowanych przeglądów systematycznych, dotyczący rozpatrywanego wniosku, nie zawiera wyników porównania folitropiny beta z technologiami alternatywnymi – każdy przegląd kumuluje dane dla folitropiny alfa i folitropiny beta, przedstawiając je jako jedno ramię rekombinowanych preparatów hormonu folikulotropowego (rFSH) w porównaniu z komparatorami.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu Puregon (folitropina beta) we wskazaniach:

- kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu
- brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako **dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym, za odpłatnością ryczałtową, w ramach nowej grupy limitowej** następujących dawek i opakowań:

- Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754
- Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754.

Problem zdrowotny

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna

definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem. Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12. Inne źródła podają, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia.

Brak owulacji jest definiowany jako stan, w którym pęknięcie pęcherzyka jajnikowego z jednoczesnym uwolnieniem komórki jajowej nie występuje (anowulacja, *amenorrhea*) lub występuje nieregularnie (oligoowulacja, określona jako mniej niż 8 miesiączek/rok lub cykle dłuższe niż 35 dni)) i jest określany jako jajnikowy czynnik niepłodności. Mimo tego, że zaburzenia owulacji mogą być powodowane przez szereg czynników, większość przypadków powodowana jest przez nierównowagę poziomu żeńskich hormonów płciowych. W dużej liczbie przypadków przyczyną może być zespół policystycznych jajników (PCOS). Istnieje cały zakres różnorodnych klinicznie stanów między brakiem owulacji a normalną owulacją.

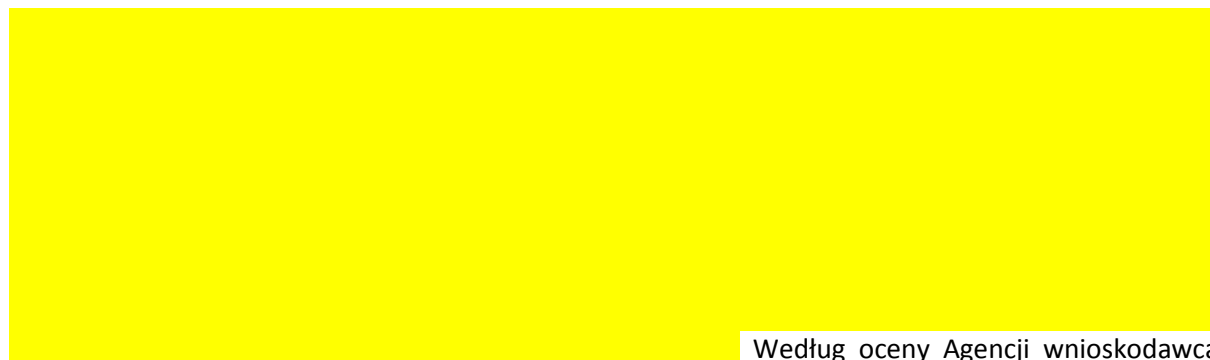
Zaburzenia owulacji (w tym an owulacja oraz oligoowulacja) występują u 15-20% wszystkich niepłodnych par i stanowią do 40% przyczyn niepłodności kobiet. Szacuje się, że u ok. 40% nastoletnich kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego diagnozowany jest PCOS.

30% wszystkich przypadków niepłodności rozpoznawanych jest u kobiet z niewydolnością układu podwzgórzowo-przysadkowego oraz dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową. W praktyce klinicznej grupa 2. występuje znacznie częściej i sprawia większe trudności w osiągnięciu pozytywnych efektów terapeutycznych. U przeważającej części tych pacjentek diagnozuje się PCOS (60-85%). Większość z nich charakteryzuje się miesiączką o zmniejszonej częstotliwości występowania – oligoowulacja (90%), a u 30% spośród tej grupy miesiączka nie występuje (anowulacja).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Puregon (grupa farmakoterapeutyczna: gonadotropiny, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03G A06) zawiera substancję czynną folitropinę beta, rekombinowany hormon FSH, którego pierwszorzędowa sekwencja aminokwasowa jest identyczna z naturalnym ludzkim hormonem FSH. Jest on niezbędny do prawidłowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, a także do wytwarzania steroidów płciowych. Od stężenia FSH zależy liczba dojrzewających pęcherzyków i czas ich dojrzewania.

Alternatywne technologie medyczne



Według oceny Agencji wnioskodawca powinien wykonać również porównanie z rekombinowaną folitropiną alfa.

Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

oraz hospitalizacji z powodu zespołu nadmiernej stymulacji jajników (wyniki pojedynczego badania).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

W analizie odstępiono od szacowania populacji pacjentek z brakiem owulacji, stosujących gonadotropiny, po niepowodzeniu leczenia cytrynianem kłomifenu.

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że wyniki BIA nie obejmują kosztów dotyczących nierefundowanych komparatorów, wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie koszty technologii wnioskowanej.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Żadna z odnalezionych rekomendacji, zarówno klinicznych jak również refundacyjnych, nie odnosiła się bezpośrednio do zastosowania folitropiny beta w kontrolowanej hiperstymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu, ani też w braku owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W związku z powyższym, Rada sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ww. programu.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-26/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu; brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Warszawa styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Sp.z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Sp.z.o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 15/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Puregon (folitropina beta) EAN 5909990339761
we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem
uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach
wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół
policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej
reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu oraz brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu,

wskazanych w stymulacji jajczkowania u kobiet z brakiem owulacji, u których nie było pozytywnych efektów na leczenie cytrynianem klomifenu oraz w stymulacji jajczkowania poprzedzającej techniki rozrodu wspomaganego.

Rada zwraca uwagę na duże obciążenia budżetu NFZ i trudną do oszacowania populację, w związku z finansowaniem leku w przypadku braku owulacji,

Uzasadnienie

Dowodu naukowe i praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej substancji czynnej w omawianych wskazaniach.

Odnaleziono siedem wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do hiperstymulacji jajników (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu. PTG oraz PTMR w inseminacji domacicznej zalecają stosowanie gonadotropin rekombinowanych i ludzkich menopauzalnych, natomiast w zapłodnieniu pozaustrojowym zwracają uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia.



Większość wytycznych klinicznych podkreśla, że metoda leczenia braku owulacji i związanej z tym niepłodności powinna być dobrana ze względu na przyczynę występujących zaburzeń, a także cechy osobnicze pacjentek, takie jak: wiek czy BMI. Rekomendacje dotyczące farmakologicznego leczenia braku owulacji, w tym z PCOS, po niepowodzeniu terapii cytrynianem klomifenu (CC) zalecają włączenie metforminy, która wzmacnia działanie CC lub zmianę schematu leczenia na preparaty gonadotropin. Większość z nich nie precyzuje jednak jakiego rodzaju substancje z tej grupy powinny być stosowane, z wyjątkiem PTG i PTMR, które wyszczególniają gonadotropiny rekombinowane i wysokooczyszczone moczopochodne preparaty menopauzalne w PCOS oraz gonadotropiny ludzkie menopauzalne lub kombinacje rekombinowanych gonadotropin z LH w hypogonadyzmie hypogonadotropowym.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania folitropiny beta z folitropiną alfa. Jednakże również żaden z opublikowanych przeglądów systematycznych, dotyczący rozpatrywanego wniosku, nie zawiera wyników porównania folitropiny beta z technologiami alternatywnymi – każdy przegląd kumuluje dane dla folitropiny alfa i folitropiny beta, przedstawiając je jako jedno ramię rekombinowanych preparatów hormonu folikulotropowego (rFSH) w porównaniu z komparatorami.

Wykonana analiza minimalizacji kosztów w oparciu o założenie braku różnic w wynikach zdrowotnych (w tym prawdopodobieństwo urodzenia żywego dziecka oraz podobne bezpieczeństwo stosowania) pomiędzy technologią wnioskowaną a opcjonalnymi wskazuje, że w większości przypadków cena zbytu netto preparatu Puregon, tak aby koszt jego stosowania był taki sam jak porównywanych interwencji, musiałaby być większa o wnioskowanej cenie.




Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu Puregon (folitropina beta) we wskazaniach:

- kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu
- brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu.

Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako

 następujących dawek i opakowań:

- Puregon (folitropina beta) 300 j.m./0,36 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339754
- Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Puregon (folitropina beta) 600 j.m./0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990339761.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 14/2014.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 14/2014.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-26/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Puregon (folitropina beta) we wskazaniach: kontrolowana hiperstymulacja jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu; brak owulacji (w tym zespół policystycznych jajników) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu, Warszawa styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Sp.z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Sp.z.o.o.



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Rada Przejrzystości

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 16/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Viread (tenofovir) EAN 5909990009589 w ramach programu
lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Viread (tenofovir) EAN 5909990009589 w ramach programu lekowego:

„leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”

w zakresie dotyczącym rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydomy/nukleozydomy w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Jednocześnie Rada uważa, że program lekowy wymaga istotnej modyfikacji, którą należy przeprowadzić pod nadzorem konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych i wskazanych przez niego ekspertów. Lek pozostaje we wspólnej grupie limitowej: analogi nukleozydowe/nukleotydomy inne niż lamiwudyna.

Uzasadnienie

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność tenofoviru w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Analizy ekonomiczne potwierdzają kosztową efektywność leczenia. Tenofovir stanowi jedną z interwencji rekomendowanych w światowych oraz polskich wytycznych we wskazaniu: terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B stosowana u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe w pierwszej linii leczenia. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że w świetle dostępnych danych rozróżnienie linii leczenia dla pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+) nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu tenofovir w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci poniżej 12 roku życia nie zostało dostatecznie udokumentowane i stanowi wskazanie off-label.

Zastrzeżenia budzą inne istotne elementy przedłożonego programu lekowego, nie wpływające jednak w sposób bezpośredni na decyzję o finansowaniu tenofoviru.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji z dnia 28 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19768-4/KB/13 (data wpływu do AOTM 28 października 2013 r.) dotyczy przygotowania przez AOTM analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Viread (tenofovir disoproxil fumarate), tabletki powlekane 245 mg, kod EAN 5909990009589 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Zgodnie z załączonym zatwierdzonym projektem programu lekowego, będącym modyfikacją funkcjonującego programu, wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydomy/nukleozydomy w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-).

Preparat Viread był już oceniany przez AOTM w czerwcu 2011 r. i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa względem finansowania w ramach programu zdrowotnego: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Zarówno w stanowisku Rady Konsultacyjnej, jak i rekomendacji Prezesa powołano się na wysoki potencjał terapeutyczny tenofoviru oraz nieindukowanie lekooporności w szczepach wirusa WZW B. Tenofovir został na tej podstawie objęty refundacją w populacji pacjentów z WZWB HBeAg(+) w I lub kolejnych liniach leczenia AN oraz pacjentów z WZWB HBeAg(-) w II/III linii leczenia AN, po niepowodzeniu leczenia lamiwudyną.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B to przewlekła (>6 mies.) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HBV. Liczba przewlekłe zakażonych HBV w Polsce wynosi ok. 700 tys. osób, z przewagą płci męskiej. Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny – Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego w 2012 r. liczba zdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW B wyniosła 1500 osób, natomiast w 2013 r. – 1056 osoby (stan na wrzesień).



Rozwój przewlekłego zapalenia wątroby jest związany ze zbyt słabą odpowiedzią immunologiczną na antygeny WZW B, przede wszystkim na HBcAg i HBeAg. W zakażeniach przewlekłych HBV DNA występuje w formie zintegrowanej z genomem hepatocytów i innych komórek. Do czynników sprzyjających przejściu ostrego WZW typu B w zapalenie przewlekłe zalicza się: zakażenie okołoporodowe lub we wczesnym dzieciństwie, beżółtaczkowy przebieg ostrego okresu choroby, łagodny przebieg ostrego okresu choroby, mała aktywność ALT w ostrym okresie choroby, płeć męska, podeszły wiek, immunosupresje, stosowanie glikokortykosteroidów w okresie objawów zwiastunowych i rozwiniętej choroby.

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

Celem leczenia przewlekłego WZW B jest trwały zanik HBV, a następnie eliminacja HBsAg w celu zapobieżenia rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

W pierwszej kolejności leczenie farmakologiczne opiera się na terapii interferonem alfa (s.c., nie indukują oporności HBV): IFN- α 2a, IFN- α 2b lub pegylowanym (PegIFN- α 2a). W przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności stosuje się nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (analogi nukleozydów/nukleotydów – AN; p.o.): adefowir (ADV), entekawir (ETV), lamiwudyna (LAM), telbivudyna i tenofowir (TDF).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest prekursorem tenofowiru dizoproksylu, który po wchłonięciu jest przekształcany do tenofowiru. Następnie fosforylację tenofowiru do difosforanu tenofowiru przeprowadzają ulegające konstytutywnej ekspresji enzymy komórkowe. Difosforan tenofowiru poprzez konkurencję o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydowym hamuje aktywność polimerazy HBV.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla TDF w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy AN: lamiwudynę, adefowir i entekawir. Proponowane komparatory w postaci adefowiru oraz entekawiru nie są wg programu lekowego (PL) (ani obowiązującego, ani uzgodnionego) konkurencyjnymi opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z przewlekłym WZW B HBeAg(-) w pierwszej linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonem. Są to jednak opcje rekomendowane (zwłaszcza entekawir) w rozpatrywanym wskazaniu (patrz przegląd interwencji rekomendowanych w rozpatrywanym wskazaniu).

Natomiast pomimo braku rejestracji we wskazaniu refundowanym, ze względu na obecny kształt PL leczenia przewlekłego WZW B, lamiwudyna jest komparatorem pierwszego rzędu dla TDF, jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla wnioskowanej grupy chorych. Entekawir oraz adefowir (w mniejszym stopniu, ze względu na brak rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu) należy traktować jako potencjalne komparatory.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa TDF w porównaniu z innymi AN u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz statusem HBeAg(-).

W ramach AKL przeprowadzono porównania pośrednie przez aktywne komparatory oraz placebo. Należy mieć na uwadze, iż taki typ analizy cechuje się niższą wiarygodnością oraz licznymi ograniczeniami wynikającymi min. z odmiennej metodyki badań RCT włączonych do porównania. Z tego też względu możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC (ang. Mixed Treatment Comparison – porównanie różnych metod leczenia) jedynie dla jednego punktu końcowego, tj. zaniku HBV DNA poniżej progu detekcji.

Niezależnie od przyjętego progu detekcji wirusowego DNA, wyniki porównania pośredniego wskazują, że istotna statystycznie szansa uzyskania zaniku HBV DNA po 48-52 tygodniach wyższa w grupie leczonej TDF w porównaniu do ADV. Natomiast w przypadku ETV oraz LAM nie uzyskano różnic is. między TDF a technologiami opcjonalnymi. Natomiast wyniki porównania pośredniego metodą jakościową potwierdzają wysoką efektywność kliniczną TDF, którego zastosowanie pozwalało na osiągnięcie niewykrywalnego poziomu HBV DNA odpowiednio w populacji ogólnej oraz HBeAg(-) z 86% i 93% prawdopodobieństwem po 48 tygodniach leczenia. Otrzymane odsetki były najwyższe w porównaniu do innych AN tj. ETV (76,7% i 90%), ADV (36%, 57%), LAM (53%, 72%).

Korzyści ze stosowania TDV w porównaniu do pozostałych opcji terapeutycznych są szczególnie widoczne w dłuższym horyzoncie czasowym. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują na wysoką barierę lekooporności TDF, a w szczególności w porównaniu z LAM. Dotychczas nie opisano przypadków wystąpienia lekooporności w trakcie terapii TDF. Podczas gdy stosowanie LAM po roku leczenia wynosiło niespełna 15% przekraczając wartość 70% po 5 latach.

Badania obserwacyjne dotyczące skuteczności TDF w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności wnioskowanej technologii lekowej w terapii pacjentów z przewlekłym WZW B. Odnaleziono 4 prace kliniczne

opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TDF względem ETV (Dogan 2011, Guzelbulut 2012) oraz porównujące TDF, ETV i LAM (Altinbas 2012, Koklu 2013).

Analiza wyników dotyczących odpowiedzi biochemicznej (normalizacji poziomu ALT) wykazała wyższą efektywność TDF w porównaniu z LAM po 12 miesiącach, natomiast dla krótszych okresów leczenia skuteczność obu interwencji była porównywalna. Podobnie dla punktu końcowego serokonwersja HBsAg nie wykazano różnic między TDF a LAM. Natomiast w zakresie odpowiedzi wirusologicznej (spadek HBV DNA poniżej progu detekcji) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność ocenianej interwencji pod względem zaniku HBV DNA po 12 miesiącach terapii. Dla porównania TDF z ETV nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w normalizacji poziomu ALT ani serokonwersji w układzie HBsAg. W badaniach Altinbas 2012 i Koklu 2013 raportowano pojedyncze przypadki serokonwersji HBsAg, które wystąpiły u pacjentów leczonych ETV oraz TDF. Analiza ilościowa wykazała porównywalną efektywność kliniczną obu interwencji w odniesieniu do zaniku HBV DNA w analizowanych punktach czasowych. TDF nie był też bardziej skuteczny niż ETV pod względem redukcji HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ kopii/ml.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa zarówno w porównaniu bezpośrednim TDF z ADV (RCT), jak i ETV LAM (badania obserwacyjne) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie działań niepożądanych ocenianych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych, w porównaniu jedynie ryzyko wystąpienia nudności było znamienne większe w grupie TDF vs ADV (RR=3,36 [1,45; 7,81] na podstawie RCT). Natomiast ryzyko zmiany terapii z powodu działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie LAM w porównaniu do TDF. W grupie przyjmującej LAM u 28% wymagało zmiany, u 21 chorych zastosowano TDF, natomiast u pozostałych trzech ETV.

Zgodnie z treścią ChPL do występujących bardzo często AEs związanych z terapią tenofoviem należy: hipofosfatemia w następstwie zaburzeń czynności kanalików nerkowych bliższych, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, astenia, wysypka; często: zwiększona aktywność aminotransferaz, wzdęcia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował umowy podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania tenofoviru (Viread) w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) i ujemnym oznaczeniem HBeAg.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy płatnika publicznego, będącej równocześnie wspólną perspektywą płatnika i pacjentów, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Za jednostkę użyteczności przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Porównano opłacalność stosowania tenofoviru w I linii leczenia względem refundowanych komparatorów, tj. entekawiru, lamiwudyny oraz adefowiru. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztami leków, kosztami monitorowania leczenia oraz kosztami leczenia powikłań WZW B.

Wyniki CUA wykazały, że stosowanie tenofoviru pozwala na [redacted], mierzonych zarówno w QALY jak i w LYG, [redacted] w porównaniu do komparatorów. W związku z czym w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru terapia tenofoviem okazała się być [redacted].

Dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z uwzględnieniem marży na poziomie 5%, obowiązującej od 1 stycznia 2014 roku, oraz przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Viread w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru oszacowana przez wnioskodawcę wynosi odpowiednio [redacted].

Z uwagi na fakt, że analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w związku z czym zachodzi art. 13 ustawy o refundacji, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru przy marży hurtowej przyjętej na poziomie 5% wynosi odpowiednio [redacted].

[redacted]

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono również analizę probabilistyczną, której wyniki wykazały, że prawdopodobieństwo iż terapia TDF będzie [redacted]

Z uwagi na zidentyfikowane nieprawidłowości w wartości ceny zbytu netto wprowadzonej do modelu wnioskodawcy, [redacted], oraz zmiany urzędowej ceny zbytu lamiwudyny na obowiązującym od 1 stycznia 2014 wykazie leków refundowanych (210,60 PLN w miejsce 225,70 PLN), podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń korygujących. Ponadto, uwzględniono obowiązującą od 1 stycznia 2014 roku marżę hurtową w wysokości 5%.

Przeprowadzone obliczenia własne nie zmieniają wnioskowania odnośnie opłacalności TDF, w dalszym ciągu pozostaje ona [redacted]. Oszacowana cena progowa zbytu netto dla produktu leczniczego Viread dla ICUR w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [redacted]. Z uwagi na fakt, że w ramach AWA również nie zidentyfikowano RCT dowodzących wyższości Vireadu nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzi art. 13 ustawy o refundacji. Dlatego też, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [redacted].

Na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych można wnioskować, że TDF jest [redacted] w porównaniu do innych AN niezależnie od statusu HBeAg i technologii [redacted] w porównaniu do LAM.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego tenofoviru w I linii leczenia analogami nukleozydów/nukleotydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg.

W analizie założono, iż, zgodnie ze stanem aktualnym, wszystkie leki, w tym tenofovir, będą finansowane ze środków publicznych w ramach istniejących, osobnych grup limitowych, a pacjent będzie je otrzymywał bezpłatnie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej płatnika publicznego i pacjenta, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne, obejmujące koszty leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych, oszacowanych w analizie ekonomicznej. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe analogów nukleozydów/nukleotydów oraz, alternatywnie, na podstawie danych PZH o zapadalności na WZWB w Polsce i liczby pacjentów oczekujących na włączenie do programu lekowego, będących w posiadaniu NFZ.

Rozważano 2 opcje analizy BIA, w zależności od założeń dotyczących terapii zastępowanej przez tenofovir: lamiwudyny lub entekawiru. W przypadku całkowitego zastąpienia lamiwudyny przez tenofovir w I linii leczenia AN pacjentów z WZWB HBeAg (-), wydatki płatnika za świadczenia na leczenie tej populacji [redacted]. Zakładając, że tenofovir zastąpi w I linii entekawir, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF ze środków publicznych [redacted].

[redacted]. Wydatki na TDF w I linii leczenia AN, w obydwu opcjach, [redacted].

W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (zmiana wyników o ok. 20%) oraz udziałów leków w rynku w scenariuszu nowym (ok. 50% spadek wydatków inkrementalnych w przypadku przejścia przez TDF tylko połowy rynku ETV).

W związku ze stwierdzonymi rozbieżnościami w cenach TDF i LAM uwzględnionych w analizie wnioskodawcy, z aktualnym stanem faktycznym i wnioskiem refundacyjnym, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. W wyniku wprowadzonej korekty cen lamiwudyny i tenofoviru, w opcji I analizy BIA uzyskano nieco [redacted], w opcji II zaś nieco [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wszyscy eksperci, od których otrzymano opinie, wnieśli uwagi do zapisów przedłożonego PL. Przedstawiono liczne zastrzeżenia do formalnych zapisów PL. Do najważniejszych z nich należą: brak dostosowania treści PL do aktualnych standardów leczenia przewlekłego WZW B oraz wytycznych praktyki klinicznej. Eksperci zwracają uwagę, iż nie istnieją merytoryczne podstawy podziału pacjentów na populacje HBeAg(+) i HBeAg(-) oraz stosowanie odmiennych schematów leczenia dla tych chorych. Wskazują także na potrzebę ograniczenia stosowania lamuwidyny ze względu na zmiany w zapisie ChPL tego produktu leczniczego oraz wysokie ryzyko wystąpienia lekooporności.

Dwóch ekspertów zwróciło także uwagę na konieczność wydłużenia terapii AN powyżej 48 tygodnia, co jest konieczne ze względu na możliwą wydłużoną w czasie supresję wirerii, a także eliminację ryzyka niepotrzebnej zmiany leku, która nie gwarantuje sukcesu terapeutycznego.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[redacted]

[redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych wydanych przez 9 instytucji, dotyczących stosowania TDF w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZW B), jako terapii pierwszoliniowej rozumianej jako stosowanie TDF u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów (AN) lub TDF stosowanego u pacjentów nieleczonych żadnym lekiem przeciwwirusowym - I linia leczenia.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne odnosiły się pozytywnie do stosowania ocenianej technologii. W rekomendacjach tych podkreślano, że TDF jest jedną z najskuteczniejszych substancji czynnych stosowanych w leczeniu WZW B, o niskiej szansie indukcji lekooporności. Wskazywano ponadto na wysokie ryzyko wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną. Zwracano również uwagę na wyższość TDF nad innymi AN: entekawirem, adefowirem oraz lamiwudyną.

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

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

Odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 9 instytucji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne, w tym 5 z ograniczeniami w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub niepoddanych wcześniej leczeniu nukleozydowymi inhibitorami. Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby to: HAS 2009; NHS Scotland 2008; AWMSG 2009; Manchester UK New Therapies Sub-Group 2011. Kolejne, nowsze rekomendacje tych instytucji uwzględniają pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Ww. rekomendacja AWMSG 2013 odnosi się do pacjentów nieletnich od 12 do 18 r.ż. z wyrównaną czynnością wątroby.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-07/2013, " Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)", styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o



Opinia Rady Przejrzystości

nr 24/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: fenoksymetylopenicylina 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: fenoksymetylopenicylina w zakresie leczenia profilaktycznego u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego oraz w zakresie leczenia profilaktycznego u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.

Uzasadnienie

Dostępne badania naukowe wskazują, że fenoksymetylopenicylina może być użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z zaburzeniami odporności i chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego oraz u osób po przeszczepie szpiku. Profil bezpieczeństwa leku jest dobrze poznany. Za dalszym finansowaniem leku przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe.

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 **fenoksymetylopenicylina** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.



Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną fenoksymetylopenicylina, 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
898	fenoksymetylopenicylina	Ospen 1000, tabl. powł., 1000000 U, 12 tabl., 5909990070916	88.3, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
899		Ospen 1500, tabl. powł., 1500000 j.m., 12 tabl., 5909990071012		
900		Ospen 750, zawiesina doustna, 750000 j.m./5ml, 60 ml (but.), 5909990363216	88.4, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - płynne postacie farmaceutyczne	

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 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego to między innymi białaczki, chłoniaki i szpiczak mnogi. Zaburzenia odporności to stan osłabionej lub całkowicie zniesionej zdolności układu odpornościowego człowieka do zwalczania chorób zakaźnych. Przeszczep szpiku kostnego to zabieg zastąpienia uszkodzonego lub zniszczonego szpiku, zdrowymi komórkami macierzystymi szpiku kostnego.

Główna przyczyna wtórnych niedoborów odporności ma zazwyczaj charakter mieszany. Może dotyczyć zarówno odpowiedzi swoistej oraz nieswoistej. Zaliczamy do nich między innymi zakażenia, nowotwory, leczenie immunosupresyjne, brak śledziony lub upośledzenie jej funkcji.

Niedobór odporności objawia się poprzez przewlekłe i nawracające zakażenia, rzadziej przez autoimmunizację. Cechą charakterystyczną takich zakażeń jest ich długotrwały i ciężki przebieg oraz fakt, że drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie mogą być czynnikami etiologicznymi.

Postępowanie terapeutyczne polega na: unikaniu sytuacji sprzyjających zakażeniu, wyeliminowaniu przyczyny wtórnego niedoboru odporności, leczeniu substytucyjnym preparatami immunoglobulin, antybiotykoterapii profilaktycznej (amoksycylina, kotrimoksazol, azytromycyna, klarytromycyna lub amoksycylina z klawulaninem), stosowaniu czynników wzrostu (G-CSF lub GM-CSF) oraz podawaniu interferonów alfa i gamma.

Leczenie profilaktyczne zakażeń bakteryjnych u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego ma na celu zmniejszyć ryzyko zgonu. Antybiotyki stosowane w leczeniu profilaktycznym to chinoliny, trimetoprym-sulfametoksazol, inne antybiotyki układowe i niewchłanialne antybiotyki. Najnowsze badania pokazują, że chinolony powodują mniej działań niepożądanych i dają lepsze wyniki niż inne klasy antybiotyków.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fenoksymetylopenicylina jest penicyliną do stosowania doustnego, o silnym działaniu przeciwbakteryjnym. Działa bakteriobójczo na wrażliwe, rozmnażające się drobnoustroje poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. Zakres działania fenoksymetylopenicyliny pokrywa się z zakresem działania benzylopenicyliny, obejmuje: grupy A, C, G, H, L i M paciorkowców, *Streptococcus pneumoniae*, gronkowce nie wytwarzające penicylinazy i *Neisseriae spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces spp.*, *Streptobacillus spp.*, *Pasteurella multocida*, *Spirillum minus*, krętki i inne drobnoustroje spiralne (*Leptospira*, *Treponema*, *Borrelia* i inne), a także wiele gatunków wrażliwych bakterii beztlenowych

(np. Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., rodzaj Clostridium, rodzaj Fusobacterium i inne). Pośród szczepów enterokoków (grupa D paciorkowców) tylko niektóre są wrażliwe.

Alternatywne technologie medyczne

Do refundowanych technologii alternatywnych zaliczyć można następujące substancje czynne: ciprofloxacynum; sulfamethoxazolium + trimethoprimum.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji: Medline, Embase i Cochrane Library. Do przeglądu kwalifikowano badania pierwotne oraz opracowania wtórne opublikowane wyłącznie w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje: dwa prospektywne badania z randomizacją (Zinner 1994, Gaston 1986), jedno prospektywne badanie eksperymentalne z historyczną grupą kontrolną (Castagnola 1995) oraz jedno badanie retrospektywne (Delarive 2000).

W badaniu Zinner 1994 porównywano stosowanie doustnej penicyliny V + doustna pefloksacylna z placebo + pefloksacylna w profilaktycznym leczeniu zakażeń u pacjentów z białaczką, chłoniakami i guzami litymi (po przeszczepie szpiku kostnego lub bez przeszczepu). Gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło u 190 (71%) pacjentów leczonych profilaktycznie penicyliną V + pefloksacylną, w grupie pacjentów przyjmujących placebo + pefloksacylnę gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło u 213 (80%) pacjentów (RD = -9%, (95%CI: -16%; -1%)). Bakteriemia wystąpiła u 38 (14%) pacjentów leczonych penicyliną V i 58 (22%) przyjmujących placebo (RD = -8% (95%CI: 14%; -1%)), różnica w bakteriemii wystąpiła głównie za sprawą mniejszej ilości zakażeń streptokokami.

Badanie Gaston 1986 porównywało stosowanie profilaktyki doustną penicyliną V vs placebo u dzieci z anemią sierpowatą. Badanie zakończono przedwcześnie (po 8 miesiącach), w tym czasie u 2 (na 105) pacjentów z grupy penicyliny V i u 13 (na 110) pacjentów z grupy placebo odnotowano zakażenie pneumokokami. Ryzyko względne wyniosło 0,16 (95%CI: 0,04; 0,70).

Castagnola 1995 było badaniem mającym na celu porównanie profilaktyki doustną penicyliną V z brakiem leczenia profilaktycznego u dzieci poddanych przeszczepowi szpiku kostnego z powodu guzów lub chorób rozrostowych krwi. U pacjentów leczonych profilaktycznie penicyliną V gorączka wystąpiła u 102/105 (97%) pacjentów, natomiast w historycznej grupie kontrolnej gorączka wystąpiła u 75/79 (95%) pacjentów. U 17/105 (16%) pacjentów u których stosowano penicylinę V zdiagnozowano bakterię (paciorkowiec u 7/17 (41%) pacjentów). W historycznej grupie kontrolnej bakterię stwierdzono u 15 (20%) z nich, w tym u 13/15 (87%) pacjentów był to paciorkowiec.

Badanie Delarive 2000 dotyczyło porównania profilaktycznego leczenia cyprofloksacylną wraz z penicyliną V w porównaniu z brakiem profilaktycznego leczenia u dorosłych pacjentów z przedłużoną neutropenią leczonych z powodu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego. Gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło w 34 przypadkach (83% wszystkich obserwacji) u pacjentów u których zastosowano profilaktykę, natomiast u pacjentów nie leczonych profilaktycznie odnotowano 68 (96% wszystkich obserwacji) takich przypadków (p=0,05).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane dotyczące kosztów refundacji fenoksymetylopenicyliny pochodzą z komunikatów DGL udostępnianych przez NFZ i obejmują okres od stycznia 2012 r. do września 2013 r. Ze względu na dostępne dane na wykresach przedstawiono koszty i ilość opakowań dla wszystkich refundowanych w Polsce wskazań (on label + off-label) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków w zakresie refundacji aptecznej. Średnie miesięczne koszty refundacji fenoksymetylopenicyliny oscylowały w okolicach 200 000 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje odnoszące się do populacji:

- chorych z zaburzeniami odporności ze względu na brak lub uszkodzenie śledziony i dzieci z anemią sierpowatą,
- pacjenci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego,
- pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dwie rekomendacje były negatywne i odnosiły się do stosowania uzupełniającej profilaktyki antybiotykowej nakierowanej na zapobieganie zakażeniom patogenami gram dodatnimi (np. penicyliną V), jako uzupełnienie profilaktyki fluorochinolonami u chorych z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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-OT-434-32/2013, Fenoksymetylopenicylina we wskazaniach: Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego; Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 09.01.2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 25/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum oraz olanzapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum oraz olanzapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w leczeniu choroby Huntingtona.

Uzasadnienie

Choroba Huntingtona jest genetycznie uwarunkowana mutacjami w chromosomie 4. Objawy choroby pojawiają się zazwyczaj między 30 a 50 rokiem życia, nasilają się wraz z wiekiem doprowadzając do znacznego upośledzenia funkcjonowania pacjenta. W leczeniu objawowym zaburzeń towarzyszących chorobie Huntingtona tradycyjnie stosuje się między innymi leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol i olanzapinę. Obserwacje kliniczne wskazują, że leki te mogą być skuteczne w leczeniu objawów płasawicznych oraz zaburzeń psychicznych towarzyszących chorobie Huntingtona jednakże w chwili obecnej nie ma danych wysokiej jakości świadczące o skuteczności tego typu postępowania. Jednakże według informacji pochodzących z licznych badań otwartych można oczekiwać pozytywnego efektu klinicznego. Co więcej zdaniem klinicystów leki przeciwpsychotyczne stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii choroby Huntingtona (Burgunder, 2011). Także, według ostatnich rekomendacji AAN (Armstrong 2012) również zwraca się uwagę, że leki przeciwpsychotyczne z względu na wieloletnie doświadczenie kliniczne mogą być ważną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Huntingtona.

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 substancje czynne **haloperidolum** oraz **olanzapinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne haloperidolum oraz olanzapinum, 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
522	haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990722617	177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie choroby Huntingtona
764	olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990806751	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie zaburzeń ruchowych (płaszawicy) w chorobie Huntingtona
765		Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990806799		
766*		Lanzapin*, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990703302		
767*		Lanzapin*, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990703685		
768		Olanzapina Mylan, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990697526		
769		Olanzapina Mylan, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (blist.Alu/Alu), 5909990697649		
770		Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990793341		
771		Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990793365		
772		Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990793389		
773*		Olanzapine Teva*, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990638253		
774*		Olanzapine Teva*, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990638338		
775		Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990638444		
776		Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990638482		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
777		Olanzaran, tabl. , 5 mg, 28 tabl. , 5909990766895		
778		Olanzaran, tabl. , 10 mg, 28 tabl. , 5909990766901		
779		Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990767045		
780		Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990767052		
781		Olanzin, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990637126		
782		Olanzin, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990637218		
783*		Olasyn* 10 mg , tabl. , 10 mg, 28 tabl. , 5909990769094		
784*		Olasyn* 5 mg , tabl. , 5 mg, 28 tabl. , 5909990768950		
785		Olazax, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990782239		
786		Olazax, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990782246		
787		Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990782253		
788		Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990782260		
789		Olpinat, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990781782		
790		Olpinat, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990781805		
791		Olzapin, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990335343		
792		Olzapin, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990335367		
793		Olzin, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990729081		
794		Olzin, tabl. , 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990729159		
795*		Parnassan*, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990743599		
796		Ranofren, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990640287		
797*		Sanza* 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990692668		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
798*		Sanza* 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990692590		
799		Synza 10 mg, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990704866		
800		Synza 5 mg, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990704750		
801		Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. (blist.Alu-OPA), 5909990069705		
802		Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. (blist.Alu-OPA), 5909990069866		
803		Zalasta, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909991081812		
804		Zalasta, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909991081911		
805*		Zapilux*, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990647804		
806*		Zapilux*, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990647835		
807*		Zapilux*, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990648139		
808*		Zapilux*, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990648160		
809		Zolafren, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990916917		
810		Zolafren, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990917013		
811		Zolafren, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991064518		
812		Zolafren, kaps. twarde, 10 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991064716		
813		Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990775675		
814		Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990775682		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
815		Zolaxa, tabl. powł., 5 mg, 30 tabl. (5 blist.po 6 szt.), 5909991096816		
816		Zolaxa, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (5 blist.po 6 szt.), 5909991097011		
817		Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990892082		
818		Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990892129		
819		Zyprexa, tabl. powł., 5 mg, 28 tabl., 5909990743117		
820		Zyprexa, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990743315		

W aktualnym załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r nie ma 13 preparatów zawierających olanzapinę (zaznaczone „”), które znajdowały się na liście opublikowanej 22.02.2013.

Problem zdrowotny

Choroba Huntingtona jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominująco, cechującą się ruchami płasawicznymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości.

Częstość występowania wynosi 4-8/100 000.

Przyczyną choroby jest nadmierna ekspansja regionu powtórzeń CAG w obrębie genu HTT. Allele patogenne zawierają >36 powtórzeń CAG. Większa liczba powtórzeń wiąże się z wcześniejszym początkiem klinicznym. Postać o początku w wieku młodzieńczym występuje zazwyczaj u osób mających >60 powtórzeń CAG. Zmiany patologiczne obejmują głównie jądro ogoniaste, skorupę i korę mózgową. Ruchy płasawicze przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABA-ergicznego.

Głównym objawem są ruchy płasawicze. Charakterystyczne jest również otępienie z postępującymi zaburzeniami pamięci. Napięcie mięśni jest zmniejszone, z wyjątkiem tzw. postaci Westphala (początek choroby w dzieciństwie), w której stwierdza się bezruch i sztywność. Często obserwuje się zjawisko antycypacji (głównie przy dziedziczeniu od ojca), polegające na coraz wcześniejszym ujawnianiu się choroby w kolejnych pokoleniach. Zależy to od wzrastającej z pokolenia na pokolenie liczby powtórzeń CAG.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się nieprawidłowości. W TK i MR – poszerzenie układu komorowego z charakterystycznym obrazem komór bocznych w kształcie skrzydeł motyla, wynikającym z zaniku jąder ogoniastych. PET ujawnia zwolnienie metabolizmu w jądrze ogoniastym, skorupie i korze.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Haloperidolum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne butyrofenonu.

Kod ATC: N05 AD01

Lek (Haloperidol WZF 0,2%, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór) został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 16.12.2002.

Haloperydol jest silnym antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów dopaminergicznych. Wykazuje właściwości antycholinergiczne, wiąże się również z receptorami opioidowymi.

Wykazuje silne działanie przeciwpsychotyczne przy znikomym działaniu antycholinergicznym, wykazując silne powinowactwo do receptora D2. Wykazuje też silne działanie sedatywne, umiarkowane działanie antyautystyczne, bez wpływu aktywizującego i przeciwdepresyjnego. Znikome działanie antycholinergiczne z jednej strony chroni przed zaburzeniami o typie majaczenia, jednak odpowiada też za wpływ depresjotwórczy haloperidolu. Jest to jeden z najsilniejszych leków neuroleptycznych (50 razy silniejszy od chlorpromazyny), silniej od niego działają związki podstawione bromem zamiast chlorem. W schizofrenii działa silnie na objawy wytwórcze. U osób pobudzonych zmniejsza napęd psychoruchowy, niepokój. Ma także działanie przeciwwymiotne oraz hamuje skutecznie nudności i czkawkę.

Olanzapinum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny.

Kod ATC: N05 AH03

Lek (Zyprexa) został pierwszy raz dopuszczony do obrotu przez EMA 27.09.1996 roku.

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastroj, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

Alternatywne technologie medyczne

Brak komparatorów w wnioskowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania na stronach PubMed, EmBase (OVID) oraz Cochrane odnaleziono 9 publikacji włączonych do niniejszego opracowania: 1 przegląd systematyczny (Bonelli 2006), 2 badania retrospektywne opisowe (Desamericq 2011, Coban 2010) oraz 6 opisów przypadków.

Przegląd systematyczny Bonelli 2006:

Opracowanie powstało na podstawie systematycznego przeglądu baz danych: Medline 1965-2005, Cochrane Library 1969-2005. Odnaleziono 218 publikacji: 20 RCT, 55 nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, 54 badania open label oraz 89 opisów przypadków.

Haloperidolum – odnaleziono 3 nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną i 3 badania otwarte dla wykorzystania tego leku w leczeniu objawu płasawicy w przebiegu choroby. Wskazują one na skuteczność leku w obniżaniu intensywności tego objawu w przebiegu choroby. W nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (13 pacjentów) nie wykazano skuteczności leku w leczeniu zaburzeń chodu. Wykazano skuteczność leku w leczeniu drażliwości, wybuchów agresji i depresji.

Olanzapina – w 2 badaniach otwartych wykazano działanie przeciwpsychotyczne leku w niskich dawkach (5 mg/dzień). W jednym badaniu otwartym wykazano, iż olanzapina w wysokiej dawce (30 mg/dzień) leczy ruchy płasawicze, zaburzenia organów mowy, zręczność palców i chód. Dwa nieduże badania otwarte wykazały skuteczność leczenia depresji, lęków, irytacji i obsesji. Nie odnotowano działań niepożądanych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat liczebności populacji chorych na chorobę Huntingtona, u których zalecane jest stosowanie leków haloperidolum oraz olanzapinum.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację kliniczne dotyczącą leczenia choroby Huntingtona: Armstrong 2013 oraz publikację podważającą niektóre założenia w niej przyjęte Reilmann 2013. Wytyczne Armstrong 2013 zostały wydane przez Amerykańską Akademię Neurologii. Opracowane powstało na podstawie systematycznego przeglądu publikacji. Włączono 33 publikacje. W publikacji Reilmann 2013 zwrócono uwagę na niewłaściwe wartościowanie włączonych do rekomendacji publikacji i oparcie się na jednej grupie objawów, która nie zawsze jest podstawowym

problemem podczas terapii choroby Huntingtona. W rekomendacji nie odniesiono się do zastosowania haloperidolum i olanzapinum w leczeniu choroby Huntingtona.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafała 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-RK-434-19/2013, „Stosowanie haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.