



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.45.2018.MKZ

Protokół nr 43/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 19 listopada 2018 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencja)

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum – 14 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Dorota Kilańska
5. Konrad Maruszczyk
6. Michał Myśliwiec
7. Rafał Nizankowski – prowadził posiedzenie
8. Tomasz Pasierski
9. Jakub Pawlikowski
10. Dariusz Struski
11. Piotr Szymański
12. Janusz Szyndler
13. Andrzej Śliwczyński
14. Dariusz Tereszowski-Kamiński
15. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Adam Maciejczyk
2. Tomasz Romańczyk
3. Rafał Suwiński
4. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Kisqali (ribociclibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem”.



4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ezehron Duo (rosuvastatinum + ezetimibum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ferriprox (deferiprone) we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.
6. Przygotowanie opinii w sprawie oceny koncepcji zmian organizacji i funkcjonowania rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny zasadności zmiany technologii medycznej: WYBRANE PROPOZYCJE ZMIAN W ZAKRESIE REHABILITACJI LECZNICZEJ DOTYCZĄCE KWALIFIKACJI ŚWIADCZEŃ JAKO GWARANTOWANE.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia współfinansowanego przez UE w ramach EFS: „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski”.
9. Wolne wnioski.
10. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
11. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie otworzył Rafał Niżankowski o godzinie 10:07.

Na wstępie przedstawił prośbę Prezesa Agencji o wypracowanie stanowiska Rady w sprawie technologii medycznych, w zakresie ich dopuszczania do obrotu i finansowania, stosowanych w chorobach rzadkich.

Z kolei Konrad Maruszczyk zaproponował, w związku z tym, że w jego ocenie temat prezentowany przez niego (objęty 6 punktem porządku obrad) jest częścią tematu następującego po nim, aby analitycy na początku przedstawili podsumowanie informacji z obydwu raportów, przy czym w pierwszej kolejności dla zagadnienia będącego przedmiotem 7 punktu porządku obrad.

Tak zmodyfikowany porządek obrad został jednogłośnie (15 osób za) przyjęty przez Radę. Ponadto, żaden z jej członków nie zgłosił występowania u niego konfliktu interesów, w odniesieniu do omawianych na przedmiotowym posiedzeniu kwestii.

Ad 2. W związku z dużą liczbą tematów prezentowanych na posiedzeniu, prowadzący zdecydował, że poszczególne punkty w planie będą rozpoczynać się od przedstawienia propozycji stanowiska/opinii przez członka Rady. Natomiast analitycy, w razie potrzeby, mają odpowiadać na jej pytania.

Propozycję stanowiska w sprawie oceny leku Betmiga w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego przedstawiła Anna Gręziak.

W toku dyskusji Andrzej Śliwczyński, Anna Gręziak, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Piotr Szymański oraz Janusz Szyndler modyfikowali treść stanowiska Rady.

Rada wysłuchiwała opinii dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów – Elżbiety Żukowskiej, Sekretarza Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”. Odpowiadała ona również na pytania Rady.

Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec, Andrzej Śliwczyński i Piotr Szymański uzgodnili finalną treść stanowiska Rady, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (15 osób za), uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Propozycję stanowiska w zakresie leku Kisqali, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi przedstawiła Anna Cieślik.

W dyskusji głos zabrali: Anna Cieślik, Tomasz Pasierski oraz Andrzej Śliwczyński, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 13 głosami za, przy 2 głosach przeciw (15 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Propozycję stanowiska dla leku Ezechron Duo w pierwotnej hipercholesterolemii i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym przedstawił Tomasz Pasierski.

W ramach dyskusji Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski i Andrzej Śliwczyński sformułowali ostateczną treść stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (15 osób za) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Propozycję stanowiska dla produktu leczniczego Ferriprox, stosowanego w neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu przedstawił Jakub Pawlikowski.

W trakcie dyskusji Rafał Niżankowski i Jakub Pawlikowski dokonali korekt zaproponowanej treści stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (15 osób za) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 7. Rada wysłuchała wprowadzenia do tematu dotyczącego zmian w zakresie rehabilitacji leczniczej przez Artura Zaczyńskiego.

Posiedzenie opuścił Rafał Niżankowski i przekazał prowadzenie Michałowi Myśliwcowi.

Z uwagi na nieobecność na sali obrad analityków, prowadzący zdecydował, aby w tym czasie Rada rozpatrzyła program polityki zdrowotnej, objęty 8 punktem porządku obrad.

Ad 8. Propozycję opinii w sprawie programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia z zakresu profilaktyki nowotworów wątroby przedstawił Andrzej Śliwczyński.

Na posiedzenie wrócił Rafał Niżankowski i objął jego prowadzenie.

W wyniku dyskusji, Rafał Niżankowski i Andrzej Śliwczyński, ustalili końcową treść opinii, a prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (15 osób za) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Dyrektor Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej w Agencji przedstawił problematykę ogólnej koncepcji zmian w rehabilitacji.

Wątpliwości do przedstawionej koncepcji omówili: Rafał Niżankowski, Konrad Maruszczczyk, Dorota Kilańska, Andrzej Śliwczyński, Anna Gręziak, Artur Zaczyński, Dariusz Struski, Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski oraz Janusz Szyndler.

Rada wyraziła wątpliwość, czy jest właściwym organem do oceny rozwiązań organizacyjnych/systemowych.

Następnie analityk Agencji przedstawił streszczenie raportu w sprawie koncepcji zmian organizacji i funkcjonowania rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce, a propozycję opinii Rady omówił Konrad Maruszczyk.

W toku dyskusji Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski, Andrzej Śliwczyński, Rafał Niżankowski, Dorota Kilańska, Artur Zaczyński, Anna Gręziak, Konrad Maruszczyk, Michał Myśliwiec, Dariusz Struski modyfikowali zaproponowaną treść opinii.

W trakcie dyskusji posiedzenie opuściła Dorota Kilańska. Od tej chwili Rada obraduje w składzie 14 członków.

Zdaniem Rady dokumentacja dotycząca tematów objętych 6 i 7 punktem porządku obrad była niewystarczająca do przyjęcia uchwał w sprawie stanowiska oraz opinii, w związku z czym Rada wskazała sposób jej uzupełnienia o następujące kwestie:

1. Koordynację fizjoterapii podstawowej i specjalistycznej
2. Określenie kompetencji osób mogących podejmować samodzielne decyzje w zakresie fizjoterapii;
3. Uwzględnienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa metod stosowanych u pacjenta (kwalifikacja i monitorowanie efektywności);
4. Zapewnienie stosowania wyłącznie metod o udowodnionej skuteczności (opartych co najmniej na badaniach z grupą kontrolną);
5. Wprowadzenie mechanizmów poprawy stosunku wykorzystywania metod kinezyterapeutycznych do fizykoterapeutycznych.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 osób za) przyjęła uchwałę o ww. treści.

Posiedzenie opuścił Dariusz Struski. Od tej chwili Rada obraduje w składzie 13 członków.

Ad 9. Rada omówiła problematykę chorób rzadkich, m.in. kwestie dot. źródeł finansowania, poziomu dowodów, konieczności współpracy na poziomie międzynarodowym, jak również samej definicji chorób rzadkich.

Ad 10. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 17 grudnia 2018 r.

Ad 11. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 15:10.

Protokół sporządził Rafał Niżankowski
Przewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku
w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu
lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem
(ICD-10 C50)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.

[redacted] oraz finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej. Istnieje wątpliwość czy [redacted]

Produkt leczniczy Kisqali nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce.

Dowody naukowe

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklina (ang. cyclin-dependent kinase, CDK) 4 i 6.



Dwie najnowsze wytyczne (ESMO 2018 oraz NCCN 2018) wymieniają rybocyklib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.

Wnioskodawca wybrał tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan), jako technologie alternatywne do wnioskowanej.

Wybór tamoksyfenu oraz inhibitorów aromatazy, jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.

W badaniach MONALEESA-2 i PO25 wykazano wyższość dodania rybocyklibu do letrozolu w porównaniu z letrozolem, jedynie w zakresie wydłużenia okresu choroby bez progresji przyjętego za pierwszorzędowy punkt końcowy. Niestety nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym. Analiza eksploracyjna jakości życia sugeruje brak różnic między obiema porównywanymi grupami. Również nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia.

Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej letrozolem i rybocyklibem niż w grupie leczonej letrozolem.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej. Jednocześnie przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego. Ponadto w badaniu MONALEESA-2 nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy RBC + LTR i LTR odnośnie do ogólnej oceny jakości życia. W badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek przez co niemożliwe było dokonanie porównania RBC + LTR z TMX. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX, istnieje niepewność odnośnie wnioskowania z CUA.

Główne argumenty decyzji

Analiza kliniczna nie wykazała różnic znamiennych statystycznie różnic zarówno odnośnie całkowitej długości przeżycia pacjentów jak i jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Wykazano jedynie korzystny wpływ terapii skojarzonej rybocyklib+letrozol w porównaniu z letrozolem na przeżycie wolne od progresji choroby. Jednak zysk w przeżyciu wolnym od progresji nie przekładał się na wydłużenie przeżycia całkowitego ani na poprawę jakości życia. Czyli nie przekładał się to na wyniki istotne dla pacjenta.

Jednocześnie finansowanie wnioskowanej terapii wiąże się

. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX oraz niepewność związaną z modelowaniem wyników poza horyzont badania proponowane przez wnioskowanie z CUA Rada uznaje za bardzo mało wiarygodne. Powyższe wnioskowanie potwierdzają odnalezione rekomendacje refundacyjne, z których większość była negatywna wskazując na brak efektywności kosztowej. W opinii eksperta klinicznego brak udowodnionego wpływu na przeżycie całkowite, potencjalny brak przewagi nad strategiami skojarzonymi – hormonoterapia + chemioterapia metronomiczna oraz wysokie koszty terapii rybocyklibem uzasadniają negatywną opinię w kwestii refundacji tej technologii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.37.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: «Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)»”. Data ukończenia: 08.11.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis 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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 121/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku
w sprawie oceny leku Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib)
we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej
hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-
naczyniowym**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003321,*
- *Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003338,*
- *Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003352,*
- *Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003369,*
- *Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003383,*
- *Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003390,*

we wskazaniach: w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym w ramach finansowania ze środków publicznych produktu Ezechron Duo (ezetymib i rozuwastatyna) w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, jako leków dostępnych w aptece i wydawanie ich za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem, że cena leku nie będzie wyższa niż suma cen najtańszych preparatów składowych.



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Duże stężenie cholesterolu LDL jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. Zarówno statyny jak i ezetymib obniżają skutecznie stężenie cholesterolu LDL, na drodze odrębnych procesów biochemiczno-fizjologicznych, co stanowi podstawę synergistycznego efektu ich łącznego stosowania. Jest to szeroko zalecane postępowanie terapeutyczne w drugiej linii leczenia hipercholesterolemii.

Dowody naukowe

Dotyczą głównie statyn innych niż rozuwastyna i nie oceniały preparatów złożonych. Doświadczenie z preparatami złożonymi w innych wskazaniach jak n.p. nadciśnienie tętnicze pokazuje że prowadzą one do korzyści zdrowotnych.

Problem ekonomiczny

Refundacja powinna przynieść korzyść dla NFZ, lecz wiąże się z [redacted] są uzasadnione wygodą przyjmowania jednej tabletki w miejsce dwóch. Efekt z perspektywy wspólnej wydaje się być neutralny.

Główne argumenty decyzji

Skuteczność terapii oraz neutralny wpływ na budżet z perspektywy wspólnej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4330.15.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leków Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym”. Data ukończenia: 08.11.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. 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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Pharma S.A.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 122/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Ferriprox (deferipronum) we wskazaniu: neurodegeneracja
z odkładaniem żelaza w mózgu**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Ferriprox (deferipronum), tabletki powlekane à 500 mg, we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (NBIA) to grupa chorób, charakteryzujących się nadmiernym odkładaniem żelaza w mózgu. Objawy zależnie od typu NBIA mogą się rozpoczynać w różnym wieku - od dzieciństwa do nawet czwartej dekady życia. Szacowana częstość występowania wynosi 1-3 na 1.000.000. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania genetycznego i rezonansem magnetycznym. Leczenie jest jedynie objawowe. W klasycznej postaci choroby okres przeżycia może wynosić od jednego do kilku lat, a w przypadku postaci atypowych choroba zazwyczaj postępuje powoli przez wiele lat. Produkt leczniczy Ferriprox nie jest zarejestrowany w Polsce, ale jest dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej i posiada status leku sierocego we wnioskowanym wskazaniu (nr EU: EU/3/18/2034).

Dowody naukowe

Nieliczne dostępne badania niskiej jakości sugerują, że deferypron może stabilizować (Cossu 2014 i Abruzzese 2011) lub poprawiać stan neurologiczny pacjenta (Rohani 2017). Dane z 12-miesięcznej oraz 4-letniej obserwacji wskazują na bezpieczeństwo stosowania deferypronu jako chelatora żelaza w NBIA, należy jednak zwrócić szczególną uwagę na ryzyko agranulocytozy. Na stronie clinicaltrials.gov zamieszczono informacje dotyczące badania o akronimie TIRCON – badanie RCT, podwójnie zaślepione, porównujące deferypron z placebo, przeprowadzone u pacjentów z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenianową (nr NCT 01741532). Badanie to oznaczono jako zakończone, jednak na stronie brak opublikowanych wyników. Zgodnie z konsensusem odnośnie postępowania w leczeniu zaleca się suplementację



witaminą B5, stosowanie środków chelatujących żelazo (w tym deferypronu), oraz leczenie łagodzące objawy choroby, przy czym brak przekonujących dowodów odnośnie korzyści klinicznych, takich jak: lepsza ocena neurologiczna, poprawa jakości życia i sprawności (Hogarth 2017). Zdaniem eksperta klinicznego Ferriprox jest pierwszym produktem leczniczym, który zwalnia proces progresji choroby.

Problem ekonomiczny

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że w latach 2016-2018 większość wniosków o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ferriprox zostało rozpatrzonych pozytywnie. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby i cenę leku obciążenie dla płatnika publicznego będzie niewielkie.

W toku prac analitycznych zidentyfikowano lek generyczny Deferiprone Lipomed (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg (EMA/553501/2018, EMEA/H/C/004710). Produkt leczniczy Deferiprone Lipomed jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major.

Główne argumenty decyzji

Dostępne dowody naukowe wskazują, że deferypron może być korzystną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu objawów neurologicznych związanych z neurodegeneracją w wyniku odkładania żelaza w mózgu, szczególnie u pacjentów we wczesnym stadium choroby. Rzadkość choroby nie niesie ryzyka znacznego obciążenia płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr: OT.4311.30.2018 „Ferriprox (deferypron) tabletki powlekane à 500 mg we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu”. Data ukończenia: 14 listopada 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 297/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku

o projekcie programu „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski”

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski”.

Uzasadnienie

Projekt programu polityki zdrowotnej o nazwie „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski” ma być współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Zgodnie z zapisami Policy paper, w celu uniknięcia sytuacji kreowania wielu programów zdrowotnych o charakterze lokalnym (np. na poziomie gminy i/lub powiatu), wspierane będą Regionalne Programy Zdrowotne (RPZ), obejmujące swoim zasięgiem teren większy niż jednego powiatu, a których jednym z elementów wdrożeniowych będą konkursy i w których udział będą mogli brać autorzy polityki zdrowotnej (w tym np. jednostki samorządu terytorialnego, podmioty wykonujące działalność leczniczą, organizacje pozarządowe, których statutowa działalność związana jest z promocją zdrowia). RPZ będą realizowane w odpowiedzi na zdiagnozowane w regionie problemy zdrowotne. W związku z powyższym, opiniowaniu podlegać będą programy o charakterze regionalnym, a nie lokalnym.

Problem zdrowotny

W załączonym projekcie Wnioskodawca w sposób prawidłowy opisał wybrany problem zdrowotny. Do treści projektu dołączono wykaz piśmiennictwa, przedstawiono również referencje bibliograficzne, na podstawie których przygotowano ww. część projektu, również przedstawione dane epidemiologiczne w zakresie WZW B i C korespondują z wybranym problemem zdrowotnym.



Populacja i proponowane interwencje

W zaproponowanym projekcie Zaproponowana objęta programem populacja to osoby pow. 15 r.ż. w sumie 200 tys. osób, co stanowi 0,64% populacji docelowej z uwzględnieniem grup podwyższonego ryzyka zakażeń HBV i HCV. Dla tych osób będą realizowane badania przesiewowe przy użyciu testu RDT w kierunku zakażeń HBV i HCV. W ramach PPZ w zakresie modułu centralnego realizowana ma być akcja edukacyjno-informacyjna. Wnioskodawca przedstawił ogólny zakres edukacji skierowanej do populacji docelowej. Dodatkowo zaplanowano edukację lekarzy POZ oraz szkolenia dla osób udzielających wsparcia/koordynatorów pacjenta.

- Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia z PPZ nie zostały określone wystarczająco precyzyjnie. Wątpliwości budzi m.in. konieczność wyrażenia na wstępie zgody na leczenie choroby, która nie jest jeszcze rozpoznana, rozbieżności interpretacyjne kryteriów włączenia (populacja ogólna vs. kryteria dodatkowe – czynniki ryzyka), pominięcie znaczenie ALT z zastosowaniem nowych górnych granic wartości referencyjnych.
- Szybkie testy diagnostyczne – RDT nie znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych, natomiast badanie AgHBs jest świadczeniem gwarantowanym w ramach POZ, a badania przeciwciał anti-HCV i HCV-RNA stanowią świadczenia gwarantowane w ramach AOS. W zakresie różnic między obecnymi świadczeniami gwarantowanymi a rozwiązaniami zaproponowanymi w PPZ, oceniany PPZ obejmuje wykonywanie testów RDT w kierunku HBsAg i anti-HCV, a także zakłada wykonanie badania HCV-RNA w ramach POZ.
- WHO 2017 zaznacza, że stosowanie RDT w kierunku HBsAg ma szczególne znaczenie w warunkach słabego dostępu lub braku infrastruktury laboratoryjnej (gdzie można by przeprowadzić immunoenzymatyczne badanie laboratoryjne). Stosowanie testów RDT może być również wskazane w krajach o wysokim dochodzie, celem zwiększenia wykonywanych badań w populacjach, które mogą być niechętne do badania lub mogą mieć słaby dostęp do usług opieki zdrowotnej (np. osoby przyjmujące dożylnie narkotyki), a także w programach skierowanych do „dalszych populacji” (np. więźniowie). Powody kwestionujące stosowanie testów RDT obejmują ograniczoną dostępność testów RDT o wysokiej jakości w wykrywaniu HBsAg, ograniczoną czułość analityczną w porównaniu do metod laboratoryjnych (niewiele testów RDT HBsAg spełnia kryteria analitycznej czułości wymagane przez Unię Europejską [LoD 0,130 IU/mL]). HAS 2016 zaznacza, że badania przesiewowe wykonywane z zastosowaniem serologicznych laboratoryjnych testów pozostają standardem w wykrywaniu infekcji HBV.

- *Jako test potwierdzający wykonywany po otrzymaniu pozytywnego wyniku testu RDT na HBsAg ma być laboratoryjne badanie w kierunku HBsAg, które stanowi podstawowe badanie w kierunku zakażenia HBV (AASLD, ACP/CDC 2017, USPSTF 2014, HAS 2016). Po wykonaniu badania potwierdzającego zaplanowano wizytę edukacyjną z omówieniem wyniku. W przypadku dodatniego wyniku badania HBsAg lub HCV- RNA lekarz przekazuje materiały informacyjne w formie ulotki dla pacjentów z potwierdzonym PWZW (nie załączono wzoru ulotki) i kieruje pacjenta do specjalistycznej opieki zdrowotnej - tj. do ośrodka wskazanego przez regionalnego operatora programu, celem wykonania dalszych badań potwierdzających rozpoznanie PWZW i zakwalifikowanie do właściwego programu lekowego.*

Cele i mierniki efektywności

- *Nie przedstawiono uzasadnienia dla wybranej wartości docelowej w zakresie realizacji celu głównego – zwiększenie liczby osób kierowanych rocznie do leczenia w programach lekowych o 6% (zarówno w odniesieniu do PWZW typu B, jak i C), co wskazuje na próbę zastosowania do oceny programu miernika znajdującego poza nim. Autorzy nie wyjaśniają, na podstawie jakiej analizy wnioskuje o uzyskaniu takiego wzrostu i dlaczego zakładają taki sam wzrost dla obu infekcji.*
- *Tytuł programu sugeruje wpływ zwiększonej wykrywalności infekcji HCV i HBV na profilaktykę rozwoju HCC. Taka sugestia ma podstawy teoretyczne, jednak realizacja programu nie pozwoli na udowodnienie ww. relacji, oraz ocenę czy taka korelacja w programie nastąpiła w szczególności nie ma możliwości wykazania przedłużenia życia pacjentów objętych leczeniem.*
- *Przedstawione przez wnioskodawcę cele nie są bezwzględnie związane z zaproponowanymi działaniami. Wykazują także brak możliwości udowodnienia wpływu interwencji (wzrost wykrywalności infekcji HBV i HCV oraz leczenie przeciwwirusowe) na częstość występowania raka HCC lub śmiertelność związaną z tą chorobą.*
- *Cele szczegółowe sformułowane w treści projektu PPZ nie są w pełni zgodne z koncepcją SMART, wnioskodawca nie określił planowanych wartości, które będzie można odnieść do wyników uzyskanych po zakończeniu PPZ, niektóre zaproponowane założenia mogą również pociągnąć za sobą trudności w zmierzeniu stopnia ich realizacji.*
- *Mierniki przedstawione w treści projektu PPZ odpowiadają wszystkim wyznaczonym celom, mają jednak charakter głównie ilościowy.*

Budżet i finansowanie programu

- *Budżet PPZ został przedstawiony w mało przejrzysty sposób. Doprecyzowania wymaga liczba wizyt kwalifikacyjnych. Wnioskodawca wymienił koszty potencjalnie możliwe do uznania za kwalifikowalne przy*

odpowiednim uzasadnieniu wnioskodawcy oraz założeniu racjonalnych kosztów, jednak interwencje te stanowią główne działania zaplanowane w ramach programu, zatem nie jest jasne sformułowanie o potencjalnej możliwości uznania ich za kwalifikowalne, skoro zostały ujęte w kosztach jednostkowych PPZ.

- *Zdaniem jednego z ekspertów nie zostały wzięte pod uwagę w ocenie efektywności ekonomicznej dodatkowe koszty generowane przez program: jedno wykrycie dodatkowej infekcji będzie kosztowało ponad 4000 PLN (zgodnie z programem). Dodatkowo nastąpić będzie zwiększenie wydatków na dodatkowe terapie przeciwwirusowe (lekowe) oraz koszty nadzoru onkologicznego nad pacjentami, u których mimo leczenia przeciwwirusowego, istnieje nadal ryzyko rozwoju HCC.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.440.6.2018 „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski” realizowany przez: Ministra Zdrowia, Warszawa, listopad 2018 r. oraz Aneksów do raportów szczegółowych: „Profilaktyka i wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B – wspólne podstawy oceny” z maja 2013 r., „Programy profilaktyki zakażeń HCV – wspólne podstawy oceny” z lipca 2014 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 119/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku
w sprawie oceny leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu:
II linia farmakologicznego leczenia objawów
zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych
uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Betmiga (mirabegronum), 25 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. kod EAN: 5909991047825,*
- *Betmiga (mirabegronum), 50 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl. kod EAN: 5909991047894,*

we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w ramach nowej grupy limitowej, jako leków dostępnych w aptece na receptę i wydawanie ich za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu ceny refundowanej solifenacyny (lek antymuskarynowy) oraz zdecydowanie korzystniejszego mechanizmu podziału ryzyka niż zaproponowany tj. cappingu na poziomie maksymalnego scenariusza z podstawowej analizy wpływu na budżet.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nadreaktywność pęcherza to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego. Określenie nadreaktywność jest stosowane w przypadku neurogennych i nieneurogennych zaburzeń mikcji. Częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych: europejskie European Association of Urology z 2018 r., kanadyjskie Canadian Urological Association z 2017 r., brytyjskie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2015 r., amerykańskie American College of Physicians z 2014 r. i American Urological



Association / Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction z 2014 r. oraz polskie Zalecenia Zespołu Ekspertów z 2014 r.

Polskie Zalecenia Zespołu Ekspertów są zasadniczo zgodne z wytycznymi zagranicznych Towarzystw Urologicznych. Zgodnie z nimi w zespole pęcherza nadreaktywnego jako pierwsze zalecane jest leczenie zachowawcze (modyfikacja stylu życia, trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy), następnie jako farmakoterapia I. linii - leki antymuskarynowe. Kwalifikację do farmakoterapii II linii - lekiem z wyboru jest tu mirabegron (MIR)- ustala się w oparciu o potwierdzony brak skuteczności (niewystarczająca skuteczność) co najmniej 2 różnych leków antymuskarynowych, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim czasie półtrwania.



Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 10 randomizowanych badań klinicznych porównujących MIR z placebo (PLC) - (badanie ARIES, CAPRICORN, DRAGON, Kosilov 2015, Kuo 2015, SCORPIO, SYMPHONY, SYNERGY, Yamaguchi 2014, Yamaguchi 2015).

Ocena skuteczności MIR względem PLC została wykonana dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: SCORPIO (Khullar 2013b) oraz SYNERGY (Robinson 2017). Wykonano analizę dla populacji chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi. Wyniki badania SYNERGY wskazują na istotną statystycznie poprawę oceny satysfakcji chorego z leczenia ocenianej na podstawie skali TS-VAS w czasie 12 tygodni w grupie osób przyjmujących MIR, w porównaniu do grupy przyjmującej PLC.

Na podstawie zbiorczych danych z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MIR, w porównaniu do PLC, w odniesieniu do średniej liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej przyjmujących leki antymuskarynowe.

Problem ekonomiczny

Aktualnie w Polsce, w zespole pęcherza nadreaktywnego, refundowane są dwa leki antymuskarynowe: solifenacyna i tolterodyna. Dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym refundowana jest też oksybutynina. Po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi nie jest refundowana żadna inna farmakoterapia. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, liczba osób, które miały refundowaną solifenacynę i później tolterodynę (lub też

odwrotnie) wyniosła (około): 16 tys. w 2015 roku, 23 tys. w 2016 roku, 26 tys. w 2017 roku oraz 18 tys. w 2018 roku (dane za 7 miesięcy 2018 r.).

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w wariantcie maksymalnym wskazują, że objęcie refundacją leku Betmiga wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami w budżecie NFZ w wysokości [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji. W perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji. Zaproponowany RSS [redacted]

Główne argumenty decyzji

Dostępne badania naukowe wysokiej i średniej jakości dotyczą porównania MIR z PLC i wskazują na skuteczność MIR w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych. Dodatkowe analizy sugerują też skuteczność MIR u chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Według zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych jako pierwsze zalecane jest leczenie zachowawcze (modyfikacja stylu życia, trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy), następnie farmakoterapia I. linii - leki antymuskarynowe. Przy braku ich skuteczności winna być podejmowana farmakoterapia II linii, w której lekiem z wyboru jest tu MIR.

Z uwagi na ograniczone efekty zdrowotne opłacalność wydatków publicznych możliwa przy zapewnieniu niskich kosztów terapii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4330.14.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Betmiga (mirabegronum) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”. Data ukończenia: 8 listopad 2018 r..

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma sp. z o.o