



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.25.2020.MKZ

Protokół nr 23/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 8 czerwca 2020 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:08

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum 7 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Dorota Kilańska
4. Maciej Karaszewski
5. Adam Maciejczyk
6. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
7. Tomasz Pasierski
8. Tomasz Romańczyk
9. Janusz Szyndler
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumabum) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczyńworuchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.
4. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program szczepień profilaktycznych przeciwko meningokokom w Gminie Maśłów na lata 2020-2024”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu.
6. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniu: miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną pregabalinum we wskazaniu: neuropatia u dzieci do 18 roku życia.



8. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w stosunku do leków Takhzyro i Sutent. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) podjęła decyzję o wyłączeniu go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 3 i 5 proponowanego porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Propozycję stanowiska Rady w sprawie oceny leku Tecentriq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. drobnokomórkowego raka płuca przedstawił Adam Maciejczyk.

Analitik Agencji dopowiedział dane z raportu.

Rada wysłuchała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów, który odpowiadał również na pytania Rady.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Anna Gręziak, Tomasz Romańczyk, Adam Maciejczyk, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji omówił najważniejsze informacje z raport dla leku Takhzyro (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Rada wysłuchała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Anna Gręziak, Anetta Undas, Katarzyna Wodzyńska, Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Anna Cieślik.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (10 osób obecnych, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analitik omówił program gminy Masłów z zakresu szczepień profilaktycznych przeciwko meningokokom, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analitik Agencji streścił raportu dot. leku Sutent (RDTL) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy w stadium rozsiewu, a propozycję opinii Rady przedstawiła Anna Cieślik.

W trakcie dyskusji, w której głos zabrali: Anetta Undas, Michał Myśliwiec oraz Anna Cieślik sformułowano finalną wersję opinii Rady, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony Konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dot. substancji czynnej prednisonum we wskazaniu: miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji głos zabrali Tomasz Romańczyk i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Tomasz Romańczyk przedstawił propozycję opinii Rady w sprawie substancji czynnej pregabalinum we wskazaniu: neuropatia u dzieci do 18 roku życia.

Posiedzenie opuściła Dorota Kilańska.

We wstępnej dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski oraz Tomasz Romańczyk.

Analityk Agencji dopowiedział informacje z raportu.

W dalszej części dyskusję kontynuowali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Tomasz Romańczyk, Anna Gręziak oraz Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:30.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:



Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w stadium rozległym (kod C34 - nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, w ramach ICD-10). Pojęciem choroby rozległej określano nowotwór, który przekraczał jedną połowę klatki piersiowej. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich



latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Rak drobnokomórkowy, jako typ histologiczny, rozpoznawany jest w 15% przypadków. Częstość DRP w stopniu IV, według klasyfikacji TNM, wynosi 65%, w chwili rozpoznania nowotworu. Rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP.

Problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia refundacji atezolizumabu (Tecentriq), stosowanego w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP, w ramach programu lekowego. Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, jest wskazany w pierwszym rzucie leczenia u dorosłych pacjentów z DRP. W fazie indukcji, zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg, we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie, w pierwszym dniu - etopozyd we wlewie dożylnym. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie, przez cztery cykle. Po fazie indukcji, następuje faza leczenia podtrzymującego, bez chemioterapii, w której co trzy tygodnie podawany jest Tecentriq we wlewie dożylnym, w dawce 1200 mg. Leczenie podtrzymujące jest przerwane z powodu

Dowody naukowe

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z jednego badania – IMpower133, wieloośrodkowego prospektywnego badania z randomizacją, dwuramiennego, prowadzonego w układzie równoległym, I i III fazy. Badanie miało na celu porównanie **skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) z chemioterapią standardową (karboplatyna+etopozyd)**. W badaniu IMpower133, w ramach analizy skuteczności, uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Natomiast w analizie bezpieczeństwa, oceniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 12,6 vs 10,4 msc., jak i w populacji ITT 12,3 vs 10,3 msc. W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu, HR wyniósł 0,68, a w ITT 0,70; $p=0,007$.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, w grupie pacjentów stosujących atezolizumab, była dłuższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu 5,3 vs 4,3 msc., jak i w populacji ITT 5,2

vs 4,3 msc. W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu HR wyniósł 0,75, a w ITT 0,77; $p=0,02$.

Bezpieczeństwo

Zgony

W badaniu IMpower133 odnotowano 3 zgony w grupie interwencji, z powodu neutropenii, zapalenia płuc i z przyczyny nieokreślonej oraz 3 zgony w grupie kontrolnej, z powodu zapalenia płuc, wstrząsu septycznego i niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Działania niepożądane

W grupie interwencji, u wszystkich pacjentów odnotowano działania niepożądane ogółem, natomiast w grupie kontrolnej 96,4% pacjentów, odsetki te były istotnie statystycznie. W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (przez dowolny składnik terapii) w grupie interwencji częstość była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo 11,1% vs 3,1%, $RR = 3,63$, $p = 0,0041$. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w obu grupach w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie interwencji niż w grupie placebo - w fazie indukcji o 4%, a w fazie podtrzymującej o 13%.

Atezolizumab z karboplatyną i etopozydem vs cisplatyna i etopozyd – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego, do analizy włączono także 2 badania RCT – HECOG i JCOG 9702, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w DRP w stadium rozległym.

Skuteczność

W analizie głównej, wyniki badania IMpower133 wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATEZO+CTH, w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno wśród chorych bez przerzutów do OUN, jak również w całej ocenianej populacji, podczas gdy wyniki badania JCOG 9702 wskazywały na brak różnic w przeżyciu chorych otrzymujących karboplatynę lub cisplatynę, obie w skojarzeniu z etopozydem. Wynik porównania pośredniego dla populacji bez przerzutów do OUN był istotny statystycznie, $HR = 0,66$ (95% CI: 0,47; 0,94). Wynik dla populacji ogólnej był także istotny statystycznie $HR = 0,68$ (95% CI: 0,48; 0,96).

W analizie głównej, wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: $HR = 0,70$ (95% CI: 0,52; 0,95) w wariancie dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN, zaś $HR = 0,72$ (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania IMpower133.

Bezpieczeństwo

W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych skojarzeniem ATEZO+CTH, w porównaniu do chorych leczonych klasycznym schematem CPE. Jedynie małopłytkowość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO+CTH.

Po podaniu atezolizumabu najczęściej opisywano: zaburzenia ogólne, układu oddechowego i żołądkowo-jelitowe. Stosowanie wnioskowanej interwencji może powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub śródmiąższową chorobę płuc. Podawanie leku Tecentriq może powodować nieprawidłowości w testach wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym. Tecentriq może powodować zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym lub biegunkę. Pacjentów należy monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia tych poważnych zaburzeń.

Do najczęstszych objawów działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).

W przeglądzie rekomendacji towarzystw naukowych dla terapii pacjentów z DRP w stadium rozległym, aktualne wytyczne amerykańskie NCCN 2020 i polskie (Krzakowski 2019) wskazują, jako preferowane, schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + atezolizumab lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab. Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do atezolizumabu, zgodnie rekomendując schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wnioskowany lek został zarejestrowany w leczeniu DRP dopiero w połowie 2019 roku.

Problem ekonomiczny

Stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce KPE wiąże się z uzyskaniem

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Stosowanie terapii ATEZO+KPE, w miejsce CPE, również wiąże się z uzyskaniem

[redacted]. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

W perspektywie NFZ, w wariantach z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, z których 1 była pozytywna (IQWIG 2020) i dwie negatywne (CADTH 2019 i PBAC 2019). Wszystkie rekomendacje odnoszą się do pacjentów w I linii DRP w stadium rozległym. Dodatkowo, uzyskano informacje, że NICE oraz NCPE są w trakcie przygotowywania rekomendacji. Wnioskowana terapia jest

Główne argumenty decyzji

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednak, że oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią,

. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie zapewnia też . Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

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 (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.6.2020 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Data ukończenia: 28.05.2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 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. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 34/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab), 300 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN:05060147027884, w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab; LANA), 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884, w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”, w ramach grupy limitowej.

Dowody naukowe

Obrzęk naczynioruchowy (HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolicy narządów płciowych i dystalnych częściach kończyn, a także w obrębie błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Typowo, pierwsze ataki pojawiają się w dzieciństwie, pogarszając się w okresie dojrzewania. Po pierwszym epizodzie choroby, u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu <12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstotnością średnio co 7-14 dni.

Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych (EPAR 2018, EPAR 2018a). Szacuje się, że u co najmniej 50% pacjentów z HAE dojdzie do przynajmniej jednego ataku choroby, obejmującego krtań i zagrażającego



życiu. Śmiertelność, wynikająca z nieleczonego ataku HAE, obejmującego krtań, wynosi około 30-40%, a ryzyko zgonu jest 3-krotnie wyższe wśród osób niezdiagnozowanych, w porównaniu do zdiagnozowanych (EPAR 2018a).

Analiza skuteczności klinicznej LANA została oparta na badaniu klinicznym III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem „HELP”, porównującym LANA względem placebo podczas 26-tygodniowego okresu leczenia. W trakcie leczenia odnotowano średnio 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) ataków HAE na miesiąc w grupie otrzymującej LANA 300 mg co 2 tygodnie i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) ataków HAE na miesiąc w grupie placebo $p < 0,001$ (redukcja częstości napadów o 87%). Średnia częstość występowania ataków HAE na miesiąc w ramieniu stosującym LANA 300 mg co 4 tygodnie wyniosła 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) $p < 0,001$ w porównaniu z placebo 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) ataków HAE na miesiąc (redukcja ryzyka napadów HAE o 73%). Również w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych wykazano istotną przewagę LANA nad placebo.

Wyniki badania HELP wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia, obejmowała zdarzenia dotyczące miejsca podania leku. Pomędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Takhzyro, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: nadwrażliwość; zawroty głowy; wysypka grudkowo-plamista; ból mięśni; reakcje w miejscu wstrzyknięcia; zwiększenie aktywności amonotransferazy alaninowej; zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

W zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego zaleca się stosowanie C1-INH, androgenów lub leków antyfibrynolitycznych. W najnowszych wytycznych, wśród opcji rutynowego leczenia zapobiegawczego, jest wymieniany lanadelumab (ESID & ERN RITA 2020, ASCIA 2020, CHAN 2019). Odnalezione rekomendacje refundacyjne, dotyczące ocenianej technologii medycznej w większości przypadków były pozytywne (SMC 2019, NICE 2019, HAS 2019, CADTH 2019), w tym w 3 z ograniczeniami, jedna rekomendacja (PBAC 2019) była negatywna.

Problem ekonomiczny



Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono z perspektywy NFZ, uwzględniając horyzont czasowy, wynoszący 3 lata. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, wynosi około [REDACTED] pacjentów.

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego, związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, wyniosą [REDACTED].

Główne argumenty decyzji

Lanadelumab - to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ), które hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Badanie rejestracyjne HELP wykazało wysoką efektywność leku w zapobieganiu nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz zadowalający profil bezpieczeństwa. Równocześnie, analiza ekonomiczna wykazała, że koszt terapii [REDACTED].

[REDACTED]. W związku z powyższym, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.

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 (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.3.2020 „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego »Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)«”. Data ukończenia: 27 maja 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 135/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku

o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciwko meningokokom w Gminie Mastów na lata 2020-2024”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program szczepień profilaktycznych przeciwko meningokokom w Gminie Mastów na lata 2020-2024”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz zawartych w raporcie analitycznym AOTMIT.

Uzasadnienie

*Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń meningokokowych w populacji absolwentów gimnazjum z 2019 r. oraz szkoły podstawowej z 2019 r. i 2020 r., a także uczniów klas ósmych szkoły podstawowej w latach kolejnych; dzieci w wieku 2 lat zamieszkałych na terenie gminy Mastów (ok. 500 osób). Szczepienia przeciwko zakażeniom *Neisseria meningitidis* we wnioskowanej populacji są w Polsce zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków publicznych.*

Opiniowany projekt realizuje priorytet zdrowotny: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, określony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Odnalezione dowody naukowe, dot. szczepień przeciwko meningokokom, wskazują na ich istotną skuteczność kliniczną, szczególnie w populacji o wysokim wskaźniku zapadalności na inwazyjną chorobę meningokokową (Bechini i wsp. 2012; Safadi i wsp. 2006; Campbell 2007). Od wprowadzenia rutynowych szczepień przeciw Meningokokom C w Wielkiej Brytanii, zredukowano liczbę zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową o blisko 97% od 1998 – 2008 r. (Trotter i wsp. 2009).

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek w ocenianym wskazaniu zostało potwierdzone w odnalezionych badaniach oraz w opinii eksperckiej. Najczęstszymi powikłaniami są: gorączka, drażliwość (szczególnie u małych dzieci), zaczerwienienie w miejscu podania szczepionki, a czasami bóle głowy, wymioty oraz bóle mięśniowe (Safadi 2006, Conterno 2010). Ponadto, w rekomendacjach klinicznych zaznacza się, że niepożądane odczyny



poszczepienne są rzadkością, a zgodnie ze stanowiskiem ATAGI (Australia, 2014) celem przeciwdziałaniu gorączce u dzieci poniżej 2. r.ż. zaleca się podawanie przed szczepieniem, profilaktycznie, odpowiedniej dawki paracetamolu.

Globalne zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia od wielu lat wskazują na konieczność włączenia szczepień p/meningokokom do powszechnych programów szczepień, szczególnie w krajach o dużej częstości występowania zakażeń meningokokowych (>2-10 przypadków/100 tys. osób rocznie) i w grupach podwyższonego ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby meningokokowej, m. in. u dzieci i młodzieży przebywającej w szkołach z internatem. Istnieją natomiast rozbieżności w rekomendacjach dotyczących przeprowadzaniu rutynowych szczepień przeciwko meningokokom w wieku przewidzianym przez wnioskodawcę. Wytyczne FEMS 2007, NCIRS 2009, MLF 2012, STIKO 2014, PHAC 2015 rekomendują tego typu interwencje. Inne jest stanowisko ATAGI 2014, CDC 2008, ACIP 2013, AAP 2014, które zalecają szczepienia dzieci poniżej 2 roku życia jedynie w przypadku podwyższonego ryzyka choroby meningokokowej. Ponadto, AAP 2014 podkreśla, że rutynowe szczepienia przeciw meningokokom nie są rekomendowane w populacji dzieci zdrowych od 2 m.ż. do 10 r. Polskie Towarzystwo Pediatryczne (2012) zaznacza, że powinny być wspierane wszelkie akcje, prowadzone przez samorządy lokalne i organizacje społeczne, dotyczące szczepień z użyciem skoniugowanych szczepionek meningokokowych u dzieci i niemowląt.

Szczepienia profilaktyczne przeciwko zakażeniom *N. meningitidis* są efektywne kosztowo, ale tylko w populacjach o dużym rozpowszechnieniu zakażeń (NACI, 2014).

Uwaga Rady:

Należy zaplanować przygotowanie protokołu edukacyjnego (przewodnika), na podstawie którego realizowana będzie edukacja.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.39.2020 „Program szczepień profilaktycznych przeciwko meningokokom w Gminie Mastów na lata 2020-2024” realizowany przez: Gminę Mastów, Warszawa, czerwiec 2020 oraz Aneksu „Programy profilaktyki zakażeń meningokokowych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 136/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib), kapsułki á 50 mg, we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Eksperci kliniczni wskazali, że skutkami następstw ocenianego wskazania są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz obniżenie jakości życia. Nieopanowana choroba prowadzi w krótkim czasie do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

EMA, w swoim raporcie oceniającym, potwierdziła skuteczność sunitynibu we wskazaniu rejestracyjnym (tj. rak nerkowokomórkowy z przerzutami). Wskazano, iż relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania sunitynibu jest pozytywna dla zarejestrowanych wskazań (oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym). Skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego z przerzutami potwierdzono w wysokiej jakości badaniach klinicznych. Ponieważ rak chromofobowy nerki jest chorobą rzadką, odnaleziono tylko 2 badania RCT porównujące sunitynib z ewerolimusem. Badania ASPEN i ESPN były jedynymi RCT, które porównywały skuteczność sunitynibu i ewerolimusu u pacjentów z rakiem chromofobowym nerki. Powyższe badania wykazały, że skuteczność sunitynibu jest lepsza niż ewerolimusu pod względem OS (odpowiednio 31,9 w porównaniu z 25,1 miesiąca i 31,5 w porównaniu z 13,2 miesiąca).

Zgodnie z opinią ekspertów, sunitynib w badaniach klinicznych wykazywał wysoką skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa.



Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL Sutent, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Sutent (sunitynib) należą: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku, dysgeuzja, ageuzja, nadciśnienie tętnicze, duszność, krwotok z nosa, kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, zaparcia, przebarwienia skóry, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka, zmiany koloru włosów, suchość skóry, ból w kończynach, bóle stawowe, ból pleców, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, obrzęk, gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Sutent został zarejestrowany zgodnie z wymaganiami europejskiego prawa farmaceutycznego, co oznacza, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 2 cykli terapii (3 miesiące) sunitynibem wynosi ██████████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcy terapii za pomocą komparatorów, oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ, wynosi 15,5 tys. PLN dla ewerolimusu oraz 37,6 tys. PLN dla pazopanibu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Eksperti kliniczni wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową, w ramach RDTL, wyniesie około 65 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych 2 cykli (3 miesiące terapii) ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL, u 65 pacjentów, wyniesie: dla sunitynibu: ██████████ PLN brutto wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Natomiast, koszt finansowania 3 miesięcy terapii technologii alternatywnych u 65 pacjentów wyniesie dla ewerolimusu: 1 mln PLN, według danych z obwieszczenia MZ; dla pazopanibu: 2,4 mln PLN, według danych z obwieszczenia MZ. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że alternatywnymi opcjami lekowymi dla ocenianej technologii lekowej są pazopanib i ewerolimus.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.51.2020 „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu”. Data ukończenia: 3 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Pfizer Europe MA EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Europe MA EEIG 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Europe MA EEIG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 137/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną prednisonum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Miopatie wrodzone to choroby mięśni uwarunkowane genetycznie, w których na podstawie badania histopatologicznego wycinka mięśniowego zidentyfikowano swoiste zmiany strukturalne włókien mięśniowych. Nieprawidłowości strukturalne włókien mięśniowych ujawniają się klinicznie osłabieniem mięśni i napięcia mięśniowego. Jest to grupa heterogennych chorób o zróżnicowanym pochodzeniu, w tym choroby wrodzone (między innymi dystrofie, miopatie mitochondrialne, miopatie towarzyszące chorobom spichrzeniowym) jak również miopatie nabyte, w tym toksyczne i polekowe.

Grupa miopatii wrodzonych (G71.2) (miopatia nemalinowa, „multicore”, centronuklearna) jest grupą chorób dla których nie ma specyficznego leczenia farmakologicznego. Postępowanie obejmuje terapię wspomagającą planowaną przez zespół wielodyscyplinarny obejmującą także zastosowanie glikokortykosteroidów, jednakże brak jest dowodów na efektywność takiego postępowania w tym wskazaniu (Nagai, 2015).

Rekomendacje odnoszące się do miopatii wrodzonych ICSCCMD 2010, ICSCCM 2012, które dotyczyły głównie interwencji nefarmakologicznych i nie zawierały informacji o zastosowaniu glikokortykosteroidów.

Poza grupą miopatii wrodzonych, do grupy pierwotnych zaburzeń mięśniowych (G71) zalicza się inne choroby wrodzone z zaburzeniami mięśniowymi w tym dystrofie mięśniowe czy miopatie mitochondrialne.



Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi prednizon jest rekomendowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera (SEN 2019, DMDCCWG 2018, NDDBAN 2017, AAN 2016) i młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym (Żuber 2019). W przypadku dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej (AAN 2015) uznano, że dane są niewystarczające, aby potwierdzić pozytywny wpływ prednizonu na siłę mięśni. W rekomendacjach wskazuje się na lepszą kontrolę objawów choroby oraz poprawę siły mięśni szkieletowych (dystrofia mięśniowa Duchenne'a).

Zdaniem eksperta w części chorób zaliczanych do miopatii, w szczególności w dystrofiach mięśniowych stosowanie glikokortykosteroidów znajduje uzasadnienie.

Podsumowując, biorąc pod uwagę całość dostępnych danych, wytyczne kliniczne oraz stanowisko eksperta klinicznego Rada uznaje finansowanie prednizonu we wnioskowanym wskazaniu za zasadne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego raport nr: OT.4320.12.2020 „Prednisonum we wskazaniu: miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia”. Data ukończenia: 4 czerwca 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 138/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną pregabalinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. neuropatia u dzieci do 18 roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną pregabalinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. neuropatia u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., obecnie refundacją objęte są następujące wskazania zarejestrowane dla pregabaliny:

- *ból neuropatyczny - w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych;*
- *padaczka - w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione;*
- *uogólnione zaburzenia lękowe - w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder GAD) u osób dorosłych.*

W ChPL jednego z preparatów pregabaliny zamieszczono informacje dotyczące farmakokinetyki „Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, od 12 do 16 lat) w badaniu farmakokinetyki i tolerancji. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia pregabaliny w osoczu po podaniu doustnym na czczo u dzieci i młodzieży był na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i wynosił od 0,5 godziny do 2 godzin od podania dawki. Wartości C_{max} i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz ze zwiększającą dawką w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥30kg. Czas półtrwania pregabaliny w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci



w wieku do 6 lat i od 4 do 6 godzin u pacjentów w wieku 7 lat i starszych. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że klirens kreatyniny był istotną współzmienną wpływającą na klirens pregabaliny po podaniu doustnym, masa ciała była istotną współzmienną wpływającą na pozorną objętość dystrybucji po podaniu doustnym, a zależności te były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych. Nie ustalono farmakokinetyki pregabaliny u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy”. W ChPL wskazano, że „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lyrica u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat)”. Dostępne obecnie dane przedstawiono w ChPL, „nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania”.

Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r.ż. Nie zidentyfikowano rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, do alternatywnych technologii medycznych dla pregabaliny, w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych, należą: gabapentyna, amitryptylina, kapsaicyna, lidokaina w plastrach, duloksetyna i wenlafaksyn; natomiast w neuralgii trójdzielnej - karbamazepina lub okskarbazepina. Pregabalina wymieniana jest jako lek pierwszego wyboru w większości rodzajów bólu neuropatycznego: neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, w bólach po amputacji oraz w bólu ośrodkowym.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny - Cooper 2017, jedno badanie jednoramienne Vondracek 2009 oraz 5 opisów przypadków (Chandler 2019, Duvall 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009). W jednym badaniu, włączonym do przeglądu z 2017 r. (Arnold 2016), zmniejszenie bólu o 30% lub więcej w grupie pregabaliny odnotowano u 18/54 (33,3%) pacjentów, a w grupie placebo u 16/51 (31,4%) pacjentów, ($p = 0,83$). Jedynie w badaniu jednoramiennym Vondracek 2009 mediana wyniku testu jakości i intensywności bólu, mierzona za pomocą skali VAS, obniżyła się o 59% od wartości początkowej, w 8 tygodniu ($p < 0,001$).

Dotychczas stosowanie pregabaliny u dzieci jest wskazaniem „off label”. W 4 publikacjach, zawierających opisy przypadków pacjentów pediatrycznych, zaobserwowano odpowiedzi na leczenie pregabaliną (Chandler 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009). W badaniu Duvall 2019, leczenie pregabaliną w skojarzeniu nie odniosło korzyści. Pregabalina wydaje się być bezpiecznym i skutecznym produktem, który może znacznie poszerzyć spektrum terapeutyczne u dzieci z chorobami onkologicznymi, cierpiących na ból neuropatyczny.

Uwaga Rady

Rada uważa za zasadną refundację leków, zawierających substancję czynną pregabalinum, off-label w bólu neuropatycznym, u dzieci do 18 r.ż.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego raport nr: OT.4320.11.2020 „Pregabalinum we wskazaniu: Neuropatia u dzieci do 18 roku życia”.
Data ukończenia: 4 czerwca 2020 r.