



BP.401.14.2021.MKZ

Protokół nr 12/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 22 marca 2021 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 11:25.

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

1. Anna Cieślik
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Tomasz Romańczyk
8. Piotr Szymański
9. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Rozerem (ramelteon), we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia.
3. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tetrabenazyne we wskazaniu: dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.
4. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Rozerem, w związku z czym podczas głosowania nad pkt. 1 porządku obrad jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. produktu leczniczego Rozerem (import docelowy) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia.

Prowadzący posiedzenie poinformował Radę o argumentach przedstawionych przez przedstawiciela pacjentów (który z przyczyn zdrowotnych i technicznych nie był w stanie uczestniczyć w posiedzeniu Rady – prowadzący posiedzenie przeprowadził z nim rozmowę telefoniczną przed posiedzeniem)



w odniesieniu do powyższego leku. Prowadzący poinformował również, że przedstawiciel pacjentów nie zgłosił konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anna Cieślik.

W dyskusji i formułowaniu finalnego stanowiska Rady uczestniczyli: Anna Cieślik, Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski.

W trakcie dyskusji do posiedzenia dołączył Adam Maciejczyk, który nie zgłosił konfliktu interesów.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za” przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na konflikt interesów, 10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji omówił raport dot. objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tetrabenazyna we wskazaniu: dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.

Propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Michał Myśliwiec oraz Piotr Szymański.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za” przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:17.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 34/2021 z dnia 22 marca 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Rozerem (ramelteon), tabletki 8 mg, opakowanie po 30 tabletek, we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.11.2020 r., znak PLD.45340.3201.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- *Rozerem (ramelteon), tabletki, 8 mg, opakowanie po 30 tabletek, we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia.*

W dniu 23.02.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.3201.2020.3.AD) z dnia 22.02.2021 r., przekazane w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 18.02.2020 r. znak: OT.4311.26.2020.AKP.6, informujące o kraju, z którego produkt jest sprowadzany (USA) i doprecyzowujące oceniane wskazanie jako:

- *leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.*

Dodatkowo w dniu 11.03.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.3201.2020.4.AD) z dnia 11.03.2021 r., informujące, iż u pacjenta



występują przeciwwskazania do zastosowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu bezsenności, ze względu na zaburzenia czynności wątroby (marskość wątroby).

Rozerem nie został zarejestrowany w Europie, wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu ramelteon został złożony w EMA przez Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd w dniu 21 marca 2007 r. W dniu 30 maja 2008 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął opinię negatywną, zalecającą odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

Dowody naukowe

Przegląd parasolowy Low 2020 opisuje wyniki odnalezionych przeglądów i metaanaliz dla ramelteonu względem placebo. Wyniki każdego z odnalezionych przeglądów wskazują na statystycznie istotną większą redukcję latencji snu w grupie ramelteonu w porównaniu z placebo. Zaobserwowano także wydłużenie całkowitej długości snu w dwóch przeglądach po leczeniu ramelteonem (Liu 2012, Kuriyama 2014). Choć według autorów wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną, obserwowane różnice nie przekraczały 10 min pod względem całkowitej długości snu i ~4-19 minut pod względem opóźnienia w zasypianiu, stąd autorzy przeglądu parasolowego ostrożnie podchodzą do klinicznego znaczenia tych wyników, a wnioskowanie na temat skuteczności ramelteonu powinno zostać poprzedzone długookresowymi badaniami. Autorzy przeglądu i metaanalizy Zheng 2020 stwierdzili, że leczenie ramelteonem jest związane z poprawą w zakresie latencji snu i porównywalną skutecznością do placebo w odniesieniu do zmiany WASO, TST i jakości snu. Z drugiej strony, trudno ocenić ogólną skuteczność leku, z uwagi na odsetek rezygnacji z badań (14,7%). Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia przeglądu Zheng 2020, związane z przyjętym modelowaniem (założenie jednorodności badań z wyjątkiem wpływu potencjalnych zmiennych, np. wiek, płeć, BMI, dawkowanie, metody oceny: obiektywne lub subiektywne oraz wyjściowe wartości parametrów snu). W przeglądzie Sys 2019 (oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ramelteonu w populacji osób starszych ≥ 65 lat) w większości włączonych badań również odnotowywano statystycznie istotną większą redukcję latencji snu oraz wydłużenie TST u pacjentów przyjmujących ramelteon w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Autorzy przeglądu Sys 2019 wskazują jednak na dużą niejednorodność włączonych badań i trudności przy ich porównywaniu. Zwracają uwagę, że czasem niewielkie zmiany ocenianych parametrów w badaniach są znamienne statystycznie. W ocenie autorów wyniki uzyskane dla ramelteonu są obiecujące, ale potrzebne są kolejne badania oceniające długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ leku na codzienne funkcjonowanie, które pozwoliłyby na sformułowanie konkretnych zaleceń.

Problem ekonomiczny

Prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie produktu leczniczego Rozerem w ramach importu docelowego. W zleceniu MZ wskazano na brak populacji (liczebność) w podanym wskazaniu, dodatkowo nie otrzymano opinii eksperckich, które pozwoliłyby na takie oszacowania. Odnalezione dane epidemiologiczne również nie pozwalają na wykonanie takich oszacowań.

Główne argumenty decyzji

Przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają pozytywnego stosunku korzyści terapeutycznych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rozerem w leczeniu bezsenności.

Rozerem należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zgodnie z zapisami druków informacyjnych produktu leczniczego Rozerem, nie zaleca się jego stosowania w leczeniu bezsenności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.26.2020 „Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną”. Data ukończenia: 17 marca 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2021 z dnia 22 marca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tetrabenazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tetrabenazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.

Uzasadnienie

Opinia dotyczy substancji czynnej tetrabenazyna. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest jeden lek zawierający tetrabenazynę – produkt Tetmodis. Lek ten jest zarejestrowany we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona i refundowany w ramach refundacji aptecznej, z poziomem odpłatności ryczałt.

Drugi lek zawierający tetrabenazynę (Dystardis) zarejestrowany jest we wskazaniach hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona i leczenie umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej, pomimo redukcji dawki/zmiany leku przeciwpsychotycznego. Dystardis nie jest w Polsce refundowany.

Dystonia jest chorobą układu ruchowego, związaną z niekontrolowanym powolnym skurczem mięśni szkieletowych o charakterze obrotowym lub zwrotnym o stałym, przewidywalnym wzorcu ruchowym prowadzącym do nieprawidłowej postawy ciała. Ruchy dystoniczne mogą przypominać mioklonie, gdy skurcze mięśni są szybkie i krótkotrwałe, lub mogą imitować drżenie, gdy skurcze mięśni są powtarzalne i rytmiczne. Ruchy dystoniczne mogą obejmować jedną lub wiele części ciała. Częstość występowania dystonii pierwotnej w populacji ogólnej szacuje się na poziomie ok. 15-30 / 100 000 mieszkańców, natomiast częstość występowania dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawicznymi jest trudna do ustalenia.



Nie odnaleziono badań raportujących odrębne dane dotyczące stosowania TBZ w populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi. Wyniki łączne, dotyczące populacji pacjentów z dystonią różnego rodzaju, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną, podano w badaniach retrospektywnych: Jankovic 1997, Paleacu 2004, Kenney 2007, Miguel 2017.

W badaniu Jankovic 1997 podano informację, iż nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie TBZ między typami dystonii. Znaczną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz doskonałą poprawę w funkcjonowaniu stwierdzono u 48/108 (45%) pacjentów z różnymi typami dystonii idiopatycznej. U dwóch pacjentów stwierdzono pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu. U pacjentów z dystonią późną odnotowano znacząco poprawę u 83 z 94 (89%) pacjentów podczas pierwszej oraz u 79 z 94 (85%) na ostatniej wizycie po zastosowaniu terapii TBZ.

Natomiast w badaniu Paleacu 2004 podano wyniki dla subpopulacji pacjentów z dystonią tułowia, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną. Poprawę stanu klinicznego raportowano u 12/26 (46%) z ocenianych chorych. Znaczną, umiarkowaną, łagodną poprawę raportowano odpowiednio u 2/26 (8%), 7/26 (27%), 3/26 (12%) pacjentów. Pogorszenie stwierdzono u 5/26 (19%) pacjentów, natomiast brak odpowiedzi na leczenie u 8/26 (31%) analizowanych pacjentów.

W badaniu Kenney 2007 również nie raportowano odrębnych danych dotyczących pacjentów z dystonią uogólnioną. Jednocześnie znaczącą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie obserwowano u ok. 69% pacjentów z dystonią.

Do badania Miguel 2017 włączono 6 pacjentów z dystonią, w tym 2 dystonią uogólnioną. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 5/6 (83%) analizowanych pacjentów. W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących pacjentów z dystonią uogólnioną.

Podsumowując, w powyższych badaniach poprawę w wyniku leczenia tetrabenazyną odnotowywano u około połowy chorych, 1/3 nie reagowała na leczenie, u pozostałych stan się pogorszył.

Analiza bezpieczeństwa: podsumowując dostępne badania, działania niepożądane występowały u większości badanych. Były to senność/zmęczenie, parkinsonizm, depresja, bezsenność, nerwowość/niepokój, akatyzja.

Należy podkreślić, że włączone badania cechują się poważnymi ograniczeniami, a żadne z nich nie odnosiło się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania substancji czynnej tetrabenazyna we wnioskowanej populacji, czyli wśród pacjentów z dystonią uogólnioną. W żadnym z odnalezionych opracowań nie zidentyfikowano zaleceń

odnoszących się bezpośrednio do leczenia dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawicznymi. W wytycznych EFNS 2011 dotyczących leczenia dystonii pierwotnych wskazano, iż z powodu braku wystarczających dowodów nie ma możliwości wydania rekomendacji dotyczących stosowania leków antydopaminergicznych (w tym tetrabenazyny) leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwcholinergicznych. W zaleceniach ANN 2019 oraz PTN 2019 jako potencjalnie skuteczne opcje farmakoterapii w leczeniu syndromów późnych, w tym m. in. dystonii późnej, wymienia się tetrabenazynę (poziom rekomendacji C), amantadynę (poziom rekomendacji C) oraz klonazepam (poziom rekomendacji B). Jako terapię zalecaną w leczeniu ogniskowej/segmentalnej dystonii polekowej we wszystkich opisywanych wytycznych wskazuje się wstrzyknięcia toksyny botulinowej (BoNT), a głęboką stymulację mózgu (DBS) jako dobrą opcję w przypadku jej nieskuteczności.

Problem ekonomiczny

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów zawierających tetrabenazynę, w zależności od dawkowania, szacunkowy koszt rocznej terapii, z perspektywy NFZ, wyniesie w wariancie minimalnym (populacja 80 pacjentów) od blisko 300 tys. PLN do blisko 870 tys. PLN. W wariancie maksymalnym (populacja 2800 pacjentów), z perspektywy NFZ, szacunkowy koszt wyniesie od 10,4 mln PLN do 30,3 mln PLN. Szacunkowe roczne koszty, z perspektywy wspólnej, wyniosą w wariancie minimalnym od ok. 300 tys. zł do ok. 870 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym od 10,5 mln PLN do 30,5 mln PLN.

Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi m. in. ze zróżnicowanego dawkowania tetrabenazyny oraz niepewności danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji.

Główne argumenty decyzji

1. Dostępne badania cechują się poważnymi ograniczeniami i nie odnoszą się bezpośrednio do populacji osób z dystonią uogólnioną, z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.
2. Tylko jedno wytyczne kliniczne, z siłą rekomendacji C, wskazują tetrabenazynę jako opcję terapeutyczną we wskazaniu dystonia późna.
3. Bardzo duża niepewność co do kosztów refundacji (od 300 tys. do 30,5 mln zł).

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 z późn. zm.), 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4220.57.2021 „Tetrabenazyna we wskazaniu: dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi pląsawicznymi”. Data ukończenia: 17 marca 2021 r.