



BP.401.51.2022.AG

**Protokół nr 49/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 12 grudnia 2022 roku
w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:04

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

1. Maciej Karaszewski
2. Marcin Kołakowski
3. Tomasz Młynarski
4. Rafał Niżankowski
5. Mateusz Oczkowski
6. Tomasz Pasierski
7. Jakub Pawlikowski
8. Rafał Suwiński
9. Janusz Szyndler
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Jyseleca (filgotinibum) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.
4. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Jyseleca (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Rada wysłuchiwała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dalszej części dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Mateusz Oczkowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. leku Ztalmy (import docelowy) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.

Projekt stanowiska Rady przedstawił: Janusz Szyndler

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski oraz Marcin Kołakowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 5. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 11:08.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 120/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Jyseleca (filgotynibum) w ramach programu
lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem
jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia (pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka) do kosztów najtańszego komparatora (najtańszego inhibitora JAK, dostępnego w polskim systemie refundacji). Rada wnioskuję o wprowadzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów JAK.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, colitis ulcerosa) jest rozlanym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. Liczebność pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w 2020 roku w Polsce wyniosła 73 235. Chorobowość wyniosła 191,4 (EASR 187,85) na 100 000. Chorobowość była większa u mężczyzn (201,4; EASR 202,7) niż u kobiet (182,0; EASR 175,5). Zapadalność wyniosła 12,5 (EASR 12,3). Rokowanie co do wyleczenia metodami zachowawczymi jest niepomyślne. Ogólna śmiertelność uległa jednak znacznemu obniżeniu. Rokowanie co do długości życia jest dobre.

Aktualnie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce opornym na konwencjonalną terapię dostępne są w ramach programu lekowego terapie: infliksymabem, ustekinumabem, tofacytynibem i wedolizumabem, co zgodne jest z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi (ECCO 2022 Europa, IG-IBD 2022 Włochy NICE 2019 Wielka Brytania, AGA 2020 USA). Filgotynib jest kolejnym

inhibitorem kinaz janusowych, który mógłby być stosowany w omawianym wskazaniu.

W wytycznych nie uwzględniono filgotynibu, co jest to związane z faktem, że w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Należy jednak wskazać, że większość wytycznych wskazuje na zasadność terapii aktualnie refundowanym inhibitorem JAK tzn. tofacytynibem.

Dowody naukowe

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania filgotynibu podawanego raz na dobę oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu łączonej fazy IIb/III (SELECTION) z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapaleniem jelita grubego (wynik od 6 do 12 zgodnie z kryteriami Mayo Clinic, podwyznik badania endoskopowego ≥ 2 , podwyznik krwawienia z odbytu ≥ 1 , podwyznik częstości oddawania stolca ≥ 1 oraz podwyznik ogólnej oceny według lekarza ≥ 2). Badanie SELECTION składało się z dwóch badań dotyczących leczenia indukującego (UC-1 oraz UC-2), po których przeprowadzono badanie dotyczące leczenia podtrzymującego (UC-3). Ogółem, leczenie w ramach tych badań trwało 58 tygodni.

W ramach badań UC-1 oraz UC-2 u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. U znacznie większego odsetka pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi (UC-1), otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach UC-1 oraz UC-2 w tygodniu 10. wyniósł odpowiednio 66,5% i 53,1% u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, a u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 46,7% i 17,6%.

W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (UC-3) u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg lub 100 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 58. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 58. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, dla dawki 100 mg nie uzyskano istotności statystycznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących filgotynib z wybranymi, refundowanymi komparatorami.

Wyniki metaanalizy sieciowej Lasa 2021 wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego filgotynibu vs placebo w obu populacjach: bez wcześniejszego leczenia biologicznego i z wcześniejszym leczeniem biologicznym. Wyższość wykazano w zakresie obu punktów końcowych: remisji klinicznej i poprawy endoskopowej. Filgotynib wykazał się w porównaniu do infliksymabu istotnie statystycznie niższą skutecznością dla punktu końcowego remisja kliniczna w populacji pacjentów bez wcześniejszego leczenia biologicznego. (OR=0,52 [95% CI: 0,28; 0,98]). Dla punktu końcowego poprawa endoskopowa w tej grupie badanych (OR=1,22 [95% CI: 0,44; 3,33]) oraz w grupie badanych po wcześniejszym leczeniu biologicznym różnica ta nie była istotna statystycznie dla obu punktów końcowych. W stosunku pozostałych komparatorów (tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab) w obu populacjach pacjentów i dla obu punktów końcowych nie wykazano istotnie statystycznie różnic.

Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2022 dla remisji klinicznej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego filgotynibu (200 mg) vs placebo (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,76]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania filgotynibu (200 mg) względem tofacytynibu (10 mg) (RR=1,76 [95% CI: 0,96; 3,30]). Dla remisji endoskopowej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego filgotynibu (200 mg) vs placebo (RR=0,36 [95% CI: 0,16; 0,73]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania filgotynibu (200 mg) względem tofacytynibu (10 mg) (RR=2,28 [95% CI: 0,68; 8,69]).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) pomiędzy filgotynibem vs placebo (OR=0,84 [95% CI: 0,64; 1,09]) oraz względem pozostałych komparatorów tj. infliksymabu (OR=0,89 [95% CI: 0,41; 1,91]), tofacytynibu (OR=0,87 [95% CI: 0,59; 1,29]), ustekinumabu (OR=0,75 [95% CI: 0,50; 1,13]), wedolizumabu (OR=1,08 [95% CI: 0,66; 1,78]).

Problem ekonomiczny

Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, stosowanie filgotynibu w miejsce komparatorów w horyzoncie 5 lat jest droższe w przypadku porównania z tofacytynibem, ustekinumabem oraz infliksymabem, natomiast tańsze w przypadku porównania z wedolizumabem o 3 129,11 PLN. W przypadku nieuwzględnienia RSS stosowanie filgotynibu w jest droższe w porównaniu ze wszystkimi przyjętymi komparatorami. Przy akceptacji proponowanego RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną.

Główne argumenty decyzji

1. Udowodniona przewaga nad placebo u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

2. *Prawdopodobna porównywalna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w stosunku do refundowanych komparatorów.*
3. *Refundacja kolejnego inhibitora kinaz janusowych powinna zwiększyć konkurencję cenową i w efekcie wygenerować oszczędności dla płatnika publicznego.*

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 2022 r., poz. 463), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.48.202 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)«”; data ukończenia 1 grudnia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 121/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna
na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji
pediatrycznej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku
Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji
w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego: Ztalmy, ganaxolone, zawiesina do sporządzania zawiesiny
doustnej 50mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji
w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej. Padaczka lekooporna
jest szczególną postacią padaczki, rozpoznawaną wówczas gdy podawanie
co najmniej dwóch właściwie dobranych i stosowanych w optymalnych dawkach
leków przeciwpadaczkowych nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami.
Zlecenie dotyczy pacjentów z mutacją w genie CDKL5, która skutkuje wczesnym
wystąpieniem wielolekoopornych napadów padaczkowych. W chwili obecnej
ganaksolon jest jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane wskazanie
dotyczące napadów padaczkowych u pacjentów mutacją CDKL5.*

Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo ganaksolonu w padaczce lekoopornej u pacjentów
z mutacją w genie CDKL5 było oceniane w jednym, podwójnie zaślepionym
badaniu RCT (Knight 20221). Po 17 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie
częstości napadów padaczkowych o -30,7% w grupie interwencji i o -6,9%
w ramieniu PLC w stosunku do wartości wyjściowej (pierwszorzędowy punkt
końcowy - różnica istotna statystycznie, $p=0,0036$).*

*W odniesieniu do kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, jakim było
zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w stosunku
do wartości bazowej różnica między grupami nie osiągnęła istotności
statystycznej (ganaksolon 12/49 (24%), placebo 5/51 (10%), różnica 14,7%, 95%*

CI - -4,7-33,8; $p=0,064$). W związku z hierarchiczną strategią analizy pozostałych z drugorzędowych punktów końcowych (między innymi - zmiana nasilenia choroby wyrażona w skali CGI-I, zmiana w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych), nie testowano statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że ganaksolon był dobrze tolerowany. Mniej, niż 5% pacjentów w grupie ganaksolonu, przerwało leczenie z powodu AE. Zdarzenia niepożądane, takie jak senność, gorączka i zakażenie górnych dróg oddechowych, nadmierne wydzielanie śliny i sedacja były częstsze wśród pacjentów w grupie ganaksolonu, niż wśród pacjentów w grupie placebo.

Zgodnie z konsensusem ekspertów (Amin 2022), w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5, rekomenduje się zastosowanie ganaksolonu. Wskazuje się także na możliwość zastosowania kannabidiolu (Epidyolex). Należy jednakże zauważyć, że epidyolex nie jest zarejestrowany do leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z mutacją w genie CDKL5 a ocena jego efektywności była przeprowadzona w jednoramiennym, otwartym badaniu na niewielkiej populacji pacjentów z tą mutacją ($n=20$) (Devinsky, 2018). Skuteczność ACTH, glikokortykosteroidów, wigabatryny, kwasu walproinowego i diety ketogennej jest ograniczona.

Problem ekonomiczny

Koszt pierwszego roku terapii jednego pacjenta, przy założeniu masy ciała równiej 14 kg wynosi od około 162 tys. PLN do 486 tys. PLN (w zależności od dawki). Roczna populacja pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wynosi od 6 do 16 pacjentów.

Główne argumenty decyzji

Dostępne dane kliniczne wskazują na umiarkowaną efektywność ganaksolonu w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z mutacją w genie CDKL5. Profil bezpieczeństwa leku był zadowalający.

Wobec bardzo ograniczonej efektywności alternatywnych metod leczenia finansowanie ganaksolonu w ramach importu docelowego Rada uznaje za zasadne.

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 2021 r., poz. 1285 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 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: WS.4211.2.2022.ZZK „Ztalmy

(ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5(ICD-10: G40.8) w populacji pediatricznej”. Data ukończenia: 09.12.2022 r.