

Rekomendacja nr 32/2015

z dnia 20 kwietnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, we wskazaniach:

- 1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie;**
- 2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082 ze względu na wiarygodność przedstawionych opracowań we wskazaniach:

1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie;
2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie;

z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postaci do stosowania doustnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Valcyte na proponowanych warunkach.

W ramach przedstawionej dokumentacji wnioskodawca wykonał porównanie z jedną technologią alternatywną (walgancyklowir w tabletkach), która we wnioskowanej populacji docelowej jest *de facto* niemożliwa do zastosowania z przyczyn obiektywnych. Nie wykonano

natomiast porównania z adekwatnym komparatorem, tj. gancyklowirem podawanym dożylnie i walgancyklowirem podawanym w warunkach szpitalnych.

Oszacowania przeprowadzone przez Agencję wskazują, że stosowanie gancyklowiru jest związane z niższymi kosztami, a istniejące ograniczenia przedstawionych przez wnioskodawcę analiz farmakoekonomicznych uniemożliwiają wiarygodną ocenę kosztów obu terapii i wpływ decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej na budżet płatnika publicznego.

Biorąc jednak pod uwagę populację, dla której stosowanie roztworu doustnego może pozwolić na zastosowanie adekwatnej terapii (w tym szczególnie populacji dziecięcej), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztu gancyklowiru, lub zagwarantowania w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, że ewentualne przekroczenie kosztów terapii zostanie zwrócone (przekroczenie powinno być oszacowane dla każdego pacjenta oddzielnie i powinno polegać na określeniu dziennego dawkowania i kosztu gancyklowiru i walgancyklowiru wynikającego z dawkowania, gdyby je zastosować alternatywnie u danego pacjenta, a następnie wskazaniu, że różnica między kosztami dziennego dawkowania podlegałaby zwrotowi).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Valcyte w postaci proszku do sporządzania zawiesiny, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postaci do stosowania doustnego. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie, wirus ma niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów. W zależności od statusu serologicznego dawcy i biorcy przed transplantacją u ponad 50% biorców stwierdza się zakażenie CMV, a u 10–50% chorobę CMV. Wskazane jest zapobieganie zakażeniu CMV poprzez stosowanie profilaktyki uniwersalnej lub leczenia wyprzedzającego. Choroba CMV wymaga leczenia do zahamowania replikacji wirusa.

Odsetek osób seropozytywnych w krajach wysokorozwiniętych szacuje się na około 40–60%, natomiast w krajach rozwijających się liczba ta osiąga poziom powyżej 80%.

Zgodnie z danymi Poltransplantu w 2014 r. dokonano 1 531 przeszczepów narządów mięsnych od zmarłych dawców, natomiast od żywych dawców wykonano 85 przeszczepień.

Zgodnie z danymi NFZ, w 2013 roku odnotowano ponad 200 świadczeń trwających powyżej 3 dni związanych z infekcją CMV wymagających hospitalizacji. Nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie czy hospitalizacja była związana z profilaktyką czy leczeniem już aktywnego zakażenia, wskazuje natomiast na dostępność leczenia.

PROCEDURA	LICZBA HOSPITALIZACJI
5.52.01.0001493: POWIKŁANIA INFEKCYJNE U CHOREGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU LUB SZPIKU - DIAGNOSTYKA, LECZENIE (DIAGNOSTYKA, LECZENIE PACJENTA OD 31 DNIA PO WYKONANIU PRZESZCZEPU) <4 DNI	565
W TYM HOSPITALIZACJE, DLA KTÓRYCH JAKO PIERWSZE ROZPOZNANIE WSKAZANO INFЕКCJE CMV	102
5.52.01.0001462: POWIKŁANIA INFEKCYJNE U CHOREGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU LUB SZPIKU - DIAGNOSTYKA, LECZENIE (DIAGNOSTYKA, LECZENIE PACJENTA OD 31 DNIA PO WYKONANIU PRZESZCZEPU) >3 DNI	2 440
W TYM HOSPITALIZACJE, DLA KTÓRYCH JAKO PIERWSZE ROZPOZNANIE WSKAZANO INFЕКCJE CMV	94
5.52.01.0001463: CIĘŻKIE POWIKŁANIA INFEKCYJNE U CHOREGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU LUB SZPIKU, WYMAGAJĄCE INTENSYWNEGO LECZENIA PRZECIWGRZYBICZEGO I/LUB PRZECIWWIRUSOWEGO - DIAGNOSTYKA, LECZENIE PACJENTA OD 31 DNIA PO WYKONANIU PRZESZCZEPU >3 DNI	520
W TYM HOSPITALIZACJE, DLA KTÓRYCH JAKO PIERWSZE ROZPOZNANIE WSKAZANO INFЕКCJE CMV	120

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne dotyczące CMV, uwzględniające ograniczenia w postaci niskiego klirensu kreatyniny lub trudności / brak możliwości połknięcia tabletki wskazują na równi do zastosowania walgancyklowir w formie doustnej jaki i gancyklowir podawany dożylnie.

W Polsce ze środków publicznych aktualnie finansowany w ramach wykazy leków refundowanych stanowiącego załącznik do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. jest jeden lek – walgancyklowir w postaci tabletek (Valcyte).

Gancyklowir w postaci doustnej, mimo że nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, to jest dostępny w lecznictwie zamkniętym może być finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń związanych z transplantacją narządów w katalogu JGP oraz w procedurach wysokospecjalistycznych.

W ocenianym przypadku istotne jest, że walgancyklowir (Valcyte) do grudnia 2014 roku był sprowadzany w ramach importu docelowego (od września posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, a sprowadzane do grudnia 2014 opakowania leku stanowiły kontynuację leczenia). Walgancyklowir w postaci roztworu mógł być w tym czasie sprowadzany w ramach importu docelowego także przez świadczeniodawców (część ze 118 wniosków na sprowadzenie i refundację leku wydanych w latach 2013-2014 była składana przez szpitale). W chwili obecnej walgancyklowir jest nabywany przez świadczeniodawców w drodze przetargów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Valcyte zawiera walgancyklowir, który jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyganozyny i hamuje replikację herpeswirusów in vitro i in vivo. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, to wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Valcyte we wskazaniach:

1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie;

2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie;

Wyżej wymienione wskazania różnią się od odpowiadającego problemowi zdrowotnemu wskazania rejestracyjnego ocenianego produktu leczniczego, jakim jest zapobieganie chorobie CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd miąższowy od dawcy zakażonego CMV.

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy farmakoekonomiczne odnoszą się do przedstawionego powyżej wskazania rejestracyjnego, w ramach którego populacja została zawężona do:

- chorych, u których niemożliwe jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci) oraz
- chorych, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę (w tym chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną leku Valcyte (VGC) w profilaktyce cytomegalii u biorców przeszczepów narządów miąższowych oparto na 1 nierandomizowanym badaniu (Pescovitz 2007) przeprowadzonym w schemacie grup krzyżowych, odnoszącym się do oceny biorównoważności walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru w postaci tabletek, który wnioskodawca uznał za lek o potwierdzonej efektywności klinicznej i jednocześnie komparator ocenianej technologii medycznej.

W badaniu wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku dla:

- maksymalnego stężenia leku we krwi - iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101),
- pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin - iloraz średnich AUC(0-24) – 100% (90% CI: 96; 104).

W odniesieniu do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1 godzinę, ale nie miała wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Różnica ta może być związana z koniecznością rozpuszczenia tabletki w przewodzie pokarmowym przed absorpcją.

Także dla biologicznego okresu półtrwania leku we krwi uznano, że średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

W badaniu Pescovitz 2007 ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie analizy następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów;

- częstość występowania działań niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analiza bezpieczeństwa (krótkookresowa - 2-dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru oraz 7-14 dni okresu follow-up) wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą roztwór doustny, a grupą otrzymującą tabletki. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w postaci tabletek stwierdzono wystąpienie bólu głowy prawdopodobnie związanego ze stosowaniem leku. Raportowane zdarzenia niepożądane były nieliczne i miały charakter łagodny. Nie zaobserwowano występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych określonych na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa, znajdowały się zaburzenia: krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia oraz pancytopenia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (głównie zakażenia dróg oddechowych) oraz objawy pochodzące z różnych grup terapeutycznych, takie jak: zaparcia, nudności, kaszel, duszności i gorączka. Ponadto ze względu na możliwość podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania walgancyklowiru u chorych z niewydolnością nerek lub po przeszczepie nerki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru u dorosłych, są: neutropenia, niedokrwistość, duszność oraz biegunka.

Podawanie walgancyklowiru związane jest z większym ryzykiem występowania biegunki niż podanie dożylnie gancyklowiru. Dodatkowo stosowanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.

Ogólny profil bezpieczeństwa po przeszczepieniu narządu mięszowego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednak niektóre działania niepożądane, takie jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, gorączka, ból brzucha i bezmocz, które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży, zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych. Neutropenię również zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego niż u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży nie było związku między występowaniem neutropenii a częstością zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami.

U dzieci po przeszczepieniu nerki, wydłużenie stosowania zapobiegawczego VGC do 200 dni nie było związane z ogólnym zwiększeniem się częstości zdarzeń niepożądanych. Częstość ciężkiej neutropenii (<500 neutrofilii/ μ l) była większa u dzieci po przeszczepieniu nerki leczonych do 200. dnia niż u dzieci leczonych do 100. dnia oraz w porównaniu do dorosłych biorców nerki leczonych do 100. dnia lub do 200. dnia.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia

Należy podkreślić, że pomiędzy analizą kliniczną wnioskodawcy (AKL) a wskazaniem ze złożonego wniosku refundacyjnego, a także wewnątrz samej analizy, istnieje szereg rozbieżności, co wpływa na wiarygodność analizy.

- Wskazania z wniosku refundacyjnego nie odnosi się bezpośrednio do statusu serologicznego CMV dawcy (D) i biorcy (B) przeszczepu. Także w badaniu przedstawionym w ramach AKL (Pescovitz 2007) uczestniczyli pacjenci z różnym statusem serologicznym (D+/B-, D+/B+ lub D-/B+). Wytyczne praktyki klinicznej zalecają profilaktykę uniwersalną CMV dla wszystkich

schematów uwzględnionych w przytoczonym badaniu. Natomiast wnioskodawca wskazuje populację docelową jako D+/B-, co jest zawężeniem w stosunku do wskazań z wniosku refundacyjnego.

- W badaniu Pescovitz 2007 wzięli udział dorośli chorzy (średnia wieku wynosiła 44,2 lata), natomiast populacja wskazana przez wnioskodawcę w analizie i wniosku nie ogranicza wieku, wobec czego obejmuje także dzieci w wieku 0-18 lat. Wnioskodawca wskazuje jedynie, że zgodnie z publikacją Vaudry 2009, wyniki uzyskane w badaniach na dorosłych można ekstrapolować na populację pediatryczną. Jednocześnie ChPL wskazuje, że bezpieczeństwo leku w populacji pediatrycznej może się jednak różnić.
- Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT) obejmującej zaledwie 23 pacjentów, co może powodować że nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych występujących z małą częstotliwością w populacji pacjentów leczonych VGC.
- Dawkowanie VGC w badaniu Pescovitz 2007 wynosiło 900 mg/dobę, a chorzy musieli mieć zachowane prawidłowe funkcje nerek i wątroby. Stanowi to nieścistość wobec deklarowanej w analizie populacji docelowej, gdzie wskazuje się że lek w postaci roztworu jest przydatny przede wszystkim u chorych wymagających mniejszej dawki (dawkowanie u dzieci zależy od powierzchni ciała i klirensu kreatyniny). Nie przedstawiono natomiast dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej niższego dawkowania.
- Oceny dokonano na podstawie jednego badania, do którego włączano chorych po przeszczepie nerki. Nie przedstawiono danych dla chorych po przeszczepie innego narządu.
- W profilaktyce i leczeniu cytomegalii zgodnie z dostępnymi wytycznymi klinicznymi (przytoczonymi również przez wnioskodawcę) jest możliwe zastosowanie kilku leków, poza walgancyklowirem podawanym doustnie, są to: gancyklowir podawany dożylnie lub doustnie, a także walacyklowir. Wnioskodawca przedstawił natomiast porównanie VGC w porównaniu z tą samą technologią medyczną co oceniana, tylko w postaci tabletek (jako argument podano, że jest refundowana). Jednocześnie wnioskodawca wskazuje, że populacją docelową dla ocenianej technologii są pacjenci mający trudności z połykaniem (w tym dzieci od momentu urodzenia) lub wymagający mniejszej dawki leku niż dostępna w tabletkach. Podejście to jest sprzeczne z doborem komparatora, który nie jest możliwy do zastosowania w tej populacji chorych (brak możliwości połknięcia tabletki czy dostosowania dawki). Wobec tak wybranej populacji należałoby porównać lek z technologią alternatywną, która może mieć zastosowanie w populacji docelowej. Taką technologią byłby gancyklowir w postaci dożylniej z uwagi na postać leku i możliwość doboru dawkowania. Lek ten jest także zalecany do stosowania przez wytyczne kliniczne. Mimo, że lek nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, to jest dostępny w lecznictwie zamkniętym i finansowany ze środków publicznych (w ramach świadczeń związanych z transplantacją narządów w katalogu JGP oraz w procedurach wysokospecjalistycznych).
- Przegląd systematyczny z metaanalizą Vaziri 2014 wskazuje, że terapia walgancyklowirem doustnym jest porównywalna z terapią gancyklowirem dożylnym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii walgancyklowiru w postaci roztworu względem walgancyklowiru w postaci tabletek wnioskodawca przeprowadził wykorzystując technikę minimalizacji kosztów (CMA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto horyzont czasowy równy około [REDAKTOWANO]. Średnie dawkowanie przyjęto na poziomie [REDAKTOWANO] mg/dobę.

Przeprowadzona analiza wykazała, że przy uwzględnieniu powyższych założeń stosowanie walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzenia roztworu w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego o 14,06 PLN w horyzoncie czasowym analizy oraz wiąże się z takim samym kosztem z perspektywy poszerzonej.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości, testująca wydłużenie okresu terapii oraz zwiększenie dawki dobowej, wykazała, iż przyjęcie parametrów skrajnych zwiększa różnicę w kosztach, nie zmieniając wnioskania (Valcyte w postaci proszku pozostaje tańszy od tabletek).

Wątpliwości co do wyników analizy budzą założenia przyjęte przez wnioskodawcę.

- W badaniu Pescovitz 2007 przedstawionym w AKL wzięli udział dorośli chorzy, u których stosowano dawkowanie VGC zgodne z ChPL. Natomiast do obliczeń w analizie ekonomicznej przyjęto dawkowanie na podstawie opinii eksperta, które jest znacznie niższe od zalecanego - średnia dawka uwzględniona w obliczeniach stanowi [REDAKTOWANO] dawki dobowej dla dorosłych zalecanej w ChPL. Wynika to z przyjętej przez wnioskodawcę struktury pacjentów, gdzie założono, że leczonych VGC w postaci roztworu będzie:

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Bardzo prawdopodobne jest, że w rzeczywistości dawkowanie będzie znacznie wyższe, gdyż wskazuje na to dawkowanie w badaniu Vaudry 2009 (720 mg/dobę), a także średnia ważona dawka dobowa w populacji docelowej wynikająca z uwzględnienia odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki ([REDAKTOWANE] mg/dobę), które wykorzystano do analizy wrażliwości.

- Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął horyzont czasowy równy ok. 91 dni, natomiast w ramach analizy wrażliwości testował jego wydłużenie do 100 lub 200 dni w przypadku przeszczepu nerki. Należy wskazać, że wobec częstości transplantacji nerek wysoce prawdopodobne jest, że okres terapii najczęściej osiągnie długość 200 dni, co wiąże się ze wzrostem kosztów terapii pojedynczego pacjenta, jakimi zostanie obciążony płatnik. Wobec tego i faktu, że wskazania zamieszczone we wniosku refundacyjnym dotyczą okresu 100 lub 200 dni, warianty te powinny zostać przedstawione w analizie podstawowej.
- Analiza wnioskodawcy zawiera porównanie jedynie z jedną technologią, która nie stanowi komparatora wobec wybranej populacji docelowej (stosowanie niepodzielnych z uwagi na teratogenność tabletek w populacji wymagającej zmniejszenia dawki lub mającej trudności z połknięciem nie będzie możliwe). Podobnie jak w analizie klinicznej powinno zostać wykonane porównanie z gancyklowirem (GC) w postaci dożylniej.

Podstawowe dawkowanie gancyklowiru u dorosłych zgodnie z ChPL Cymevene wynosi w dawce początkowej 10 mg/kg mc/dobę, a w dawce podtrzymującej ok. 5 mg/kg mc/dobę. DDD gancyklowiru wyznaczone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,5 mg na dobę. Jednakże dawki te wydają się zbyt wysoka dla wybranej populacji docelowej z uwagi na występujące w tej grupie pacjentów upośledzenie czynności nerek (jak wskazuje wnioskodawca - klirens kreatyniny 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani) oraz ich wiek (populacja obejmuje też dzieci w wieku od 0-18 lat). ChPL Cymevene nie podaje dawkowania u dzieci, ale podano dawkowanie dla chorych z niskim klirensiem kreatyniny, które wygląda następująco:

- 25-49 ml/min – dawka początkowa: 2,5 mg/kg mc/dobę, dawka podtrzymująca: 1,25 mg/kg mc/dobę
- 10-24 ml/min – dawka początkowa: 1,25 mg/kg mc/dobę, dawka podtrzymująca: 0,625 mg/kg mc/dobę

Oszacowanie średniej dawki przeprowadzono w oparciu o strukturę populacji jaką wykorzystał wnioskodawca. Dawki GC w poszczególnych grupach pacjentów dostosowano proporcjonalnie do dawek VCG, chyba że ChPL Cymvene wskazywała zalecane dawkowanie. Przyjęto konserwatywnie, że w obliczeniach uwzględnia się jedynie dawkę początkową leku (takie podejście zawyża ilość miligramów i koszt leku, co stanowi ograniczenie przeprowadzonych oszacowań). Z uwagi na dawkowanie GC na kg masy ciała przyjęto, że średnia waga osoby dorosłej wynosi 70 kg, a średnia waga dziecka (w wieku 0-18 lat) wynosi 29,5 kg.

Koszt za miligram substancji czynnej wyznaczono na podstawie ceny za opakowanie Cymevene (gancyklowir), proszek do sporz. roztw. do inf., 500 mg, 1 fiolka, odnalezionej w dokumentach przetargowych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z 2015 roku (184,00 zł), powiększonej o VAT i marżę 5% (uwzględnienie marży na tym poziomie prawdopodobnie zawyża koszt leku, co stanowi ograniczenie przeprowadzonych oszacowań).

Koszt terapii GC w podaniu dożylnym, przy uwzględnieniu w obliczeniach uśrednionego dawkowania dla wszystkich grup pacjentów (podejście analogiczne do zastosowanego przez wnioskodawcę) i horyzontu czasowego przyjętego przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, jest niższy od kosztu VGC w postaci roztworu o 2 342,34 zł na jednego pacjenta (perspektywa płatnika publicznego, wariant prawdopodobny).

Należy jednak zaznaczyć, że sprowadzając porównanie obu leków jedynie do populacji dorosłych chorych wymagających podstawowego dawkowania (unikając tym samym ograniczeń wynikających z uśredniania liczby miligramów w oszacowaniach), przy horyzoncie analizy przyjętym przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, zastąpienie VGC przez GC generuje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynoszące 1 707,13 zł na jednego pacjenta (perspektywa płatnika publicznego, wariant prawdopodobny).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Dla porównania VGC w postaci roztworu doustnego vs. VGC w tabletkach, maksymalna cena zbytu netto, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami jest równa zero, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta, wynosi 935,41 PLN, co wynika z mechanizmu działania grupy limitowej przy założeniu, że udział Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie przekroczy 15% udział w obrocie ilościowym w tej grupie limitowej.

Dla porównania VGC w postaci roztworu doustnego vs. GC w podaniu dożylnym, urzędowa cena zbytu, przy której zrównują się koszty obu terapii powinna wynieść 772,8 zł (przy cenie zbytu netto GC IV 184 zł netto).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2015 - czerwiec 2017). Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji określono w wariancie podstawowym analizy na [] osób, spośród 806, u których występuje wnioskowane wskazanie, tj. dorośli i dzieci niezakażeni wirusem CMV, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięsisty od dawcy zakażonego CMV.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, stosowanego w populacji docelowej określonej przez wnioskodawcę, łączne wydatki płatnika publicznego spadną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o:

- 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r.,
- 30,73 tys. PLN (27,64 tys. PLN; 33,82 tys. PLN) w 2016 r.,
- 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Szacowane koszty refundacji leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wynoszą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym):

- 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r.,
- 443,78 tys. PLN (399,16 tys. PLN; 488,41 tys. PLN) w 2016 r.,
- 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej.

- Wnioskodawca we wszystkich swoich analizach zakłada, że zapobieganie rozwojowi cytomegalii jest prowadzone tylko w przypadku sytuacji, kiedy biorca przeszczepu ma status serologiczny ujemny (B-) a dawca dodatni (D+). Wytyczne kliniczne wskazują natomiast, że stosowanie profilaktyki uniwersalnej jest możliwe także w przypadku D+/B+ lub D-/B+. Wobec tego uwzględnienie jedynie statusu D+/B- stanowi zawężenie populacji, skutkujące zmniejszeniem wykazywanych wydatków płatnika publicznego.
- Bardzo prawdopodobne jest, że w rzeczywistości dawkowanie będzie znacznie wyższe, gdyż wskazuje na to dawkowanie w badaniu Vaudry 2009 (720 mg/dobę), a także średnia ważona dawka dobową w populacji docelowej wynikająca z uwzględnienia odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki ([] mg/dobę). Zastosowanie w obliczeniach niskiego dawkowania zaniża szacowane wydatki płatnika po objęciu refundacją wnioskowanego leku.
- Analiza wnioskodawcy nie zawiera porównania z właściwym komparatorem w wybranej dla walgancyklowiru populacji chorych, tj. gancyklowirem w podaniu dożylnym, za którym przemawia możliwość dostosowania dawki oraz droga podania.

Przy uwzględnieniu wyliczeń wykonanych dla GC w analizie ekonomicznej oraz liczebności populacji określonej przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, oszczędności wynikające ze stosowania GC w miejsce VGC wynoszą w perspektywie płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym:

- 128 336,95 zł w okresie od lipca do grudnia 2015 r.,
- 256 673,90 zł w 2016 r.,
- 128 336,95 zł w okresie od stycznia do czerwca 2017 r.

Przy interpretacji powyższych wyników należy mieć na względzie ich ograniczenia przedstawione w rozdziale dotyczącym analizy ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych (10 dokumentów) dotyczących stosowania walgancyklowiru w ocenianych wskazaniach:

- 6 było pozytywnych - American Society of Transplant Surgeons i American Society of Transplantation (ASTS+ AST 2013), Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC 2013), The Transplantation Society (TTS 2013), British Transplantation Society (BTS 2011), Kidney Health Australia – Caring for Australasian with Renal Impairment (KHA-CARI 2011), Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT 2010);
- 3 pozytywne z ograniczeniami - American Association for the Study of Liver Disease i American Society of Transplantation (AASLD+AST 2012-2013), Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop (CSTCW 2005), Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2009);
- 1 negatywna - Canadian Paediatric Society (CPS 2013).

Wszystkie wytyczne (prócz kanadyjskiej rekomendacji CPS 2013) odnosiły się pozytywnie do stosowania walgancyklowiru doustnie (bez rozróżnienia między tabletkami a proszkiem) w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie.

Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej długości podawania leku - większość (amerykańskie ASTS+ AST 2013 i CCHMC 2013, międzynarodowa TTS 2013, brytyjska BTS 2011, australijska KHA-CARI 2011, polska PTT 2010) zaleca okres do 6 miesięcy (lub 200 dni), a tylko 3 (amerykańska AASLD+ AST 2012-2013, kanadyjska CSTCW 2005, międzynarodowa KDIGO 2009) ograniczają okres podawania leku do 3 miesięcy.

W ramach zapobiegania rozwojowi CMV aż 7 z odnalezionych dokumentów zaleca do stosowania także gancyklowir podawany dożylnie (AASLD+AST 2012-2013; ASTS+ AST 2013; CCHMC 2013; CPS 2013; CSTCW 2005; KHA-CARI 2011; PTT 2010).

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla leku Valcyte w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego, z czego 2 pozytywne wydane przez Scottish Medicines Consortium (SMC 2003, 2010) oraz Haute Autorité de Santé (HAS 2013), zaś jedna pozytywna z ograniczeniami - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2011), wskazująca iż finansowanie leku Valcyte w ramach 200. dniowego postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV u chorych D+/B- po przeszczepie

nerki, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min, ale niezasadne jest jego finansowanie w ramach "shared care" na terenie Walii.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Valcyte w postaci zawiesiny:

- jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Grecja, Portugalia i Węgry), a w 4 pozostałych nie jest prowadzona sprzedaż leku.
- we wszystkich krajach jest finansowany z 100% odpłatnością,
- w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka,
- jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Grecja, Portugalia i Węgry), a w 4 pozostałych nie jest prowadzona sprzedaż leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.02.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-596(4)/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082 we wskazaniach: 1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie; 2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Valcyte (walgancyklowir), EAN 5902768001082, we wskazaniu: „zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie; zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Valcyte (walgancyklowir), EAN 5902768001082, we wskazaniu: „zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie; zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-10/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Valcyte (walgancyklowir) we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom: 1) narządów mięszzowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie 2) nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie. Analiza weryfikacyjna.
3. Magdalena Durlik, Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych, NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 157-163
4. Dominika Dęborska-Materkowska, Magdalena Durlik, Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji nerki, Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 3, 162–168