



**Protokół nr 23/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 12 sierpnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Agata Maciejczyk
3. Michał Myśliwiec
4. Jakub Pawlikowski
5. Rafał Suwiński
6. Zbigniew Szawarski
7. Janusz Szynkler
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz
9. Marek Wroński

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Paweł Grieb

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Duodart (dutasteryd + tamsulosyny chlorowodorek) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczolem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. myeloplasic syndromes, MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS), z przewlekłą białaczką



Handwritten signature

mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (ryfabutyna) we wskazaniu: mykobakterioza płuc; gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma; gruźlica wielolekooporna.
8. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Rafał Suwiński.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Rafała Suwińskiego.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-BP-4351-1/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry’ego”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Stanowisko stowarzyszenia pacjentów przedstawił jego przedstawiciel.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiołka kod EAN5909990013654 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiołka, kod EAN5909990971213 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4350-4/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

W tym miejscu decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad. W pierwszej kolejności omówiony zostanie pkt 7 a następnie pkt 6 porządku obrad.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-19/2013 „Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

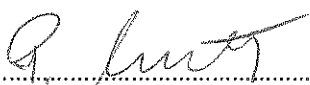
Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4352-2/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. Prowadzący posiedzenie Rafał Suwiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:00.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Rafał Suwiński
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 162/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta)
kod EAN 5909990013654 w programie lekowym
„Leczenie choroby Fabry’ego”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry’ego”.

Uzasadnienie

Lek Fabrazyme (agalzydaza beta) jest propozycją leczenia przyczynowego w chorobie Fabry’ego. Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednak na jego istotny wpływ na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry’ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany. W odniesieniu do proponowanego programu lekowego należy zauważyć, że większość badań dotyczących skuteczności leku przeprowadzonych było na osobach pełnoletnich z objawami choroby oraz wykazywało istotne różnice w reakcji na lek pomiędzy kobietami i mężczyznami. Dlatego słabo uzasadnione wydaje się objęcie terapią wszystkich osób powyżej 8 roku życia, bez objawów choroby, w oparciu jedynie o badania laboratoryjne i molekularne. Niezbyt precyzyjne kryteria wyłączenia niosą ryzyko niezasadnego przedłużania nieskutecznej i kosztownej terapii. W chwili obecnej trwają badania kliniczne nad wpływem agalzydazy beta na



przebieg choroby, których wyniki mogą być uwzględnione w ponownej ocenie skuteczności produktu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-12499-719/LP/13, data wpływu do AOTM 31.05.2013 r.) na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN 5909990013654 oraz Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN 5909990013654.

Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, zespołem chorobowym, spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania wynosi 1/40 000 żywych urodzeń, zaś liczba chorych w Polsce jest określana na 40-70 osób. Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej. Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Agalzydaza beta jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa galaktozydazy A. Jej sekwencja aminokwasów, jak i sekwencja nukleotydów, która ją koduje, są identyczne z naturalną postacią alfa galaktozydazy.

Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonna naczyń oraz komórek mięszzowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii medycznych, zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, do których AOTM wystąpiła o opinię, zalicza się agalzydazę alfa (produkt leczniczy Replagal), która nie jest w Polsce refundowana oraz brak substytucji ERT.

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted]

Ocenę opłacalności stosowania agalzydazy beta w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego wykonano w ramach [Redacted]

Analiza została przeprowadzona: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z Wytycznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne, różniące oceniane technologie medyczne: koszt leku i koszt jego podania oraz koszt badań diagnostycznych. [redacted]

[redacted]

Model od podstaw został wykonany przez Wnioskodawcę.

[redacted]

[redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego [redacted] maksymalnie wynosiłaby [redacted].

[redacted]

Opublikowane analizy ekonomiczne wskazują na niską skuteczność i niewspółmierne wysokie koszty terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej analizy jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme® (agalzydaza beta), który będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie w ramach Programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego. Populację stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedoborem alfa-galaktozydazy A). [redacted]

[redacted]. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2013r. do końca czerwca 2015r. W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz scenariusz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest refundowany w omawianym wskazaniu. [redacted]

[redacted] Każdy ze scenariuszy zaprezentowany został w wariantach minimalnym, maksymalnym i prawdopodobnym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Nie stwierdzono błędów i uchybień wpływających to wiarygodność analizy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania dotyczące finansowania produktów generycznych, których wprowadzenie pozwoli na osiągnięcie znacznych oszczędności w budżecie płatnika publicznego.

Wprowadzenie leku Fabrazyme oraz jednocześnie zastosowanie proponowanych rozwiązań tj. objęcia refundacją pierwszych odpowiedników w poszczególnych grupach limitowych i Chemioterapii Niestandardowej, pozwoli, zdaniem Wnioskodawcy zaoszczędzić ok. 688 tys. PLN (w scenariuszu minimalnym – 6,2 mln PLN; w maksymalnym – 26,3 mln PLN) w łącznym horyzoncie czasowym rozpatrywanym w analizie, lipiec 2013 r. – czerwiec 2015 r.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych Wnioskodawca odnalazł 9 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii choroby Fabry'ego. AOTM dodatkowo przedstawił wnioski z opracowania francuskiego Prescrire (2003).

We wszystkich wytycznych autorzy wskazują, iż w leczeniu choroby Fabry'ego znajduje zastosowanie enzymatyczna terapia zastępcza oraz leczenie objawowe. Tylko wytyczne rządu australijskiego określają, że zastosowanie znajduje tylko agalzydaza alfa, jednak wybór taki podyktowany był wysokimi kosztami terapii agalzydazą beta.

W ramach leczenia objawowego stosowane są leki oraz procedury medyczne, których celem jest m.in. zmniejszenie bólu neuropatycznego (leki przeciwdrgawkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiaty), zmniejszenie zaburzeń ze strony nerek (inhibitory konwertazy angiotensyny, dializy, przeszczepienie nerek), zmniejszenie zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz profilaktyka udarów (leki przeciwdławicowe, diuretyki, leki przeciwarytmiczne, leki przeciwzakrzepowe, wszczepienie defibrylatora, leki przeciwplatekcyjne).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych Wnioskodawca odnalazł 8 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ETZ w terapii choroby Fabry'ego. Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee (PTAC) nie rekomenduje stosowania ERT ze względu na zbyt wysoki koszt terapii i wskazuje, że u chorych należy stosować leczenie objawowe. Stosowania ERT nie rekomenduje również Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), a jako uzasadnienie rekomendacji wskazano, iż terapia nie wpływa pozytywnie na istotne kliniczne punkty końcowe, a jej koszt jest bardzo wysoki.

La Haute Autorité de Santé (HAS), która wskazuje ERT (zarówno agalzydaza alfa jak i beta) jako terapię, która powinna być stosowana w pierwszej linii leczenia u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. W rekomendacji tej dodatkowo określono, że standardem klinicznym jest również leczenie objawowe. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) rekomenduje stosowanie algalzydazy alfa i beta.

Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) określa natomiast, że ze względu na fakt, iż nie ma wystarczających danych, które wskazywałyby na jakąkolwiek kliniczną różnicę pomiędzy agalzydazą alfa i beta w zarejestrowanych dawkach, cena agalzydazy beta powinna być obniżona tak, aby roczny koszt leczenia jednego chorego był taki jak podczas leczenia agalzydazą alfa.

Dodatkowe uwagi Rady

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego udowodniono poprawę kliniczną lub stabilizację choroby u leczonych osób dorosłych płci męskiej i chłopców z wyraźnymi objawami klinicznymi oraz

objawowych kobiet, zaś program lekowy „Leczenie choroby Fabry’ego” w kryteriach włączenia dopuszcza stosowanie ERT agalzydazą beta u wszystkich chorych ze zdiagnozowanym niedoborem galaktozydazy A.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-4351-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry’ego, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu 12 sierpnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska)



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta)
kod EAN 5909990971213 w programie lekowym
„Leczenie choroby Fabry’ego”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry’ego”.

Uzasadnienie

Lek Fabrazyme (agalzydaza beta) jest propozycją leczenia przyczynowego w chorobie Fabry’ego. Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednak na jego istotny wpływ na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry’ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany. W odniesieniu do proponowanego programu lekowego należy zauważyć, że większość badań dotyczących skuteczności leku przeprowadzonych było na osobach pełnoletnich z objawami choroby oraz wykazywało istotne różnice w reakcji na lek pomiędzy kobietami i mężczyznami. Dlatego słabo uzasadnione wydaje się objęcie terapią wszystkich osób powyżej 8 roku życia, bez objawów choroby, w oparciu jedynie o badania laboratoryjne i molekularne. Niezbyt precyzyjne kryteria wyłączenia niosą ryzyko niezasadnego przedłużania nieskutecznej i kosztownej terapii. W chwili obecnej trwają badania kliniczne nad wpływem agalzydazy beta



na przebieg choroby, których wyniki mogą być uwzględnione w ponownej ocenie skuteczności produktu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-12499-719/LP/13, data wpływu do AOTM 31.05.2013 r.) na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN5909990013654 oraz Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN5909990971213 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór beta-galaktozydazy A) w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 162/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 162/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 162/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 162/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 162/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 162/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 162/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 162/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 162/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 162/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 162/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 162/2013.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-4351-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry'ego, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu 12 sierpnia 2013r..



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.
w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Duodart
(dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie
umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu
krokowego

Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością, pod warunkiem wprowadzenia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Dane kliniczne dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone. Rada docenia jednak proponowany instrument podziału ryzyka, co sprawia, że stosowanie leku staje się efektywne kosztowo z punktu widzenia płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego produktu leczniczego: Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum); kapsułki twarde 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek - butelka, kod EAN 5909990793464 we wskazaniu N40.6 (ICD-10) leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (z ang. Benign prostatic hyperplasia- BPH) u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W stanowisku nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011 r., Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart (dutasteride + tamsulosin hydrochloride) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart® nie wnosił istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten mógłby być większy niż przewidywany w przedstawionych analizach, w przypadku stosowania preparatu w populacji pacjentów bez jednoznacznych wskazań do stosowania terapii łączonej, obejmującej inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk



Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) jest chorobą związaną z rozrostem komórek gruczołowych. Występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50 roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60 roku życia. Odstek mężczyzn po 70 roku życia z histopatologicznymi cechami BPH wynosi ok 80%.

Według danych GUS za rok 2010 w Polsce żyje obecnie prawie 8 mln mężczyzn powyżej 40 r.ż. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u połowy będzie dawał dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) lub BPO (przeszkoda podpęcherzowa), to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego.

Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obciążoną wzrastającym odsetkiem powikłań. Nieleczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego może prowadzić do poważnych powikłań takich jak: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon. W związku z tym, głównym celem leczenia BPH jest złagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjentów oraz opóźnienie progresji choroby (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności zabiegu chirurgicznego).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Duodart, kaps. 30, 0,5 mg + 0,4 mg, kod EAN: 5909990793464

Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5- α -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie prostaty i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulosyna blokuje receptory adrenergiczne α 1a i α 1d mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Leki mają komplementarny mechanizm działania, zwiększają przepływ cewkowy i zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 22.06.2010r.

Wnioskowana technologia (dutasteryd 0,5mg + tamsolusyna 0,4 mg) została zarejestrowana przez FDA w leczeniu BPH pod nazwą handlową Jalyn (GlaxoSmithKline) w dniu 21 grudnia 2010 roku.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej, do obrotu dopuszczony jest również Duodart w opakowaniu zawierającym 90 kapsułek (kod EAN: 5909990793471).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla terapii skojarzonej składającej się z połączenia dutasterydu oraz tamsulozyny w populacji pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w analizie wnioskodawcy wskazano jeden inny schemat terapii skojarzonej (połączenie fina sterydu z tamsulozyną) oraz 2 leki stosowane w monoterapii (dutasteryd lub tamsulozyna). Proponowane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się stosowanie w ramach leczenia farmakologicznego leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych, a także z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy. Mimo to, w większości odnalezionych rekomendacji klinicznych podkreśla się wyższą skuteczność stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapiami. Ponadto w wytycznych wskazuje się na zasadność włączenia terapii skojarzonej dopiero w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię lub też w przypadku występowania nasilonych objawów przy istniejącym znacznym powiększeniu prostaty (w niektórych rekomendacjach wskazuje się również na podniesiony poziom PSA). W odniesieniu do wytycznych klinicznych oraz do opinii eksperckich, wydaje się, że technologią która zostanie zastąpiona jest najprawdopodobniej terapia skojarzona składająca się z dowolnego leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy oraz leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów

z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu z terapią finasterydem w połączeniu z tamsulozyną oraz tamsulozyną i dutasterydem stosowanymi w monoterapii. W związku z uznaniem terapii skojarzonej za najbardziej odpowiedni komparator, poszukiwano badań porównujących politerapie.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej, odnaleziono jedno badanie (Mohanty 2006) porównujące dwie różne terapie skojarzone. Mając na uwadze liczne ograniczenia badania (2 punkty w skali Jadad), można stwierdzić, iż leczenie za pomocą duta sterydu w skojarzeniu z tamsulozyną istotnie statystycznie redukuje ogólne wyniki w skali IPSS (zarówno w 12 jak i 24 tygodniu obserwacji), w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem finasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną. Ponadto istnieje istotnie statystyczna różnica na korzyść wnioskowanej technologii, pomiędzy wynikami skali IPSS związanej z trudnościami w oddawaniu moczu, w porównaniu z technologią alternatywną. Istotne statystycznie wyniki związane były również ze zwiększeniem maksymalnego przepływu cewkowego, skróceniem czasu do oddania moczu oraz ze zwiększeniem maksymalnej ilości oddawanego moczu w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej, jednak dotyczyły one porównania efektywności praktycznej duta sterydu z efektywnością finasterydu. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stosowania duta sterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Bezpieczeństwo stosowania

W charakterystyce produktu leczniczego Duodart[®], na podstawie wyników z przeprowadzonego badania biorównoważności, nie podano działań niepożądanych dla produktu Duodart, lecz wymieniono działania niepożądane wymienione w badaniu CombAT, w którym jednocześnie, raz na dobę podawano duta steryd (0,5 mg) oraz tamsulozynę (0,4 mg). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku: 22%, 6%, 4% i 2%. Wśród działań niepożądanych stosowania terapii skojarzonej wymienia się: zawroty głowy, niewydolność serca, impotencję, zmniejszone libido, zaburzenia wytrysku nasienia, zaburzenia piersi – w tym powiększenie i/lub tkliwość piersi.

Celem badania Mohanty 2006 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych terapii skojarzonych. Mimo to, w badaniu oceniano niewiele punktów związanych z bezpieczeństwem. Ponadto w badaniu tym uwzględniono stosunkowo krótki okres obserwacji (24 tyg.). Niemniej jednak, na podstawie ocenianych w badaniu punktów końcowych, które odnosiły się do bezpieczeństwa (parametry życiowe, ocena funkcjonowania wątroby, wpływ na funkcjonowanie seksualne), można stwierdzić, że obie terapie w okresie obserwacji badania cechują się podobnym bezpieczeństwem.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, analitycy Agencji przeszukali strony internetowe FDA, EMA oraz URPL – nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych poza tymi wskazanymi w ChPL.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (analiza kosztów-użyteczności), była ocena opłacalności stosowania Duodartu w leczeniu pacjentów, u których występują umiarkowane lub ciężkie objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej, w 30 –letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym. Ponadto w ramach analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości w horyzoncie 4- i 10-letnim. Populację badaną w analizie stanowili mężczyźni z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Interwencję wnioskowaną – Duodart (0,5 mg dutasterydu i 0,4 mg tamsulozyny) porównywano z terapią skojarzoną składającą się z finasterydu (5 mg) i tamsulozyny (0,4 mg), monoterapią z zastosowaniem tamsulozyny (0,4 mg) oraz monoterapią z zastosowaniem dutasterydu (0,5 mg). W modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe obejmujące: zmianę nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ocena w skali IPSS), prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zgonu, wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym.

Dla porównania dutasterydu i tamsulozyny z finasterydem i tamsulozyną ICUR i progową cenę zbytu oszacowano jako:

- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa NZF [redacted];
- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa NFZ [redacted];
- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa wspólna [redacted];
- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa wspólna [redacted].

Należy zaznaczyć, iż niepewność parametrów nie wpływa na wnioski analizy podstawowej. Analitycy Agencji nie stwierdzili błędów czy ograniczeń, które mogłyby wpływać na wnioski płynące z analizy.

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych, dutasterydu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną, nie porównywano z terapią skojarzoną. Mimo braku możliwości porównania wniosków płynących z odnalezionych analiz z analizą ekonomiczną wnioskodawcy (ze względu na brak analiz ekonomicznych, w których komparatorem byłaby terapia skojarzona), można stwierdzić, że model przedstawiony przez wnioskodawcę jest zbieżny z modelami przedstawionymi w odnalezionych analizach. Obliczone inkrementalne współczynniki użyteczności kosztowej nie przekraczają przyjętego w analizie progu opłacalności. Należy zauważyć, [redacted] (analiza z perspektywy płatnika), dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi terapię dominującą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy [redacted]

Nie odnaleziono błędów w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. [redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do preparatu złożonego, zawierającego alfabloker i inhibitor 5-alfa-reduktazy.

W większości wytycznych dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, wymienia się jednak terapię skojarzoną tymi dwoma grupami leków, jako opcję terapeutyczną skuteczniejszą od monoterapii, w przypadku jednoczesnych: średnich do ciężkich objawów LUTS, powiększonej prostaty (> 40ml) oraz zmniejszono maksymalnego przepływu cewkowego.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: z Australii, Francji, Danii i Szkocji. Refundacja Duodartu/Combodartu jest rekomendowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przez PBAC, HAS oraz SMC. Natomiast Danish Health and Medicines Authority nie rekomenduje finansowania Duodartu/Combodartu z powodu wysokiego kosztu leczenia w stosunku do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Dodatkowo odnaleziono 5 lokalnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Combodart w Wlk. Brytanii. W 3 z nich (Hertfordshire NHS, MMMMB 2011 i GMMMG 2010) nie zaleca się rutynowego stosowania Combodartu z powodów takich, jak: wysoki koszt w porównaniu z innymi skojarzeniami leków z grupy α -blokerów oraz inhibitorów 5 α -reduktazy, czy trudność w dobraniu indywidualnej dawki.

W rekomendacji Berkshire West NHS 2011 zwraca się uwagę, że Combodart powinien mieć niski status w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, za wyjątkiem pacjentów, którzy potrzebują stosowania obu leków w długiej perspektywie. Rekomendacja NMAMMC 2011 nie dotyczy stricte stosowania Combodartu w konkretnym wskazaniu, lecz koncentruje się na możliwości przepisywania preparatu przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W zaleceniu tym podkreśla się, iż lek można przepisywać w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej o ile leczenie zostanie rozpoczęte przez lekarza specjalistę.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-4/2013, "Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego", sierpień 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska)



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 165/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg
we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna,
gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Mycobutin (rifabutin) należy do grupy antybiotyków przeciwgruźliczych podawanych pacjentom bardzo rzadko: w szczególnych przypadkach wielolekoopornej gruźlicy oraz u chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV. Jest sprowadzany na wniosek dla niewielkiej grupy ok. 20 pacjentów w roku i aplikuje się go w schematach leczniczych z kilkoma innymi lekami przeciwgruźliczymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.06.2013 r. dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniu mykobakterioza płuc, gruźlica, wielolekooporna, gruźlica włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Mykobakterioza płuc to zakażenie spowodowane przez prątki atypowe, niepatogenne dla zdrowego człowieka, które są chorobotwórcze dla osoby z upośledzeniem odporności. Prątki te są bardzo odporne na wiele leków przeciwbakteryjnych, a w stanach obniżenia odporności powodują nawet uogólnione infekcje z posocznicą zagrażające życiu.

Gruźlica wielolekooporna to gruźlica, której przyczyną jest zakażenie prątkami odpornymi na oba podstawowe leki przeciwprątkowe: izoniazyd i ryfampicynę. Ogranicza to skuteczność leczenia choroby i w najlepszym przypadku prowadzi do znacznego przedłużenia terapii; część przypadków kończy się jednak zgonem z powodu niemożności opanowania infekcji.

Aspergilloma to rozrost grzybni kropidlaka (*Aspergillus* sp.) w jamie ciała, najczęściej w jamie pogruczkowej w płucach (a więc wikłać może gruźlicę włóknisto-jamistą). Rozrost z reguły nie nacieka



tkanek i formuje kulę w świetle jamy, a jedynym poważnym problemem jest uszkodzenie okolicznych naczyń krwionośnych powodujące krwioplucie, niekiedy masywne, a nawet zagrażające życiu, co wymaga ryzykownego leczenia operacyjnego albo wdrożenia leczenia przeciwwgrzybiczego itrakonazolem lub worykonazolem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zawarta w ocenianym produkcie leczniczym substancja czynna rifabutinum (kod ATC J04AB04) należy do grupy leków przeciwgruźliczych, antybiotyków. Dzienna dawka wg WHO wynosi 0,15 g. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mycobutin (rifabutinum) lek ten wskazany jest w leczeniu mykobakterioz płuc i gruźlicy płuc oraz w profilaktyce infekcji mykobakteryjnych na tle zakażenia HIV przy liczbie CD4+ <75 kom./ μ l.

Produkt leczniczy Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP.

Zasady realizacji świadczenia określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, a podstawą prawną ww. rozporządzenia jest art. 4 ust 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne, dowody naukowe odnalezione w przeglądzie systematycznym, a także opinie polskich ekspertów klinicznych wskazują, że w leczeniu mykobakteriozy płuc, gruźlicy wielolekoopornej oraz gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma produkt leczniczy Mycobutin stosuje się w schematach terapeutycznych, a nie w monoterapii. W oparciu o analizę wariantów tych schematów można wskazać następujące główne komparatory dla wnioskowanej interwencji, czyli takie, które najczęściej mogą zastąpić ryfabutynę w schemacie leczenia:

- Ryfampicyna;
- Pirazynamid;
- Etambutol;
- Isoniazyd;
- Cyprofloksacyna;
- Linezolid;
- Amikacyna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W odniesieniu do problemu efektywności ryfabutyny w gruźlicy wielolekoopornej zidentyfikowano jedną metaanalizę z 2012 r. opartą na źródłach z trzech przeglądów systematycznych, która wskazała, że leczenie gruźlicy MDR ryfabutyną (tzn. schematem zawierającym ryfabutynę) nie oceniono w żadnym badaniu randomizowanym, a dotyczyło ono tylko 130 z 9153 (1.4%) wszystkich chorych zebranych do tej metaanalizy.

Odnaleziono przegląd systematyczny [Davies 2007], w którym autorzy stwierdzili, że leki stosowane w leczeniu gruźlicy są zalecane w trzech sytuacjach klinicznych: wcześniej nieleczonej gruźlicy; gruźlicy wielolekoopornej oraz w leczeniu pacjentów seropozytywnych HIV w przebiegu gruźlicy. Ponadto stwierdzili, że niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych (wysokiej jakości), które pomogą w zrozumieniu miejsca rifabutyny w terapii pacjentów z gruźlicą.

W odniesieniu do efektywności ryfabutyny w leczeniu aspergilloma (na tle gruźlicy jamistej) przegląd źródeł bibliograficznych wykazał brak badań wtórnych i brak badań pierwotnych.

W odniesieniu do efektywności ryfabutyiny w mykobakteriozach nie odnaleziono adekwatnych badań wtórnych. Poszukiwanie randomizowanych badań pierwotnych nie przyniosło badań dotyczących stosowania ryfabutyiny w mykobakteriozach płuc.

W analizie bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego i monografii Podleński 2009 uwagę zwracają następujące możliwe działania niepożądane ryfabutyiny: cytopenie (zwłaszcza leukopenie), a nawet pancytopenia, oraz charakterystyczne dla leku, choć niezbyt częste, zapalenie błony naczyniowej oka, które może wymagać zaprzestania leczenia. Zdarzają się także obawy nadwrażliwości ze skurczem oskrzeli, a nawet włącznie ze wstrząsem oraz zaburzenia czynności wątroby (żółtaczką, wzrost aktywności enzymów wątrobowych). Poza tym występować mogą niecharakterystyczne i mało nasilone działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, układu mięśniowo-kostnego oraz gorączka po podaniu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) następuje zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Tym samym, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej (3,20 PLN).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia, w roku 2012 wydano 55 zgód na refundację 3330 kapsułek na kwotę 43834 PLN. Natomiast do kwietnia 2013 roku wydano 17 zgód na łączną liczbę 1200 kapsułek i kwotę 8960-14520 PLN.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono 5 dokumentów z 5 krajów, w których substancja czynna (rifabutinum) wymieniona została jako (potencjalnie) dopuszczony do obrotu i refundowany lek. Wg danych publikowanych na stronach internetowych <http://www.codage.ext.cnamts.fr> (Francja), <http://www.ppa.org.uk> (Wlk. Brytania), <http://www.sukl.eu> (Czechy), <http://www.pbs.gov.au> (Australia) i <http://www.pharmac.govt.nz> (Noaw Zelandia) substancja czynna rifabutinum w postaci produktu leczniczego Mycobutin lub Ansatipine może być refundowana ze środków publicznych.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dokonano przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w zakresie stosowania ryfabutyiny w leczeniu mykobakterioz płuc, gruźlicy wielolekoopornej i gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma.

W odniesieniu do terapii gruźlicy wielolekoopornej odnaleziono 9 zestawów rekomendacji, w tym 1 zestaw wytycznych polskich. Jedynie wytyczne WHO 2010 powstały na bazie przeglądu systematycznego.

W 4 zestawach wytycznych znaleźć można rekomendację dla użycia ryfabutyiny w leczeniu gruźlicy MDR (WHO 2010, PTChP 2013, PHAC 2007, RPA 2011), ale w szczególnych sytuacjach klinicznych (ograniczanie interakcji z lekami, głównie przeciwretrowirusowymi lub przeciwgrzybiczymi). W części wytycznych zwraca się uwagę na niewielki (do 20%) odsetek wrażliwości szczepów MDR na ryfabutyinę, stanowiący przeszkodę do jej stosowania w tych przypadkach. W 4 zestawach wytycznych ryfabutyina nie jest w ogóle uwzględniona.

W odniesieniu do gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma odnaleziono 1 zestaw wytycznych leczenia aspergilloma, nie odnoszący się do podawania ryfabutyiny. Natomiast spośród 13 odnalezionych zestawów wytycznych odnoszących się do terapii gruźlicy płuc w sześciu ryfabutyinę uważa się za lek pierwszego lub drugiego rzutu o wąskich wskazaniach do stosowania (ograniczanie interakcji z lekami przeciwretrowirusowymi lub przeciwgrzybiczymi - PTChP 2013, JST 2008/2011, WHO 2010, SEIMC 2010, SBPT 2009, PHAC 2007). Pozostałe 7 wytycznych nie zawiera rekomendacji stosowania ryfabutyiny (RNCTP 2013 (pediatryczne), ECDC 2012, NICE 2011, Namibia 2011, Botswana 2007, RPA 2007, WHO 2009 (pediatryczne)).

W odniesieniu do terapii mykobakterioz odnaleziono 9 zestawów rekomendacji, w tym 1 zestaw wytycznych polskich. Żaden nie był oparty na przeglądzie systematycznym. W 8 z 9 zestawów wytycznych zaleca się użycie ryfabutyiny w skojarzeniu z makrolidem i etambutolem w leczeniu mykobakterioz płucnych. Wytyczne Botswana 2007 nie odnoszą się do kwestii stosowania ryfabutyiny w terapii mykobakterioz.

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum). HAS rekomenduje jej refundację na poziomie 65% we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, terapia mykobakteriozy płuc (u zakażonych HIV), profilaktyka zakażeń mykobakteriami u chorych na AIDS ze znacznym spadkiem odporności.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-431-19/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma” Warszawa, sierpień 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 166/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie
pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu
krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami
mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą
białaczką szpikową

Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej.

Uzasadnienie

Azacytydyna posiada udokumentowaną skuteczność w leczeniu dorosłych chorych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową lub ostrą białaczką szpikową. Ilustrują to, między innymi, wyniki badania rejestracyjnego, w którym uzyskano istotne klinicznie wydłużenie przeżycia chorych w porównaniu z leczeniem standardowym. Jednocześnie, Rada zwraca uwagę na to, że analiza farmakoekonomiczna przedłożona przez wnioskodawcę zawiera szereg ograniczeń i błędów, a po ich korekcie



Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 100 mg kod EAN 5909990682706, w ramach chemioterapii (całym zakresie zarejestrowanych wskazań) został przekazany do AOTM pismem z dnia 23 maja 2013 r. znak: MZ-PLR-460-18574-3/MKR/13 (data wpłynięcia do AOTM 24 maja 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 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.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS – ang. myelodysplastic syndrome) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla nich są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju. MDS mogą mieć postać pierwotną, gdy nie jest znany czynnik mutagenny lub wtórną, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie) lub po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. MDS są czasami określane stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków ulega transformacji w AML. Dotyczy to 20% pierwotnych i 70% wtórnych postaci MDS. W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat (mediana od 10 miesięcy w RAEB-2 do 116 miesięcy w MDS z izolowaną delecją 5q-).

Ostre białaczki szpikowe (AML – ang. acute myelogenous leukemia) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości.

Przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML – ang. chronic myelomonocytic leukemia) należy do grupy chorób mielodysplastyczno/mieloproliferacyjnych (MDS/MPD), która została utworzona w ramach klasyfikacji chorób mieloidalnych WHO dla schorzeń, które mają zarówno cechy dysplastyczne, jak i proliferacyjne stwierdzone w momencie rozpoznania i które trudno jest zakwalifikować do grupy mielodysplazji lub mieloproliferacji. Jest to klonalna choroba układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu PH i zmutowanego genu BCR-ABL oraz blastosą szpiku $\leq 20\%$.

Do tej grupy poza CMML należą: atypowa przewlekła białaczka szpikowa, młodzieńcza białaczka mielomonocytowa, niesklasyfikowane MDS/MPD.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączenia jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.

Alternatywne technologie medyczne

Jako najważniejsze komparatory należy uznać: najlepsze leczenie wspomagające, schematy chemioterapii w niskich dawkach; schematy intensywnej chemioterapii (standardowej).

Skuteczność kliniczna

Celem raportu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytozowej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę kliniczną oparto na wynikach badania AZA-001, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie ogólne. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono dla wszystkich pacjentów przyjmujących azacytydynę i leczenie standardowe, a także dla podgrup, u których zastosowano:

- 1) azacytydynę w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC),
- 2) azacytydynę w zestawieniu do niskich dawek cytarabiny (LDC),
- 3) azacytydynę w porównaniu do intensywnej chemioterapii (IC).

Zgodnie z jego wynikami zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów w porównaniu do:

- leczenia konwencjonalnego, hazard względny wyniósł 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77), co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,0001$),
- najlepszego leczenia wspomagającego, HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85), $p=0,0045$,
- niskich dawek cytarabiny, HR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), $p=0,0006$.

Mediany całkowitego czasu przeżycia wydłużyły się o 9,4 miesiąca (AZA vs CCR), 9,6 miesiąca (AZA vs BSC) i 9,2 (AZA vs LDC). Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], $p=0,51$).

Dodatkowo obliczono odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwsze dwa lata badania i był on wyraźnie większy w grupie azacytydyny (50,8%) w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (26,2%). Ze względu na brak wystarczających danych, obliczenie hazardu względnego nie było możliwe.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do wystąpienia AML w grupie stosującej AZA w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70], $p<0,0001$), a także osób stosujących najlepsze leczenie wspomagające (HR=0,41 [95% CI: 0,27; 0,63], $p<0,0001$).

Mediany czasu do wystąpienia AML wydłużyły się o 6,3 miesiąca i 4,9 miesiąca odpowiednio dla azacytydyny vs leczenie konwencjonalnie i azacytydyny vs najlepsze leczenie wspomagające.

W pozostałych porównywanych podgrupach, tj.: azacytydyna vs niskie dawki cytarabiny i azacytydyna vs intensywna chemioterapia, nie wykazano znamienności statystycznej (HR=0,55 [95% CI: 0,28; 1,11], $p=0,097$ oraz HR=0,48 [95% CI: 0,16; 1,45], $p=0,19$) w wydłużeniu mediany czasu do wystąpienia AML.

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie leczonych AZA w porównaniu do grupy otrzymującej konwencjonalne leczenie - RR wyniósł 2,14 [95% CI: 1,18; 3,90], ($p=0,015$), NNT=11,19 [6,4; 45,5]. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grup przyjmujących AZA uzyskano także w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC, LDC. Takiej korzyści nie wykazano w porównaniu z grupą przyjmującą IC.

Ponadto badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia konwencjonalnego (CCR) istotnie statystycznie poprawia wystąpienie:

- częściowej remisji (RR=3,00 [95% CI: 1,31; 6,88], $p=0,0095$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grup otrzymujących LDC i IC;
- jakiegokolwiek remisji (RR=2,43 [95% CI: 1,53; 3,86], $p=0,0002$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC i LDC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grupy otrzymujących IC;
- poprawy hematologicznej ogółem (RR=1,72 [95% CI: 1,30; 2,26], $p=0,0001$), a także poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej (RR=3,72 [95% CI: 2,28; 6,06], $p<0,0001$) i w zakresie linii płytkowej (RR=2,34 [95% CI: 1,43; 3,82], $p=0,0007$).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (RR=1,15 [95% CI: 0,89; 1,50], $p=0,28$) i poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (RR=1,06 [95% CI: 0,62; 1,80] $p=0,8319$).

Subpopulacja pacjentów z AML

W przypadku wyników dla subpopulacji pacjentów z AML (publikacja Fenaux 2010) wykazano, iż zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia wyrażony medianą u pacjentów w porównaniu do tych stosujących inne schematy leczenia:

- leczenie konwencjonalne (CCR) hazard względny (HR) wyniósł 0,47 [95% CI: 0,28; 0,79], co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 47% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,005$),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC), HR=0,48 [95% CI:0,24;0,94], $p=0,03$.

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących AZA wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC.

Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania azacytydyny vs intensywna chemioterapia (HR=0,97 [95% CI: 0,19; 5,10]) oraz względem niskich dawek cytarabiny (HR=0,37 [95% CI: (0,12; 1,13)]).

Zastosowanie azacytydyny spowodowało wzrost wskaźnika 2-letniego przeżycia w porównaniu do grup w których stosowano CCR i BSC. Są to różnice istotne statystycznie. Nie wykazano istotności statystycznej w grupach w tym punkcie końcowym dla porównania AZA vs LDC i IC.

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji krwinek czerwonych u znacznie większego odsetka pacjentów (41% vs 18%). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących AZA była 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących AZA. NNT było równe 5 co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów AZA zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji.

Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienia od transfuzji płytek krwi.

Ze względu na ograniczenia publikacji Fenaux 2010 należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

W grupie pacjentów po 75 rż. zastosowanie AZA znacznie poprawiło OS względem konwencjonalnego leczenia CCR (HR: 0,48 [95% CI: 0,26, 0,89], $p = 0,0193$). AZA była ogólnie dobrze tolerowana w porównaniu z CCR. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 takie jak niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość występowały częściej w grupie AZA niż CCR i było to odpowiednio 13% vs 4%, 61% vs 17%, a 50% vs 30%. Zdaniem autorów publikacji AZA należy uznać leczeniem z wyboru u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w dobrym stanie ogólnym z zespołem mielodysplastycznym o wysokim lub pośrednim ryzyku IPSS.

Z podobnych powodów jak w przypadku publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza, zaburzenie randomizacji, małe grupy pacjentów) wyniki zawarte w tej publikacji należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanego w publikacji Silvermann 2011 było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi. Zdaniem autorów publikacji wyniki analizy wskazują, iż pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Dane te zdaniem autorów publikacji mogą wskazywać na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu AZA-001 wykazano, że azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu ogółem w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (RR=0,73 (0,60; 0,88); NNT 5,77 (3,6; 14,0), $p=0,0012$) oraz podgrupy pacjentów otrzymujących BSC (RR=0,72 (0,56; 0,92); NNT 5,70 (3,3; 21,5), $p=0,0095$).

Leczenie konwencjonalne miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie).

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (dla całej grupy CCR; w przypadku analizowania podgrup – punkt końcowy występował częściej w grupie pacjentów otrzymujących BSC), rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hemato–logicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii,

zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

W publikacji Fenaux 2010 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych w subpopulacji pacjentów z AML.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w takich punktach końcowych jak:

- gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29; 0,78), p=0,003
- hospitalizacje – RR 0,79 (0,62; 1,0), p=0,05 (wynik na granicy istotności statystycznej).

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjentorok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjentorok (RR 0,48 (95% CI: 0,44; 0,52), p<0,0001).

Zgodnie z ChPL działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu leczniczego Vidaza wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3-4), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1-2) lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1-2).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (>2%), zaobserwowanymi w kluczowym badaniu (AZA-001) i zgłaszanymi również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 i CALGB 8921), obejmowały neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Inne rzadziej zgłaszane ciężkie działania niepożądane (< 2%) obejmowały posocznicę neutropeniczną, zapalenie płuc, trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).

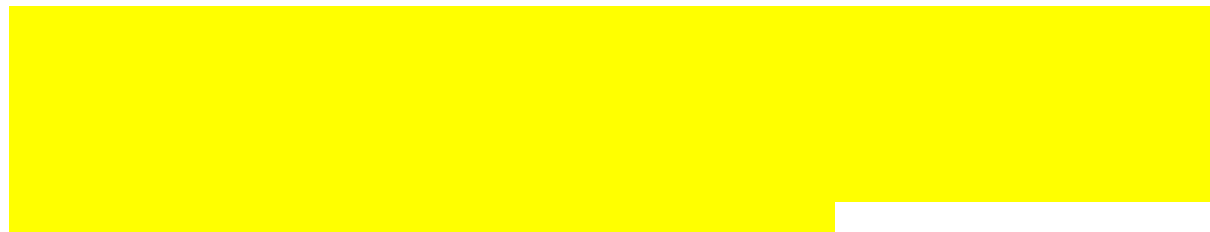
Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie efektywności kosztów stosowania azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (pacjent nie ponosi w analizowanym modelu żadnych kosztów). Dla porównania AZA z BSC, LDC, IC oraz CCR uwzględniono dane dotyczące skuteczności terapii, określone w badaniu AZA-001 oraz koszty leków, podania leczenia, koszty leczenia podtrzymującego (BSC), a także koszty leczenia działań niepożądanych, toczenia produktów krwiopochodnych oraz opieki ambulatoryjnej.



[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją w ramach katalogu chemioterapii standardowej azacytydyny (Vidaza) w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, AML i CMML.

Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres od połowy 2013 r. do 2014 r. Założono, że wnioskowany lek dostępny będzie bezpłatnie [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted]




Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie prac nad analizą odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych i 7 rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania AZA we wskazaniach będących przedmiotem wniosku. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się pozytywnie do zastosowania lub finansowania azacytydyny.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4352-2/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawione na posiedzeniu w dniu 12 sierpnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Celgene Sp. z o.o.).