



**Protokół nr 30/2012  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 12 listopada 2012 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED] (udział w posiedzeniu w pkt. 6 porządku obrad)
3. [REDACTED] (udział w posiedzeniu do pkt. 7 porządku obrad)
4. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt. 3 porządku obrad)
5. [REDACTED]
6. [REDACTED]
7. [REDACTED]
8. [REDACTED]
9. [REDACTED]

Nieobecni członkowie Rady:

1. [REDACTED]

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

[REDACTED] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej w Biurze Obsługi Rady Konsultacyjnej – RK)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Dział Kwalifikacji Technologii Medycznych w Wydziale ds. Systemów Ochrony Zdrowia – DS)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED]

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej w RK)

[REDACTED] (Dział Kwalifikacji Technologii Medycznych w DS)

[REDACTED] (Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń w RK)

[REDACTED] (Dział Rekomendacji w Biurze Prezesa - BP)

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDAKTURA] (Dział Weryfikacji i Technologii Medycznych w DS)

[REDAKTURA] (Dział Weryfikacji i Technologii Medycznych w DS)

[REDAKTURA]

[REDAKTURA] (Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń w RK)

[REDAKTURA] (Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń w RK)

[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDAKTURA] (Dział Rekomendacji w BP)

[REDAKTURA] (Dział Kwalifikacji Technologii Medycznych w DS)

[REDAKTURA]

[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

Inne osoby:

[REDAKTURA].

Lista obecności stanowi załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

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: Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (program lekowy).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku: Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  r.ż. lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej (katalog chemioterapii).
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną, u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:
  - uprzednio leczonych nieskutecznie; albo z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie; albo z nawrotem zakażenia po terapii; albo z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
  - uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T. (program lekowy).
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku: Levetiracetam Teva (levetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku: Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.
9. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył ██████████ Przewodniczący Rady.

**Ad.2.** Zgłoszono dwa wnioski o zmianę programu posiedzenia: ██████████ zgłosił potrzebę omówienia zaczerpnienia informacji w analizach weryfikacyjnych publikowanych na stronie internetowej AOTM; ██████████ poprosiła o możliwość przedstawienia nowego progu efektywności kosztowej. Prowadzący posiedzenie przychylił się do tych wniosków określając, że mają być omówione po zatwierdzeniu porządku obrad. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez ██████████.

██████████ stwierdził, że ilość i charakter zaczerpniętych informacji w ramach „tajemnicy przedsiębiorstwa” w analizach weryfikacyjnych publikowanych na stronie internetowej AOTM narusza wszelkie normy jak i prawo, bowiem zaczerpnięte są całe strony informacji pochodzących z otwartych publikacji naukowych. Publicznie narusza to prestiż Rady. W wyniku dyskusji, prowadzący posiedzenie podkreślił, że kwestia ta należy do domeny Prezesa AOTM i zwrócił się do niego z prośbą o pozyskanie opinii prawnej w tym zakresie od Ministra Zdrowia. ██████████ stwierdził, że o ile sprawa nie zostanie rozwiązana poruszy, ten problem w Sejmowej Komisji ds Zdrowia.

██████████ przedstawiła informacje nt. zmiany wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w związku z publikacją obwieszczenia nt PKB przez Prezesa GUS, który obecnie wynosi 105 801 zł.

**Ad.3.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad.4.** ██████████, na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej nr: DS-4351-03-2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin® (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady ██████████.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję, w zakresie tematu objętego pkt 4 porządku obrad, z ekspertem – ██████████.

Następnie Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Avastin, bewacyzumab, EAN 5909990010486 (100 mg) - w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu,
- 2) Avastin, bewacyzumab, EAN 5909990010493 (400 mg) - w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu

**Ad.5.** ██████████, na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej nr: AOTM-OT-4352-1/2012 „Wniosek o objęcie refundacją Thalidomide Celgene (thalidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5909990652976 w połączeniu z melfalanem

i prednizonem do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKOWANE].

W dalszej kolejności Rada przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem: Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsulek), kod EAN: 5909990652976 – w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 4 do protokołu.

Decyzją prowadzącego posiedzenie, z uwagi na brak stanowiska członka Rady przygotowującego projekt stanowiska określonego w pkt 6, następnie omawiany był punkt 8.

**Ad.8.** [REDAKOWANE] na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej nr: AOTM-OT-4350-15/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340439; Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340477 we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKOWANE].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340439 – w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 5 do protokołu,
- 2) Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340477 – w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 6 do protokołu.

**Ad.7.** [REDAKOWANE] na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: DS-4350-1/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (lewetyracetam) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKOWANE].

Rada przyjęła w drodze uchwały, w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, iż przyjmie w drodze jednej uchwały treść stanowisk: Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373, Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, która stanowi załącznik nr 7 do protokołu, przyjmującą treść stanowisk, o których mowa powyżej.

**Ad.6.** [REDAKOWANE] na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-RK-4351-2/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu:

leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDACTED].

W tym miejscu stanowisko „Fundacji Gwiazda Nadziei” przedstawiła [REDACTED].


Po przeprowadzeniu dyskusji Rada 7 głosami za, przy 1 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 8 do protokołu.

**Ad.9.** Prowadzący posiedzenie [REDACTED] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:35.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....  
[REDACTED]

LISTA OBECNOŚCI  
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 30/2012  
dnia 12 listopada 2012 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Podpis
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		

18.	
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	

35.	Anna Surdyk	
36.		
37.		
38.		
39.		





Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010486) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej.*

*Rada Przejrzystości akceptuje [REDAKTED], lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTED]*

**Uzasadnienie**

*Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby.*

*Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystyczny dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania.*

*Zaproponowany opis programu lekowego dotyczy populacji pacjentek, które mają najgorsze rokowanie (w badaniu ICON7 określone jako grupa wysokiego ryzyka progresji). W badaniu ICON7 w tej grupie chorych przy zastosowaniu bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. uzyskano statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS) oraz mediany przeżycia całkowitego (OS). Wydaje się, że zasadne jest podjęcie leczenia w chwili obecnej w dawce 7,5 mg/kg m.c. jedynie w tej grupie pacjentek, a nie w całej populacji z rakiem jajnika w stopniu III i IV.*

*Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami dot. dawkowania w ChPL. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce*



15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego. W przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, potwierdzają zasadność stosowania schematu dawkowania 7,5 mg/kg, argumentując to: obniżonym kosztem terapii oraz efektami leczniczymi, jak i działaniami niepożądanymi, które są zbliżone dla obu dawek bewacyzumabu).

Wyniki analizy użyteczności kosztowej są bliskie zapisanym w ustawie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57), pierwotny rak otrzewnej (C48). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, następujących dawek i opakowań:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;
- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486.

Wnioskowaną grupą limitową jest istniejąca grupa 1095.0, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab.

### **Problem zdrowotny**

Problem zdrowotny obejmuje trzy rozpoznania: rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57) lub pierwotny rak otrzewnej (C48) w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO (Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów). Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce zarejestrowano 3587 nowe zachorowania oraz 2547 zgonów z powodu złośliwego raka jajnika, dla kategorii C57 (do której należy rak jajowodu) zachorowalność wyniosła 114, a dla C48 (do której należy pierwotny rak otrzewnej) – 96. Liczba zgonów wyniosła odpowiednio 261 i 107. Około 70% rozpoznań raka jajnika stanowią rozpoznania w III i IV stadium zaawansowania.

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka jajnika w III stadium wynosi 37% a w IV 14-25%. Rokowanie uzależnione jest również m.in. od typu nowotworu, wieku pacjentki. Rokowanie w przypadku raka jajowodu wraz z jego rozprzestrzenianiem maleją. W przypadku rozprzestrzenienia nowotworu poza jajowód wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 45%. Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określane jest jako niekorzystne.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podawany dożylnie (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07), zawiera substancję czynną bewacyzumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciała monoklonalne, neutralizujące aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

Wnioskowane wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Do innych zarejestrowanych wskazań należą:

- rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami
- rozsiały rak piersi

- nieoperacyjny, zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niedrobnokomórkowy rak płuca
- zaawansowany rak nerki

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako komparator dla bewacyzumabu w populacji z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III i IV wg FIGO w analizie wnioskodawcy wskazano terapię [REDAKTOWANE]. Schemat ten jest złotym standardem leczenia w świetle rekomendacji klinicznych polskich i międzynarodowych i według opinii ekspertów stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce, finansowaną ze środków publicznych.

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika (stadium III i IV wg FIGO).

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o 2 badania RCT: GOG281 oraz ICON7 porównujące efektywność kliniczną zastosowania bewacyzumabu (BEW) w terapii podtrzymującej (w połączeniu z chemioterapią) do [REDAKTOWANE]). W badaniu ICON7 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c., natomiast w badaniu GOG218, zgodnie z ChPL, oceniano zastosowanie bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu w dawce 15 mg/kg m.c. w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel 6 cykli). Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7 nie jest zgodna z zapisami odnoszącymi się do sposobu dawkowania w ChPL produktu leczniczego Avastin. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu.

Na podstawie odnalezionych badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

W badaniu GOG218 wykazano, że podawanie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg m.c., łącznie przez 18 cykli w porównaniu do chemioterapii (bez terapii podtrzymującej BEW) istotnie statystycznie wydłużało czas wolny od progresji (PFS), ryzyko wystąpienia progresji choroby lub progresji choroby i zgonu. Natomiast terapia bewacyzumabem nie miała wpływu na całkowity czas przeżycia (OS) ani na zaobserwowaną liczbę zgonów.

Istotnie statystycznie zmniejszenie liczby zgonów w grupie BEW + CHEM vs. CHEM odnotowano w badaniu ICON7, gdzie podanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. istotnie statystycznie wydłużało czas przeżycia całkowitego oraz czas wolny od progresji choroby.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab może znamienne statystycznie wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w dawce 15 mg/kg m.c. jak i w dawce 7,5 mg/kg m.c.) i przeżycie całkowite (w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c.).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie oceniano skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Porównanie bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu [REDAKTOWANE]

Wykazano, że bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m.c. istotnie statystycznie wpływał na zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. Zaobserwowano także istotnie większe, w

odniesieniu do grupy leczonej chemioterapią, ryzyko występowania neutropenii w co najmniej 4. stopniu nasilenia oraz nadciśnienia w co najmniej 2. stopniu nasilenia. W okresie obserwacji zdarzenia niepożądane obejmujące powikłania w gojeniu się ran we wszystkich stopniach nasilenia oraz wystąpienie proteinurii nie występowały z IS wyższą częstością.

W badaniu ICON7 znamienne statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane, tj. nadciśnienie, zator tętnicy płucnej, obniżony poziom limfocytów, zaburzenia liczby leukocytów, powikłania związane z raną i rozstęp rany. Nie wykazano istotności statystycznej dla zdarzeń obejmujących wystąpienie neutropenii i proteinurii.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu. Food and Drug Administration (FDA) zwraca uwagę na możliwe zdarzenia związane ze stosowaniem bewacyzumabu, tj. perforacje żołądkowo-jelitowe (u 0,3%-2,4% chorych), zaburzenia w gojeniu się ran oraz ciężkie i śmiertelne krwotoki (5-krotnie częściej wyższe ryzyko).

W dokumencie URPL 2010 wskazano, że oszacowany wskaźnik ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z wlewem dożylnym bewacyzumabu wynosi 5%. Zalecane jest monitorowanie chorych w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie leku.

Na stronie European Medicine Agency (EMA) odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa (2004, 2005, 2006, 2007). W ww. dokumentach przedstawiono ostrzeżenia o możliwości zwiększonego ryzyka poważnych zatorów tętnicznych, obejmujących udar, zawał mięśnia sercowego, przemijający atak niedokrwienny i dusznicę (szczególnie u pacjentów powyżej 65 r.ż. i u których wcześniej występowały podobne zdarzenia) oraz o ryzyku zgonu z powodu wymienionych działań niepożądanych.

We wrześniu 2006 r. zamieszczono informację o przypadkach odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) u pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Zdarzenia te występowały rzadziej niż u 1% chorych. W 2007 roku, zarówno na stronach EMA jak i URPL, zamieszczono informację, iż w jednym z badań u dwóch spośród 29 pacjentów wystąpiła przetoka tchawiczo-przełykowa; jeden z pacjentów zmarł. Doniesiono również o drugim przypadku śmiertelnym, w którym podejrzewano wystąpienie przetoki (przypadek niepotwierdzony). W listopadzie 2011 URLP opublikowało komunikat o ryzyku wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych bewacyzumabem, szczególnie jeśli wcześniej stosowali oni bisfosfoniany w postaci infuzji dożylnej. Występowanie zgłaszanych przypadków szacowano na poniżej 1 na 10 000 pacjentów.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa bewacyzumabu zależy od wielkości dawki i wraz z jej wzrostem zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia i perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki oraz neutropenie.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena efektywności oraz użyteczności-kosztów stosowania bewacyzumabu (Avastin) w dawce 15 mg/kg m.c. (Model 15) w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka

otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV oraz bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. (Model 7,5) w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym) w połączeniu [REDAKTOWANE] w porównaniu [REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) w Polsce [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym.

W wyniku przeprowadzonych oszacowań w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, inkrementalne współczynniki opłacalności w Modelu 15 oraz Modelu 7,5, zarówno w wariancie [REDAKTOWANE]

W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeprowadzono oszacowania własne Agencji, przy uwzględnieniu pominiętych przez autorów analizy ekonomicznej kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym. W wyniku przeprowadzonych oszacowań z wykorzystaniem modeli przedstawionych przez wnioskodawcę można stwierdzić, iż inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności w Modelu 15 oraz Modelu 7,5, zarówno w wariancie [REDAKTOWANE], mieściły się powyżej progu opłacalności w Polsce (99 543 PLN/ QALY lub LY i 105 801 zł/QALY lub LY). Jedynie wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER wyrażony w PLN/LY; współczynnik nieskorygowany o jakość życia) mieściła się nieco poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce i wyniosła 100 682 PLN/LY.

W Modelu 15 wartość współczynnika ICUR wyniosła 424 930 PLN/QALY oraz ICER 580 884 PLN/LY [REDAKTOWANE] ICUR wyniósł 352 067 PLN/QALY, a ICER 257 545 PLN/LY, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

W wyniku przeprowadzonych oszacowań własnych Agencji w Modelu 7,5 wartość współczynnika ICUR wyniosła 227 303 PLN/QALY oraz ICER 164 507 PLN/LY [REDAKTOWANE] ICUR wyniósł 139 115 PLN/QALY, a ICER 100 682 PLN/LY, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

Progową cenę zbytu netto za opakowanie oszacowano przy uwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy kosztu monitorowania w programie lekowym. Progowa cena zbytu netto (CZN) za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym) dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. wynosi [REDAKTOWANE], a w przypadku Avastin 400 mg [REDAKTOWANE]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. wynosi [REDAKTOWANE], a w przypadku Avastinu 400 mg [REDAKTOWANE]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 7,5 mg/kg m.c. wynosi [REDAKTOWANE], a w przypadku Avastin 400 mg [REDAKTOWANE]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 7,5 mg/kg m.c. wynosi [REDAKTOWANE] a w przypadku Avastin 400 mg [REDAKTOWANE]

Oszacowane ceny progowe są jednakowe zarówno dla analizy przeprowadzonej w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej.

#### *Ceny progowe dla aktualnego progu efektywności kosztów*

Progową cenę zbytu netto za opakowanie oszacowano przy uwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy kosztu monitorowania w programie lekowym. Progowa cena zbytu netto (CZN) za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym) dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15

mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED] Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastinu 400 mg [REDACTED] Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 7,5 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 7,5 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED].

Powyższe oszacowania nie uwzględniają kosztów II linii leczenia zaawansowanego raka jajnika, kosztu leków wspomagających związanych z leczeniem działań niepożądanych, aktualizacji wyceny komparatorów (wg aktualnych Obwieszczeń MZ), co może wskazywać, iż otrzymane w wyniku oszacowań własnych wyniki mogą okazać się inne niż oczekiwane.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentek, które mogłyby kwalifikować się do leczenia [REDACTED] BEW + [REDACTED]. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania BEW z początkiem 2013 roku.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika na poziomie [REDACTED].

[REDACTED], dla schematu 15 mg/kg, [REDACTED]. Analogicznie, dla schematu 7,5 mg/kg, dodatkowe nakłady finansowe wyniosą, odpowiednio, [REDACTED].

Należy uznać, iż wiarygodność analizy wnioskodawcy, ze względu na stwierdzone uchybienia, jest ograniczona.

Wnioskodawca nie odniósł się do kwestii kwalifikacji leku Avastin do grupy limitowej, aczkolwiek, w związku z finansowaniem ze środków publicznych BEW w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, istnieje grupa limitowa obejmująca substancję czynną bewacyzumab: 1095.0, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono dla wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, [REDACTED] dla schematu 7,5 mg, w horyzoncie dwuletnim. Wnioskodawca proponuje [REDACTED]

Dodatkową propozycję stanowi [REDACTED]

Wnioskodawca stwierdził, [REDACTED]

[REDACTED] co wystarcza do pokrycia wzrostu kosztów refundacji produktu leczniczego Avastin w analizowanym wskazaniu, w schemacie 7,5 mg.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w I linii leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO najczęściej stosowane są podawane dożylnie związki platyny (karboplatyna, cisplatyna) w połączeniu z taksoidami (paklitaksel, docetaksel). Ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa preferowana jest karboplatyna (AUC 5-7,5). Z taksoidów standardowo stosowany jest paklitaksel (najczęściej 175 mg/m<sup>2</sup>; 135, 80, 60 mg/m<sup>2</sup>), a w przypadku nadwrażliwości zastępowany jest docetakselem (60-75 mg/m<sup>2</sup>). Leczenie prowadzone jest co trzy tygodnie w 6 cyklach.

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z zastosowaniem bewacyzumabu. SMC nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w tym wskazaniu. Powodem negatywnej rekomendacji był fakt, iż wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględnił niezarejestrowaną przez EMA dawkę BEW (7,5 mg/kg m.c.). Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać rekomendację SMC.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

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

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4351-03-2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, 29 października 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 12.11.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 113/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010493) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej.*

*Rada Przejrzystości akceptuje [REDACTED] lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED]*

**Uzasadnienie**

*Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby.*

*Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystyczny dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania.*

*Zaproponowany opis programu lekowego dotyczy populacji pacjentek, które mają najgorsze rokowanie (w badaniu ICON7 określone jako grupa wysokiego ryzyka progresji). W badaniu ICON7 w tej grupie chorych przy zastosowaniu bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. uzyskano statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS) oraz mediany przeżycia całkowitego (OS). Wydaje się, że zasadne jest podjęcie leczenia w chwili obecnej w dawce 7,5 mg/kg m.c. jedynie w tej grupie pacjentek, a nie w całej populacji z rakiem jajnika w stopniu III i IV.*





*Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami dot. dawkowania w ChPL. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego. W przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, potwierdzają zasadność stosowania schematu dawkowania 7,5 mg/kg, argumentując to: obniżonym kosztem terapii oraz efektami leczniczymi, jak i działaniami niepożądanymi, które są zbliżone dla obu dawek bewacyzumabu).*

*Wyniki analizy użyteczności kosztowej są bliskie zapisanym w ustawie.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57), pierwotny rak otrzewnej (C48). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” następujących dawek i opakowań:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;
- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

Wnioskowaną grupą limitową jest istniejąca grupa: 1095.0, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab.

#### **Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku 112 /2012

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku 112/2012

#### **Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku 112/2012

#### **Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku 112/2012

#### **Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku 112/2012

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku 112/2012

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku 112/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku 112/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku 112/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku 112/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku 112/2012

**Dodatkowe uwagi Rady**

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

.....  
[Redacted]

[Redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4351-03-2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, 29 października 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 12.11.2012r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania  
produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we  
wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i  
prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w  
wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do  
chemioterapii wysokodawkowej

*Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem,*

*Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.*

#### **Uzasadnienie**

*Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków

produktu Thalidomide Celgene (talidomid), kapsułki twarde, 50 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5909990652976.

#### **Problem zdrowotny**

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny (ok. 14%). W Europie roczna zapadalność wynosi ok. 4,5-5,9/100 000. Celem I linii leczenia jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji choroby. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie inicjujące, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Thalidomide Celgene zawiera substancję czynną talidomid, która wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach in vitro oraz w badaniach klinicznych sugerują, że ww. działanie talidomidu może być



związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Thalidomide jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W I linii leczenia szpiczaka mnogiego komparatorami dla terapii MPT (melfalan + prednizon + talidomid) są schematy MP (melfalan + prednizon) oraz MPB (melfalan + prednizon + bortezomib) (technologie refundowane, zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów).

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii MPT w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku  $\geq 65$  lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z MP oraz MPB. Do analizy włączono 8 badań klinicznych z randomizacją, z których 7 porównywało schematy MPT i MP (porównanie bezpośrednie), a 1 – MPB i MP (wykorzystane do oceny MPT vs. MPB na podstawie porównania pośredniego). Wyniki poszczególnych badań skumulowano w postaci metaanaliz. Ocena skuteczności w oparciu o [REDACTED] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotne statystycznie: zmniejszenie ryzyka zgonu o 38%, zmniejszenie ryzyka progresji choroby o [REDACTED] występującą całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR). Ocena skuteczności w oparciu o [REDACTED] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotną statystycznie: [REDACTED] redukcję ryzyka zgonu, [REDACTED] redukcję ryzyka progresji choroby, dłuższy czas do progresji choroby odpowiadający [REDACTED] redukcji ryzyka względnego. Natomiast w grupie MPT w porównaniu do MP wykazano krótsze przeżycie po progresji choroby, [REDACTED] zwiększeniu ryzyka względnego.

Wyniki porównania pośredniego skuteczności stosowania schematów MPT i MPB wykazały porównywalne przeżycie całkowite, czas do progresji choroby, bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (VGPR) w obu grupach; różnice skuteczności nie były w tych przypadkach istotne statystycznie.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała całkowita odpowiedź na leczenie. W odniesieniu do progresji choroby powodującej przerwanie leczenia i minimalnej odpowiedzi na leczenie, w przypadku porównania MPT vs MPB niemożliwe jest ocenienie skuteczności terapii z uwagi na brak zgodności pomiędzy porównaniem względnym i bezwzględnym wyników badań (istotność statystyczna lub jej brak).

W odniesieniu do jakości życia, w przypadku porównania MPT vs. MP, większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT w porównaniu do MP nie powodowała obniżenia jakości życia chorych. [REDACTED]

W [REDACTED] wyniki wykazały obniżenie jakości życia chorych w grupie MPB w porównaniu do grupy MP. Nie odnaleziono badań typu head-to-head porównujących jakość życia w przypadku porównania MPT vs MPB.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii medycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Stosowanie terapii skojarzonej MPT było związane z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy leczonej MP. Metaanaliza w oparciu o badania [REDACTED] wykazała, iż dodanie talidomidu do standardowej terapii MP istotnie statystycznie zwiększało częstość występowania zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leku, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3/4 stopnia, neutropenii, senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia oraz zdarzeń niepożądanych niehematologicznych łącznie 3/4 stopnia. Natomiast metaanaliza w oparciu o [REDACTED]

██████████ wykazała istotnie statystycznie częstsze występowania w grupie MPT: zdarzeń niepożądanych łącznie 3/4 stopnia, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leków wszystkich stopni, neutropenii 3/4 stopnia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3/4 stopnia, neuropatii obwodowej 3/4 stopnia oraz senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia.

Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane były zbieżne z ChPL Thalidomide Celgene, wg której bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występowały: neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność, zaparcia, obrzęk obwodowy. Metaanalizy w oparciu o ██████████ wykazały, że w grupie MPT istotnie statystycznie częściej niż w grupie MPB występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności oraz neutropenia 3/4 stopnia.

U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Talidomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

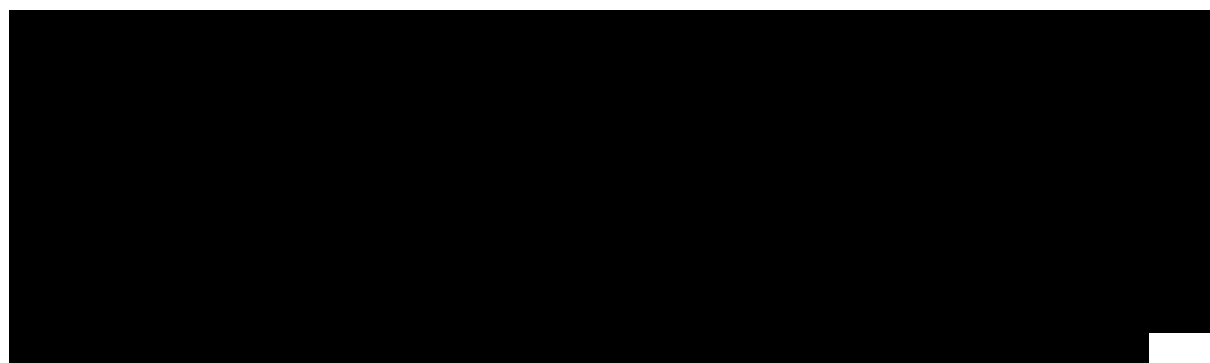
### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



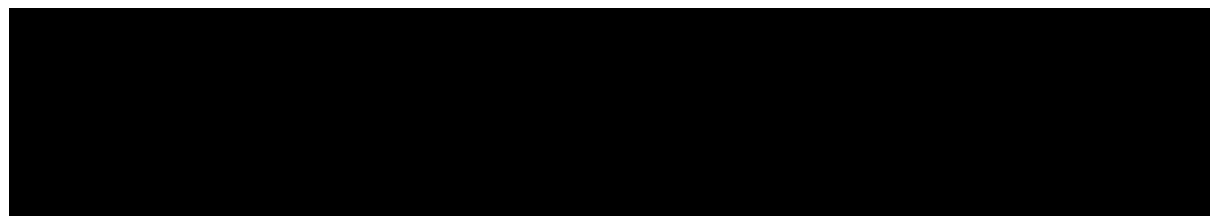
### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku  $\geq 65$  lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem MP oraz dodatkowo z MPB. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów dla porównania MPT vs MP w dożywnym horyzoncie czasowym oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania MPT vs MPB. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej płatników.

#### Wyniki analizy dla porównania MPT vs MP



#### Wyniki analizy dla porównania MPT vs MPB



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

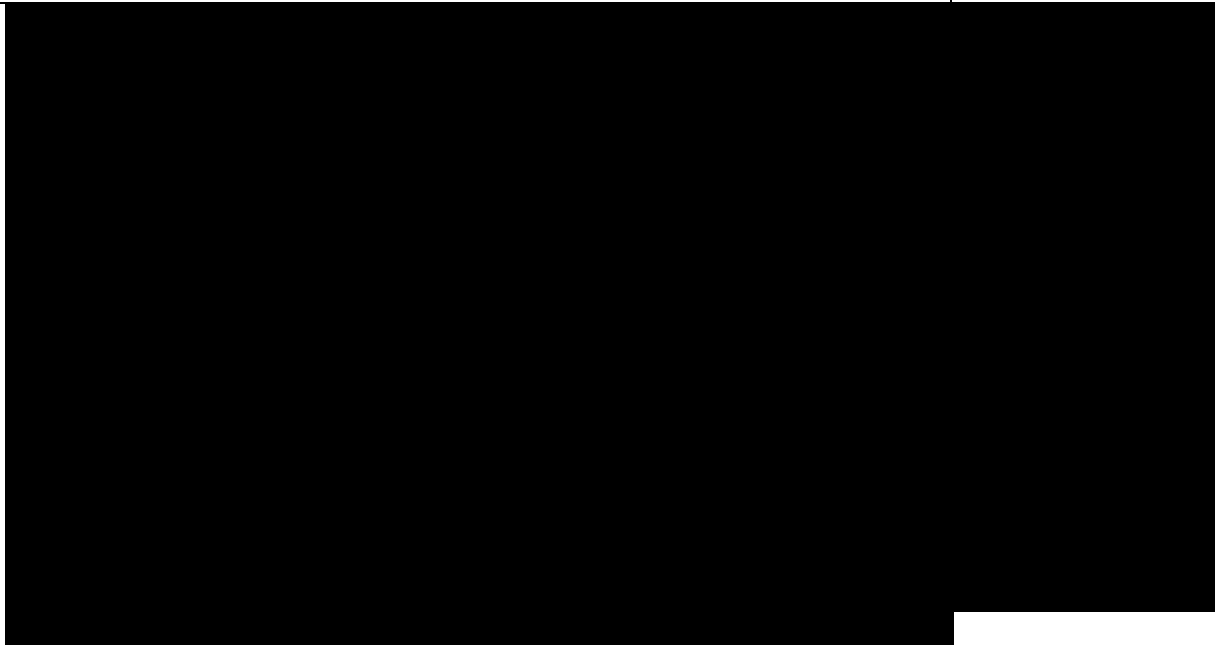
W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy oceniono wpływ stosowania MPT i MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku  $\geq 65$  lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Przyjęto perspektywę NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym (tj. 2013 r. i 2014 r.). W scenariuszu istniejącym założono finansowanie talidomidu w ramach importu docelowego (produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu w Polsce), a w scenariuszu nowym – finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene w ramach katalogu chemioterapii. Podmiot odpowiedzialny wniósł

[REDACTED]

## Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 pozytywnych wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, brytyjskie, włoską, francuską, amerykańską, australijską i kanadyjską) zalecających stosowanie schematu MPT w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (wyszczególniono w polskiej, brytyjskich, francuskiej i włoskiej), a także 4 pozytywne rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej talidomid w przedmiotowym wskazaniu (brytyjską, szkocką, australijską i francuską).

### Dodatkowe uwagi Rady (opcjonalnie)

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

.....

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4352-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5909990652976 w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej”, 31 października 2012 r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 116/2012 z dnia 12 listopada

w sprawie zasadności finansowania leku Procoralan (EAN 5909990340477) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.*

- Sugerowany [REDACTED] w ramach nowej grupy limitowej obejmującej jedynie dany produkt.
- Rada nie akceptuje [REDACTED] ponieważ generuje niewspółmiernie duże koszty dla płatnika publicznego

#### Uzasadnienie

*Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym o wysokiej jakości (badanie SHIFT), oraz [REDACTED]*

*[REDACTED]. Znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii są uzasadnione z uwagi na epidemię niewydolności serca w Polsce.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym



z betaadrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach nowej grupy limitowej, zawierającej jedynie produkty Procoralan, następujących dawek i opakowań:

- Procoralan (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439
- Procoralan (iwabradyna), 7.5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340477

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Procoralan (iwabradyna), 7.5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340477.

### **Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 115/2012

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 115/2012

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

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4350-15/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków 1 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340439, 2 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340477 we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane”, Warszawa, 2 listopada 2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 115/2012 z dnia 12 listopada

w sprawie zasadności finansowania leku Procoralan (EAN 5909990340439) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.*

- Sugerowany [REDACTED], w ramach nowej grupy limitowej obejmującej jedynie dany produkt.
- Rada nie akceptuje [REDACTED], ponieważ generuje niewspółmiernie duże koszty dla płatnika publicznego.

#### Uzasadnienie

*Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym o wysokiej jakości (badanie SHIFT), oraz [REDACTED]. Znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii są uzasadnione z uwagi na epidemię niewydolności serca w Polsce.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym



z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową, we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach nowej grupy limitowej, zawierającej jedynie produkty Procoralan, następujących dawek i opakowań:

- Procoralan (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439
- Procoralan (iwabradyna), 7.5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340477

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Procoralan (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekłą niewydolność serca definiuje się jako zaburzenie funkcji mięśnia sercowego wynikające z nieprawidłowości w jego budowie lub czynności, które upośledza dostarczanie tlenu do tkanek organizmu proporcjonalnie do zapotrzebowania metabolicznego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Procoralan (grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasercowe, inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB17), zawiera substancję czynną iwabradynę (IVA), zmniejszającą częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd  $I_f$  rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory. Iwabradyna może mieć wpływ na prąd  $I_h$  w siatkówce, który bardzo przypomina prąd  $I_f$  w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii ekspertów można stwierdzić, iż obecnie nie istnieją technologie alternatywne dla leczenia iwabradyną. Zgodnie z wytycznymi ESC 2012 (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), iwabradyna może być dodana do nieskutecznego leczenia (HR>70) standardową terapią wybranej populacji chorych z niewydolnością krążenia.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania RCT, w których oceniano skuteczność kliniczną iwabradyny (IVA) w leczeniu chorych z niewydolnością serca. Trzy badania charakteryzowały się niską, a jedno badanie dobrą jakością w skali Jadad (odpowiednio CARVIVA HF: 1 pkt, Kanorski 2011: 1 pkt, Mansour 2011: 2 pkt., SHIFT: 4 pkt.; maksymalna możliwa liczba punktów wynosi 5). Niska ocena jakości badań wynikała m.in. a otwartego ich charakteru, braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, niewystarczającego opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania; należy również zwrócić uwagę na niewielką liczebność populacji pacjentów we wspomnianych badaniach. W związku powyższym, w niniejszym stanowisku przedstawiono wyniki wyłącznie dla badania SHIFT.

*Wyniki badania SHIFT – porównanie iwabradyna vs placebo, populacja chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min*

Wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń/min (4 150 chorych) należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, iż opracowano je w oparciu o analizę *post hoc*. Należy również zwrócić uwagę na niepewność skuteczności terapii IVA u chorych z

niewydolnością serca IV stopnia wg klasyfikacji NYHA ze względu na niski odsetek pacjentów w badaniu.

Wykazano, iż leczenie iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązało się ze zmiennym statystycznie zmniejszeniem o 24% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p<0,0001$ ), a także zmniejszeniem o 17% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p=0,0166$ ) oraz zmniejszeniem o 30% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80],  $p<0,0001$ ).

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

Analiza wnioskodawcy na temat bezpieczeństwa stosowania iwabradyny oparta została na wynikach badania SHIFT. Na podstawie wyników analizy *post hoc* populacji pacjentów z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min można stwierdzić, iż zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów przyjmujących IVA w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu standardowemu obejmowały: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie, występowanie bradykardii objawowej, występowanie bradykardii bezobjawowej, migotanie przedsionków, występowanie fosfenów, niewyraźne widzenie. Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących IVA w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących standardowe leczenie obejmowały: zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, niewydolność serca. Wnioskodawca, oprócz analizy klinicznej przedstawił również analizę bezpieczeństwa, której wyniki są spójne z danymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych iwabradyny zaliczono zaburzenia widzenia i bradykardię. Ponadto, jako działania niepożądane występujące często wskazano: ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia; zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niewyraźne widzenie; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG); dodatkowe skurcze komorowe; niekontrolowane ciśnienie tętnicze.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania iwabradyny (Procoralan) zgodnie z wnioskowanym wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny. Na analizę ekonomiczną składały się: analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości. Przyjęto dożywotni horyzont analizy.

Dane o skuteczności zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej.

Pomimo przekazanych uzupełnień, analiza ekonomiczna, dokładniej model dołączony przez wnioskodawcę do analizy ekonomicznej, nie spełnia zapisów Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dołączony do analizy model ekonomiczny w postaci arkusza Ms Excel jest chroniony hasłem (na poziomie makr i solwerów), co uniemożliwia sprawdzenie przez AOTM metodyki przeprowadzonych obliczeń, co jest niezgodne z zapisami § 5. ust.2 pkt 7 rozporządzenia. Brak jest również możliwości modyfikacji struktury (tj. brak możliwości edycji formuł i powiązań pomiędzy wartościami dla makr i solwerów). Mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie wszystkich przyjętych w modelu parametrów. W związku z powyższym oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### *Cena progowa*

Analitycy AOTM odnaleźli szereg nieścisłości w metodologii szacowania ceny progowej przez wnioskodawcę. Były to między innymi błędy w podejściu metodologicznym do wyznaczenia wysokości ceny progowej. Ponadto kalkulator przekazany przez wnioskodawcę służący do wyliczania cen progowych jest zablokowany hasłami, co uniemożliwia sprawdzenie poprawności oszacowanych przez wnioskodawcę cen progowych. Arkusz ten po zmianie perspektywy analizy oraz po zmianie [REDACTED] nie generuje nowych wartości. Arkusz uniemożliwia również przeprowadzenie własnych oszacowań. Kalkulator przedstawiony przez wnioskodawcę nie przedstawia wyników dla wszystkich wariantów przedstawionych w analizie wnioskodawcy m.in. brak oszacowań dla perspektywy wspólnej oraz oszacowań bez instrumentu podziału ryzyka. Jednocześnie mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie wszystkich przyjętych w modelu parametrów. Przekazany przez wnioskodawcę model jest chroniony hasłem, co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń.

W kontekście opisanych powyżej problemów weryfikacja danych wejściowych do analizy progowej odnoszących się do wyliczonych wcześniej w analizie ekonomicznej [REDACTED] jest bardzo utrudniona. W związku z czym analitycy AOTM zdecydowali się przedstawić obliczenia własne:

[REDACTED]





Zestawienie oszacowań ceny progowej dla „starego” (99 543 zł) i aktualnego progu opłacalności (105 801 zł)

[Redacted]				[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]				[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\*w związku z publikacją na stronie internetowej GUS informacji o obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r.

[REDACTED]

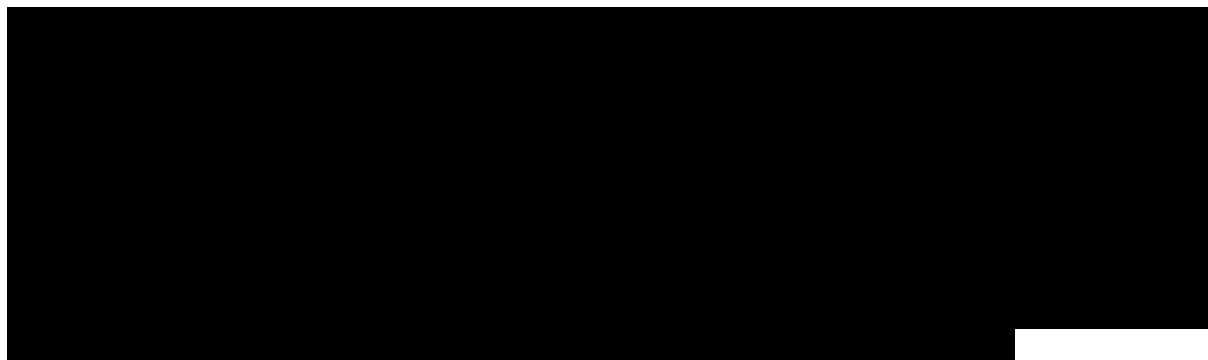
### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ wprowadzenia finansowania iwabradyny (Procoralan) we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji wprowadzenia przedmiotowego produktu leczniczego do finansowania ze środków publicznych, należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem przedmiotowej populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym (...).

[REDACTED]



### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono cztery (ESC 2012, NICE 2012, IPNTS/GMMMG, 2011 oraz CSANZ, 2011) pozytywne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, jednakże są to rekomendacje z ograniczeniami w zakresie stosowania w ściśle określonej populacji docelowej. We wszystkich rekomendacjach podkreśla się, że iwabradyna stanowi uzupełnienie zoptymalizowanego leczenia podstawowego i nie powinna być traktowana jako lek pierwszej linii w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Odnaleziono także trzy rekomendacje refundacyjne (dwie pozytywne oraz jedną negatywną). Pozytywne rekomendacje szkocka SMC 2012 oraz francuska HAS 2012, podobnie jak rekomendacje kliniczne szczegółowo określają charakterystykę populacji docelowej. Z kolei negatywna rekomendacja australijska PBAC 2011 wskazuje na wysoką niepewność związaną z dowodami dotyczącymi skuteczności klinicznej iwabradyny (rozpatrywane wskazanie obejmowało pacjentów z częstością rytmu na  $\geq 70$  uderzeń/minutę) oraz wynikającą z tego wysoką niepewność wyników analizy ekonomicznej.

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

.....



**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4350-15/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków 1 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340439, 2 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340477 we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane”, Warszawa, 2 listopada 2012 r.

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

1. Nie dotyczy



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 117/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879106) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879106) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281



- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106.

### **Problem zdrowotny**

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Levetiracetam Teva (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14) zawiera substancję czynną lewetiracetam (LEV). Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania in vitro wykazały, że lewetiracetam wpływa na stężenie  $Ca^{2+}$  w neuronach, częściowo hamując prądy  $Ca^{2+}$  typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów  $Ca^{2+}$  zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach in vitro wykazano, że lewetiracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetiracetam u i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetiracetam u z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Produkt Levetiracetam Teva jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (wnioskowane wskazanie). Jako terapia wspomagająca jest wskazany:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką.
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Lekami stanowiącymi alternatywę dla Levetiracetam Teva są przede wszystkim karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramát, octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, zonisamid.

### **Skuteczność kliniczna**



### **Skuteczność praktyczna**



### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Levetiracetam Teva bardzo często występujące działania niepożądane preparatu to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, bóle głowy.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce lewetiracetamu (Levetiracetam Teva) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku powyżej 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Doboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę kliniczną, w której odnaleziono badania pozwalające na porównanie terapii LEV z CBZ, CBZ-CR, VP-ER, (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu. Na podstawie wyników analizy klinicznej założono, że pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi nie występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie, w związku z czym do oceny opłacalności LEV zastosowano technikę minimalizacji kosztów w [redacted] horyzoncie czasowym. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla LEV i wyżej wymienionych komparatorów (wyniki zamieszczone w analizie weryfikacyjnej).

W wyniku przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów określono, że terapia z zastosowaniem LEV jest droższa od wszystkich komparatorów branych pod uwagę w analizie ekonomicznej.

W przypadku porównania opłacalności stosowania LEV względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w perspektywie płatnika publicznego wystąpią koszty inkrementalne wynoszące [REDAKTOWANE] (podano zakres odpowiednio dla opakowań leku generujących najmniejszy i największy inkrementalny koszt zastąpienia poszczególnych terapii opcjonalnych), a w perspektywie wspólnej wynoszące [REDAKTOWANE]. Dla porównania LEV z CBZ-CR koszty te wynosić będą od [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego i od [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej. Zastąpienie terapii VP-ER przez LEV wygeneruje dodatkowe koszty wynoszące od [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego i od [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej, a w przypadku zastąpienia terapii (VP+VPA)-ER przez LEV koszty te wynosić będą od [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego i od [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej. Przyjęty [REDAKTOWANE] horyzont czasowy oraz błąd w oszacowaniu kosztów monitorowania leczenia budzą zastrzeżenia co do wiarygodności analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Wyniki analiz wrażliwości wykazały, że niepewność parametrów nie wpływa na ocenę opłacalności.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie wpływu na budżet rozważono dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której Levetiracetam Teva nie jest refundowany w omawianym wskazaniu. Chorzy otrzymują karbamazepinę oraz kwas walproinowy i jego sole. W scenariuszu „nowym” przyjęto sytuację, w której Levetiracetam Teva w omawianym wskazaniu finansowany będzie z budżetu płatnika publicznego.

Zdaniem wnioskodawcy, w przypadku realizacji scenariusza „nowego” w perspektywie poszerzonej wystąpi wzrost kosztów na leczenie chorych w rozważanym stanie klinicznym względem scenariusza „istniejącego” równy w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDAKTOWANE] w roku 2013, [REDAKTOWANE] w roku 2014, oraz [REDAKTOWANE] w roku 2015. W perspektywie płatnika publicznego wzrost wydatków związany z realizacją scenariusza „nowego” zamiast scenariusza „istniejącego” wynosić będzie [REDAKTOWANE] w roku 2013, [REDAKTOWANE] w roku 2014, oraz [REDAKTOWANE] w roku 2015. Jednocześnie realizacja scenariusza „nowego” zamiast scenariusza „istniejącego” spowoduje oszczędności w perspektywie pacjenta równe [REDAKTOWANE] w roku 2013, [REDAKTOWANE] w roku 2014 oraz o [REDAKTOWANE] w roku 2015.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] pokrywać wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Levetiracetam Teva w omawianym wskazaniu oraz wygenerować dodatkowe oszczędności dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Dla przedmiotowej technologii i wskazania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych. Odnaleziono 2 pozytywne i 2 negatywne rekomendacje finansowe. Agencja NICE negatywną rekomendację wytłumaczyła tym, iż Koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2012 r., aby levetiracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.



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

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 118/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879076) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879076) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.;



kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

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

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 119/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879199) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879199) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.;



kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

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

.....  
[Redacted]

[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 120/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku *Levetiracetam Teva* (lewetiracetam)(EAN 5909990879168) we wskazaniu „*Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką*”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879168) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

#### Uzasadnienie

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.;





kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

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

[Redacted signature area]

[Redacted signature area]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 121/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879250) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879250) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

#### Uzasadnienie

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 50 szt.;



kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

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

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 122/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879281) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879281) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

#### **Uzasadnienie**

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.;



kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

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

[Redacted signature]

[Redacted name]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 123/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879342) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879342) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

#### Uzasadnienie

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342



- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.;  
kod EAN: 5909990879373

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

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

.....  
[Redacted]

[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 124/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879373) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879373) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

#### **Uzasadnienie**

*Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342



- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.;  
kod EAN: 5909990879373

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 117/2012

**Dodatkowe uwagi Rady**

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

.....  
[Redacted signature area]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.



Uchwała Rady Przejrzystości  
nr 349/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.  
w sprawie stanowisk w sprawie w sprawie zasadności  
finansowania leku Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu  
„Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych  
wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo  
rozpoznaną padaczką”

Rada przyjmuje treść stanowisk w sprawie zasadności finansowania produktów  
lecniczych:

- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373*
- *Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342.*

*jak w załączeniu.*

.....  
[Redacted]

[Redacted]





Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 125/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Victrelis (boceprevir) ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”

*Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprevir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T. Rozpoczęcie podawania leku Victrelis powinno być poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną. Dawkowanie leku Victrelis powinno wynosić 3 razy dziennie po 800 mg. Długość terapii powinna zależeć odpowiedzi wirusologicznej na leczenie. W ramach programu lekowego lek Victrelis powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której ewentualnie w przyszłości powinny zostać włączone inne podobnie działające leki z grupy inhibitorów proteaz.*

**Uzasadnienie**

*Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprevir), 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., kod EAN: 5909990896325, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. W ramach tego programu wskazanie dla bocepreviru to leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną, u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:





- uprzednio leczonych nieskutecznie; albo z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie; albo z nawrotem zakażenia po terapii; albo z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
- uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca wystąpił o [REDAKTOWANE].

### **Problem zdrowotny**

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. hepatitis C virus), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez powyżej 6. miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje zmiany martwiczo-zapalne. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji miększu oraz włóknienia. Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia HCV jest eliminacja zakażenia. Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirerii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby. Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 tys. osób.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Boceprewir to inhibitor proteazy należący do leków przeciwwirusowych, które działają bezpośrednio na wirusa (tzw. *direct acting antivirals* - DAA) – na jego powielanie się i namnażanie w organizmie ludzkim. Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3, kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną Ser139 w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Produkt leczniczy Victrelis został zarejestrowany w procedurze centralnej przez EMA dnia 18.07.2011 r. w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Należy zauważyć zatem, że wskazanie w proponowanym programie lekowym jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego wskazania.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych z genotypem 1 WZW C standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem alfa (1a lub 1b) i rybawiryną. Wnioskodawca także jako komparator w swoich analizach określił terapię standardową.

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, której celem była ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii składającej się z boceprewiru (BOC) w skojarzeniu z terapią podstawową (pegylowanym interferonem i rybawiryną) w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym jest HCV o genotypie 1. Do analizy podstawowej wnioskodawca włączył cztery RCT: badanie II fazy SPRINT-1 i III fazy SPRINT-2 dla populacji nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo oraz badania III fazy: RESPOND-2 i P05685 dla populacji z częściowym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe oraz z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy post-hoc oraz dołączył jedno badanie obserwacyjne i jedno RCT (opublikowane w formie abstraktu) dla wybranych subpopulacji, ponieważ populacja biorąca udział w RCT jest szersza niż populacja docelowa określona projektem programu lekowego (pacjenci z wirusem o genotypie 1 o stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera powyżej 2, w tym tzw. null-responders, a wcześniej nieleczeni dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T; brak wyłączenia pacjentów z koinfekcją HIV).

Ponadto schematy dawkowania leków z badań nie były identyczne jak w ChPL (a tym samym w programie lekowym).

Na podstawie analizy dla populacji szerszej zdefiniowanej niż populacja docelowa można stwierdzić **przewagę skuteczności terapii z boceprewirem nad terapią podstawową** ze względu na następujące punkty końcowe:

- trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *Sustained Virologic Response*, SVR; definiowana jako HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 24 tygodnie po zakończeniu terapii) – we wszystkich schematach dawkowania zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych ( $1,5 < RB < 1,99$ ), jak i wcześniej leczonych ( $2,76 < RB < 3,07$ ), przy czym różnica w RB wynikała przede wszystkim z wyższego odsetka z SVR w grupie kontrolnej u pacjentów uprzednio nieleczonych;
- odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (ang. *End of Treatment*, EOT; definiowana jako odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w momencie zakończenia terapii) – we wszystkich schematach dawkoawania zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych ( $1,35 < RB < 1,75$ ), jak i wcześniej leczonych ( $1,77 < RB < 2,46$ ), przy czym różnica w RB wynikała przede wszystkim z wyższego odsetka z EOT w grupie kontrolnej u pacjentów uprzednio nieleczonych;
- nawrót choroby – w populacji uprzednio nieleczonej (prócz schematu PR4/PRB24) ( $0,12 < RR < 0,42$ ) oraz dla wszystkich schematów u pacjentów wcześniej leczonych ( $0,35 < RR < 0,48$ ).

Analiza dodatkowa (post-hoc) dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej wykazała, że:

- dla pacjentów uprzednio nieleczonych:
  - dodanie boceprewiru do terapii podstawowej statystycznie istotnie (i.s.) zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT, podczas gdy u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia PR nie przyniosło dodatkowej korzyści – podgrupę tą charakteryzuje wysokie prawdopodobieństwo SVR w wyniku terapii standardowej,
  - dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2 w skali Metavir, a u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano i.s. różnic,
- dla pacjentów uprzednio leczonych dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2, a także u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]); w przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był nieistotny statystycznie.

Na podstawie włączonego dodatkowo RCT, którego wyniki dostępne są w formie abstraktu, można stwierdzić, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo EOT (RB = 2,17 [1,25; 3,78]) u pacjentów wcześniej nieleczonych z koinfekcją HIV. Zaś na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego wykazano, że po zastosowaniu terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego u 38% pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulekowej (czyli u tzw. *null-responders*) zaobserwowano SVR, odsetek EOT wynosił 47%, natomiast nawrót wirerii wystąpił u 16% pacjentów.

Należy zauważyć, że na podstawie RCT odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacji identycznej ze zdefiniowaną w projekcie opisanego programu lekowego ani dla schematu dawkowania identycznego z dawkowaniem rejestracyjnym oraz zgodnym z programem lekowym. W populacji zdefiniowanej szerszej, tj. u chorych na przewlekłe WZW-C z genotypem 1, boceprewir charakteryzuje się wyższą skutecznością niż terapia standardowa.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca zidentyfikował tylko jedno długookresowe badanie dotyczące bezpieczeństwa, w którym obserwowano pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych faz I-III dla boceprewiru (lub narlaprewiru), nie przedstawiono jednak wyników z ww. badania.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem boceprewiru, które mogą być ciężkie, można zaliczyć: niedokrwistość, neutropenię, zmniejszony apetyt, niepokój, depresję, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszność, biegunkę, nudności, wymioty, astenię, zmęczenie oraz gorączkę, zaś często (>1% i <10%) występujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie, to: zapalenie oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, leukopenię, małopłytkowość, odwodnienie, hiperglikemię, hipostazję, parestezję, omdlenie, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia chorobę refluksową przełyku, guzki krwawnicze, ból pleców, ból kończyn, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie. Na podstawie analizy przeprowadzonej w oparciu o włączone RCT można stwierdzić, że:

- ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak w grupie kontrolnej (96-100%), a uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami,
- metaanaliza 3 badań wykazała i.s. wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,57 [1,10; 2,25]; NNH<sub>72 tyg.</sub> = 21 [12; 85]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań,
- w subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami nie stwierdzono i.s. różnic względem terapii podstawowej odnośnie do ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zaś w subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił około 15% (od 12% do 17%) i był prawie 2-krotnie wyższy niż w schemacie PR4/PRB32+PR12, zakładającym krótsze stosowanie boceprewiru; w porównaniu z terapią podstawową oba schematy związane były ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym w przypadku schematu PR4/PRB44 różnica była i.s., natomiast dla schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był niejednoznaczny – nieistotny statystycznie dla parametru względnego (RR = 3,21 [0,74; 13,88]) oraz istotny dla parametru bezwzględnego (NNH = 18 [9; 830]),
- we wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej,
- w żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (we wszystkich grupach było to 0-1%).

Ponadto wykazano dla większości schematów dawkowania u pacjentów leczonych boceprewirem częstsze występowanie anemii, ciężkiej anemii, neutropenii, redukcji poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm<sup>3</sup>), zaburzenia smaku, wymiotów.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir w skojarzeniu z terapią standardową (peginterferon  $\alpha$  i rybawiryna) w porównaniu z terapią dwulekową – standardową, u pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV o genotypie 1. Analizę przeprowadzono w warunkach polskich w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu

wcześniejszej terapii. Dodatkowo wnioskodawca podjął próbę przedstawienia oszacowania dla populacji zgodnej z proponowanym programem lekowym, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono horyzoncie dożywotnym przy pomocy kohortowego modelu Markowa. Koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok.:

- **44,8 tys. zł** dla pacjentów wcześniej nieleczonych dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i **81,7 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **34,7 tys. zł** dla pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i **58,9 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **39,5 tys. zł** dla pacjentów wcześniej leczonych dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i ok. **40,4 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **32,0 tys. zł** dla pacjentów wcześniej leczonych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i **40,4 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała największą zmienność wyniku w zależności od założeń dotyczących stopy dyskontowej oraz użyteczności stanów zdrowia, jednak w niewielu przypadkach (i tylko wśród chorych wcześniej nieleczonych dla schematu PR4/PRB44 vs PR48) prowadziło to do zmiany wnioskowania odnośnie do opłacalności stosowania boceprewiru. W probabilistycznej analizie wrażliwości największą niepewnością, co do opłacalności, charakteryzuje się ponownie schemat PR4/PRB44 vs PR48 dla populacji wcześniej nieleczonych. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i prognozy opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis waha się w zależności od populacji oraz od schematu dawkowania między 16 123 zł do 36 672,95 zł.

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę można uznać boceprewir za terapię opłacalną. Należy jednak zauważyć, że wprowadzenie do modelu nieco innych danych wejściowych

(  
 ) zwiększa wartość ICUR aż o 90%, powodując przekroczenie prognozy opłacalności (zarówno prognozy 99 543 zł/QALYG, jak i 105 801 zł/QALYG) dla schematu PR4/PRB44 vs PR48 dla populacji i wyróżnionej subpopulacji wcześniej nieleczonych pacjentów. **Należy zatem mieć na uwadze, że wyniki analizy obarczone są niepewnością, do czego przyczynia się także brak RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej oraz wykorzystujących schematy dawkowania zgodne z rejestracyjnymi.**

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku boceprewir w ramach programu leczenia WZW-C na budżet płatnika publicznego (NFZ).

W analizie przyjęto, że liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia nowym lekiem wynosi   
 w roku 2013 oraz   
 w latach 2014 i 2015. Należy zaznaczyć, iż przedstawiona populacja nie jest oparta na wskaźnikach epidemiologicznych, lecz na liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia WZW-C w przeszłości oraz danych sprzedażowych dotyczących leków (peginterferonów oraz rybawiryny) stosowanych w terapii tej choroby. Populacja wyznaczona na podstawie danych epidemiologicznych może wynosić 230 tys. osób z przewlekłym WZW-C (bez uwzględnienia kryteriów kwalifikacji do programu). Populacja określona na podstawie liczby dotychczas zdiagnozowanych pacjentów z WZW-C wynosi 28 tys. Dane o skuteczności boceprewiru zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej natomiast dane kosztowe z analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji refundacji boceprewiru w ramach programu leczenia WZW-C należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika. W przypadku realizacji finansowanego

z budżetu NFZ programu lekowego z zastosowaniem nowej technologii lekowej, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniosłaby w 2013 r. [REDACTED], natomiast w latach 2014 i 2015 po [REDACTED].

Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji programu wiążą się przede wszystkim z kosztem nabycia produktu leczniczego boceprewir (dodatkowe [REDACTED] w 2013 r. oraz po [REDACTED] w latach 2014 i 2015). Związane z stosowaniem nowej technologii lekowej skrócenie czasu terapii skutkuje zmniejszeniem kosztów ponoszonych na peginterferon  $\alpha$  (w 2013 r. [REDACTED], w latach 2014 i 2015 po [REDACTED]) oraz diagnostykę (w 2013 r. [REDACTED], w latach 2014 i 2015 po [REDACTED]).

[REDACTED]

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca dostarczył analizę racjonalizacyjną, której celem było wskazanie oszczędności w systemie finansowania świadczeń lekowych pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją boceprewiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (wyłącznie). Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z refundacji boceprewiru w populacji refundacyjnej oszacowano na ok. [REDACTED] w 2013 r. i ok. [REDACTED] rocznie w kolejnych dwóch latach. Proponowane przez wnioskodawcę rozwiązania, miałyby wygenerować oszczędności w wysokości ok. [REDACTED]. Należy podkreślić, że wnioskodawca przedstawił uwolnione środki w horyzoncie czasowym dwóch lat, podczas gdy analiza wpływu na budżet przeprowadzona została w horyzoncie trzyletnim. Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest zatem niższa oszacowanemu przez wnioskodawcę wzrostowi kosztów refundacji w przeciągu trzech lat (biorąc pod uwagę tylko dwa pierwsze lata uwolnione środki są wyższe niż wynikające z BIA). Należy też zauważyć, że zaproponowane rozwiązania nie dotyczyły produktów leczniczych stosowanych w ramach przedmiotowego programu lekowego.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania boceprewiru – jedna rekomendacja polska (Polska Grupa Ekspertów HCV 2011) i 4 zagraniczne (Department of Veterans Affairs 2012, AASLD 2012, EASL 2011, Prescrire International 2012). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie leczenie przewlekłego WZW-C boceprewirem.

Odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących refundacji boceprewiru ze środków publicznych w innych krajach, wydanych przez instytucje w: Wielkiej Brytanii (NICE 2012, SMC 2012 – 2 rekomendacje, GMMMG 2012), Australii (PBAC 2011 i 2012), Kanadzie (CADTH 2012) i Francji (2011). Wspomniane instytucje w większości rekomendowały pozytywnie finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego WZW-C, przy czym w większości przypadków z ograniczeniami przede wszystkim zawężającymi populację docelową lub z powodu wysokiej ceny leku.

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

.....  
[REDACTED]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-RK-4351-2/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1”, październik 2012 r.

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

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie podczas posiedzenia w dniu 12.11.2012 r.