



**Protokół nr 25/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 26 sierpnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Marlena Jankowiak
3. Andrzej Kokoszka
4. Agata Maciejczyk
5. Aleksandra Michowicz
6. Tomasz Pasierski
7. Jerzy Stelmachów
8. Zbigniew Szawarski
9. Marek Wroński

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Rafał Suwiński

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 Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejąca otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Zoladex (goserelina) we wskazaniu zoladex (goserelina) w rozrodzie wspomagany.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Gammalon (kwas gamma-aminomastowy) we wskazaniach: mózgowe porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; SLA-stwardnienie zanikowe boczne; brak lub opóźniony rozwój mowy; opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psychoruchowy, znaczne opóźnienie mowy; zespół Potocki-Lupski; brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy.



7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Taloxa (felbamat) we wskazaniu: zaburzenia neurorozwojowe, padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta.
8. Losowanie składów Zespołów na 16 i 23 września 2013 r.
9. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

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

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-14/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10 mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie diabetologii.

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

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-13/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu: rozród wspomagany”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zrezygnowano z przeprowadzenia telekonferencji z ekspertem, ponieważ Rada dysponowała jego pisemną opinią na temat omawianego produktu leczniczego.

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

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-25/2013 „Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach: mózgowe porażenie dziecięce, postać móżdżkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; SLA – stwardnienie zanikowe boczne; brak lub opóźniony rozwój mowy; opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy; Zespół Potocki-Lupski; brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-1/2013 „Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: zaburzenia neurorozwojowe, padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta”.

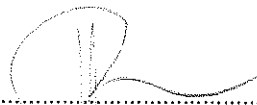
Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.8. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 16 i 23 września 2013 r.

Ad.9. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:00.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:



.....
Tomasz Pasiński
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:
„Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2

Uzasadnienie

Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonilomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu non-inferiority). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczebności chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych). Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.



Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.06.2013 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN13: 5909990975884 we wskazaniu „leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlAr). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2 cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 i brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą należą:

- pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV jako terapia dodana do metforminy oraz leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy;
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić: pochodne sulfonilomocznika i inhibitory alfa-glukozydazy.

Skuteczność kliniczna

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 2 RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą – Bailey 2010, Bailey 2013 i Bolinder 2012. Bailey 2010/2013 i Bolinder 2012 są badaniami typu superiority.

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), chorzy z zawartością HbA1c < 7%, chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia, zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG), zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%, zmiana obwodu talii, zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej, zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: hipoglikemia, gęstość mineralna kości i jakość życia (na podstawie kwestionariusza EQ-5D i EQ-5D VAS).

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 1 RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) i metforminą, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metforminą nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii – Nauck 2011. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne Del Prato 2010, Langkilde 2012 i Nauck 2011a, w których zawarto wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (104 tygodni). Nauck 2011 jest badaniem typu non-inferiority.

W analizie klinicznej wykazano IS różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (wynik na podstawie abstraktu w 104 tygodniowym okresie obserwacji), chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu, hipoglikemia, zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%, zmiana obwodu talii, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii, odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii.

W analizie klinicznej wykazano IS różnice na nie korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu leczenia.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (w 52 tygodniu leczenia), chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 52 tygodniu leczenia, zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi występującymi IS częściej w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą niż w grupie leczonej samą metforminą były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych (w 102 tygodniu leczenia na podstawie badania Bailey 2013).

Wykazano IS różnice na korzyść w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą niż w grupie leczonej samą metforminą w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: kaszel, zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 24 tygodniu.

Nie wykazano IS różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, ból głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypa, zapalenie płuc, dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, biegunka, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, ból pleców, ból stawów, złamania kości, zgon, niedociśnienie tętnicze, zmiany tętna, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (na podstawie badania Bailey 2010) .zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (na podstawie badania Bolinder 2012), zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniu.

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi występującymi IS częściej w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia), obniżenia klirensu kreatyniny, kandydozy sromu i pochwy, zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, zakażenie dróg moczowych.

Wykazano IS różnice na korzyść w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: zawroty głowy, zmiana ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego w pozycji siedzącej (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia)

Nie wykazano IS różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, poważne działania niepożądane związane z leczeniem, zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, zgon, niedociśnienie tętnicze, odwodnienia i hipowolemia, upośledzenie czynności lub niewydolność nerek, zmiana tętna serca w pozycji siedzącej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się do zastosowania preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2.

Odnaleziono pięć rekomendacji dotyczących finansowania pozytywnych z ograniczeniami (PBAC 2013, SMC 2012, MTRAC 2012, NICE 2013, IRF, 2013). Ograniczenia dotyczyły zawężenia wskazań rejestracyjnych, do stosowania preparatu Forxiga w skojarzeniu z metforminą.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, sierpień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 26 sierpnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z O.O.o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Zoladex (goserelina), implant podskórny,
we wskazaniu: rozród wspomagany

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., we wskazaniu: rozród wspomagany.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości uważa, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania. Zoladex w implancie podskórnym długotrwale blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu: rozród wspomagany, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, [REDACTED].

Problem zdrowotny

Niepłodność to według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroba społeczna, która dotykając 60-80 mln par na świecie stanowi rosnący problem zdrowotny i społeczny. Według przyjętej powszechnie definicji, za niepłodność uważa się brak ciąży pomimo odbywania regularnych stosunków płciowych (2-3 w tygodniu) przez ponad 12 miesięcy bez stosowania antykoncepcji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., EAN: 5909990082315

Jako agonista gonadoliberyny (GnRH) hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH) doprowadzając do obniżenia stężenia testosteronu w surowicy mężczyzn i estradiolu u kobiet, ale początkowo może powodować przemijające zwiększenie stężenia tych hormonów. Działanie przemija po zakończeniu leczenia.

Oprócz wnioskowanej prezentacji leku, dopuszczony do obrotu jest również Zoladex LA, 10,8 mg, implant podskórny, 1 amp.-strz., EAN: 5909990783212, stosowany jedynie we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne.



Alternatywne technologie medyczne

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

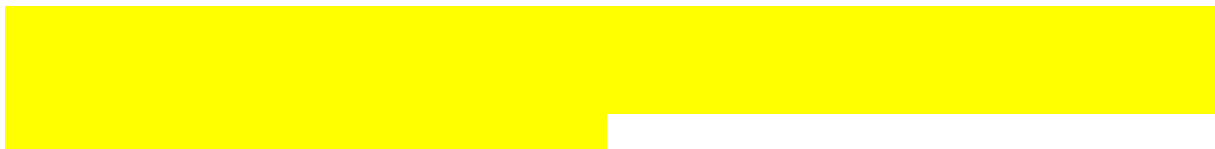
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Brak jest rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania leku Zoladex we wskazaniu rozród wspomagany oraz brak jest rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Zoladex we wskazaniu rozród wspomagany.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-13/2013, "Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990082315 we wskazaniu: rozród wspomagany", sierpień 2013r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – AstraZeneca UK Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. w imieniu AstraZeneca UK Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca UK Limited



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 178/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; stwardnienie zanikowe boczne; brak lub opóźniony rozwój mowy; opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy; Zespół Potocki-Lupski; brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy

Rada Przejrzystości uważa za nieuzasadnione wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; stwardnienie zanikowe boczne; brak lub opóźniony rozwój mowy; opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy; Zespół Potocki-Lupski; brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy.

Uzasadnienie

Brak jest dowodów na temat skuteczności tego środka, opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, uzyskanych w badaniach naukowych przeprowadzonych zgodnie z aktualnymi standardami. Lek ten nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej i USA.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach:

- mózgowie porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny;
- SLA – stwardnienie zanikowe boczne;
- brak lub opóźniony rozwój mowy;
- opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych;
- autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy;
- Zespół Potocki-Lupski;



- brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia;
- zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), gdyż na terenie Polski nie jest dopuszczony do obrotu.

Problem zdrowotny

Mózgowe porażenie dziecięce to grupa schorzeń rozwojowych ruchu i postawy, które w postaci mózdkowej charakteryzują się obniżonym napięciem mięśniowym. Często u chorych występuje także upośledzenie umysłowe, zaburzenia mowy, wzroku, słuchu czy padaczka. Częstość występowania tej choroby szacuje się na 2/1000 żywych urodzeń.

Stwardnienie zanikowe boczne to postępujące, wybiórcze uszkodzenie obwodowego i ośrodkowego neuronu ruchowego, które objawia się osłabieniem i niedowładem kończyn, brakiem zaburzeń czucia, a w konsekwencji prowadzi do niewydolności oddechowej. Częstość występowania tej choroby szacuje się na 5/100 000 osób.

Brak lub opóźniony rozwój mowy może występować z lub bez trudności w jej rozumieniu. Dzieci najczęściej komunikują się gestami, a pierwsze słowa wypowiadają po 2. roku życia. Charakterystyczna jest także nadmierna aktywność lub skłonność do odosobnienia, trudności w skupianiu uwagi, brak umiejętności zabawy w gronie rówieśników.

Opóźniony rozwój psychoruchowy to zwolnienie tempa rozwoju w zakresie funkcji psychicznych i ruchowych, którym mogą towarzyszyć nieprawidłowości w spostrzeganiu wzrokowym, słuchowym, opóźnienia w rozwoju mowy lub zaburzenia artykulacji. Niniejsze opóźnienia oddziałują na rozwój innych funkcji dziecka, a w konsekwencji jego zachowanie, tj.: pobudliwość, agresję lub zahamowanie aktywności, smutek.

Autyzm dziecięcy to spektrum zaburzeń rozwoju w zakresie relacji społecznych, zachowania, komunikacji i funkcji poznawczych, którym mogą towarzyszyć zaburzenia snu, rozwoju mowy, upośledzenie umysłowe, nadpobudliwość czy padaczka. Szacuje się, że występuje on u $\geq 1\%$ populacji.

Zespół Potocki-Lupski to zespół wad wrodzonych spowodowanych przez chromosomowe mikroduplikacje. Objawia się, m.in.: hipotonią, opóźnieniem rozwojowym, autyzmem, nadpobudliwością, wadami serca. Częstość występowania tej choroby szacuje się na 1/25 000 urodzeń.

Brak rozwoju mowy czynnej może przebiegać z opóźnionym nabywaniem zdolności ekspresyjnych i/lub percepcyjnych przed rozwojem mowy dziecka (afazja wrodzona) lub występować jako utrata wcześniej wykształconych czynności mowy (afazja nabyta). Najczęściej jego przyczyną jest uszkodzenie ośrodków w mózgu.

Zespół łamliwego chromosomu X to choroba genetyczna charakteryzująca się obniżeniem poziomu rozwoju intelektualnego, cechami autystycznymi, czasami opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, mowy oraz zaburzeniami zachowań. Częstość występowania tej choroby szacuje się na 1/4-6 000 urodzeń płci męskiej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Gammalon zawiera substancję czynną kwas gamma-aminomasłowy (GABA), główny neuroprzekaźnik hamujący w OUN ssaków. Wiele danych przemawia za tezą, że GABA jest mediatorem działania hamującego lokalnych interneuronów w mózgu i może być również mediatorem hamowania presynaptycznego w obrębie rdzenia kręgowego. GABA jest również mediatorem hamowania w obrębie kory mózgu i między jądrem ogoniastym a istotą czarną.

W związku z brakiem dostępu do ChPL Gammalon, nie podano informacji na temat jego zarejestrowanych wskazań. Wyniki tłumaczenia japońskiej ulotki wskazały, że oceniany produkt leczniczy wykorzystywany jest w przypadkach objawów związanych z następstwami urazów głowy (ból głowy, ospałość, łatwe męczenie się, uczucie gorąca, szum w uszach, utrata pamięci, zaburzenia snu, zmniejszenie motywacji).

Nie odnaleziono informacji na temat rejestracji Gammalonu na stronach internetowych innych instytucji zajmujących się rejestracją leków tj.: EMA (Europa), FDA (Stany Zjednoczone) oraz MHRA (Wielka Brytania).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi we wskazaniach: autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psychoruchowy, znaczne opóźnienie mowy; zespół Potocki-Lupski i zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy nie zaleca się leczenia farmakologicznego. W stwardnieniu zanikowym bocznym stosuje się riluzol, który jest aktualnie refundowany w Polsce w tym wskazaniu. Wg polskich wytycznych klinicznych w mózgowym porażeniu dziecięcym, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny można stosować piracetam. Dla pozostałych wskazań nie odnaleziono technologii aktualnie zalecanych w wytycznych klinicznych i/lub finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Brak badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji w przedmiotowych wskazaniach.

Brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w przedmiotowych wskazaniach. Wyniki tłumaczenia japońskiej ulotki dotyczącej Gammalonu wskazały, że po jego zastosowaniu mogą wystąpić zdarzenia niepożądane, takie jak.: anoreksja, biegunka, zaparcia, nudności (częstość < 1%).

Skuteczność praktyczna

Brak badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji w przedmiotowych wskazaniach.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Gammalon nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jednak może być on sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe.

W 2012 r. Minister Zdrowia wydał 89 zgód na sprowadzenie Gammalonu z Japonii, z czego na 23 zgody, które uzyskały refundację, wydano ponad 16 tys. PLN, natomiast w 2013 r. (styczeń-lipiec)

wydał on 52 zgody na sprowadzenie niniejszego leku z zagranicy, z czego 7 zgód na refundację leku związane było z kosztem ok. 4,5 tys. PLN.

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania ze środków publicznych Gammalonu w przedmiotach wskazaniach w innych krajach.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania lub finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji w przedmiotowych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-25/2013, Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach: mózgowe porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; SLA – stwardnienie zanikowe boczne; brak lub opóźniony rozwój mowy; opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy; Zespół Potocki-Lupski; brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy, sierpień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 179/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa we wskazaniu zaburzenia neurorozwojowe i padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennox-Gastaut

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa jedynie we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennox-Gastaut.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa we wskazaniu: zaburzenia neurorozwojowe.

Uzasadnienie

Zespół Lennox-Gastauta jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie. Należy do grupy padaczek lekoopornych. Rocznie w kraju jest leczonych kilkanaście dzieci. Lek Taloxa, który u części leczonych jest skuteczny, podawany jest w politerapii, łącznie z innymi preparatami. Ma on poważne objawy uboczne, stąd jest przeciwwskazany przy niedokrwistości aplastycznej i niewydolności wątroby. U leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Brak jest przekonujących dowodów naukowych, aby lek Taloxa był skuteczny w leczeniu zaburzeń neurorozwojowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) we wskazaniu zaburzenia neurorozwojowe i padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennox-Gastaut. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.). Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Zaburzenia neurorozwojowe (inaczej opóźnienie rozwoju psychoruchowego) to szeroki termin odnoszący się do szeregu nieprawidłowości w rozwoju ruchowym, intelektualnym oraz społecznym dziecka. Z uwagi na fakt, że termin obejmuje wiele zaburzeń rozwojowych, brak jest danych literaturowych dotyczących wskaźników epidemiologicznych. Do metod leczenia zaburzeń neurorozwojowych zaliczane są: rehabilitacja ruchowa, ćwiczenia logopedyczne, opieka



psychologiczna nad dzieckiem i rodziną lub aparatowanie narządu słuchu. Dostępne publikacje nie odnoszą się do możliwości leczenia farmakologicznego.

Zespół Lennoxa–Gastaut (ZLG, ang. Lennox-Gastaut syndrome, LGS) jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie (przed 8 r.ż.). Podobnie jak Zespół Westa należy do grupy padaczek lekoopornych. Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: 1) napadów padaczkowych o zróżnicowanej morfologii, 2) charakterystycznych zmian w EEG, obserwowanych gdy dziecko nie śpi, 3) opóźnionego rozwoju umysłowego z zaburzeniami zachowania. Choroba częściej występuje u chłopców. W sumie stanowi ok. 5-10% przypadków zespołów padaczkowych u dzieci. Zgodnie z opiniami ekspertów, do których AOTM wystąpiła o opinię, liczba chorych z ZLG wynosi rocznie od dziesięciu do kilkunastu przypadków. Objawy zespołu Lennoxa-Gastauta często nie poddają się leczeniu. Przede wszystkim stosuje się leczenie farmakologiczne, które polega na stosowaniu leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii, a w niektórych przypadkach w terapii wielolekowej. Postępowanie zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Felbamat jest strukturalnie odmiennym od dotychczas znanych karbaminianów. Dokładny mechanizm działania nie jest znany.

W badaniach in vitro wiązania receptorów wykazano, że felbamat ma tylko słabe działanie hamujące GABA i wiązania receptora benzodiazepiny. Ponadto, badania sugerują, że felbamat nie jest antagonistą NMDA.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, oksykarbazepina, tiagabina, topiramata, wigabatryna. Trudno wskazać alternatywne technologie ze względu na fakt, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej pod postacią Zespołu Lennoxa-Gastauta jest kwestią indywidualną.

Skuteczność kliniczna

Felbamat vs. placebo

Wyniki badania Anonymous 1993 (za: Hancock 2013) wykazały, że 5 z 28 uczestników leczonych felbamatem uzyskało całkowitą redukcję napadów atonicznych w porównaniu do żadnego z 22 uczestników grupy placebo, RR = 5,7 (95% CI 0,5 do 149,80). Redukcja liczby atonicznych napadów raportowano jako ogólne zmniejszenie o 44% w grupie 28 uczestników leczonych felbamatem w porównaniu z ogólnym zmniejszeniem o 9% w grupie 22 uczestników, którym podawano placebo ($p = 0,02$ przy użyciu analizy wariancji). Siedmiu z 16 uczestników leczonych felbamatem doznało całkowitego ustąpienia napadów toniczno-klonicznych w porównaniu z jednym z 13 uczestników otrzymujących placebo, RR = 5,7 (95% CI 0,8 do 40,5), nie było jasne, jak wielu uczestników uzyskało zmniejszenie liczby napadów toniczno-klonicznych. Ogólnie, dla wszystkich rodzajów napadów, 4 z 37 uczestników leczonych felbamatem uzyskało całkowite zaprzestanie wszystkich rodzajów napadów, w porównaniu do 1 z 36 uczestników otrzymujących placebo, RR = 3,9 (95% CI 0,5 do 33,2) oraz ograniczenie liczby wszystkich typów napadów, podanego jako ogólne zmniejszenie o 19% w grupie 37 uczestników otrzymujących felbamat w porównaniu z łącznym wzrostem o 4% u 36 uczestników otrzymujących placebo ($P = 0,002$ przy użyciu analizy wariancji). Badanie nie raportowało wpływu leczenia na zatrzymanie lub zmniejszenie liczby napadów nieświadomości, tonicznych lub mioklonicznych, czy ataków związanych z upadkiem. Wstrzymanie leczenia miało miejsce u jednego uczestnika w grupie felbamat (senność i ataksja) i u jednego uczestnika w grupie placebo (zapalenie trzustki). Nie odnotowano zgonów.

Felbamat w terapii dodanej

Punkt końcowy zmniejszenie częstości napadów o 50% lub więcej nie został opisany w żadnym z badań włączonych do przeglądu Shi 2011.

Wyniki badania Leppik 1991 wskazują, że średnia częstotliwość napadów w czasie ośmiu tygodni wyniosła 34,4 napady podczas leczenia felbamatem i 40,2 napady podczas stosowania placebo. Felbamat był istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w całkowitej redukcji częstości napadów (FBM: $4,95 \pm 24,55$, PLC: $-0,36 \pm 27,19$, $p = 0,046$) oraz procentowym zmniejszeniu częstości napadów (FBM: $4,24 \pm 55,61$, PLC: $-19,14 \pm 79,70$, $p = 0,018$). Opisane powyżej wyniki analizy zostały oparte na danych dla 56 uczestników, którzy ukończyli badanie. Badania Bourgeois 1993 i Theodore 1991 nie przedstawiały wyników dla tego punktu końcowego.

Autorzy badania Bourgeois 1993 raportują, iż dwie osoby z grupy felbamaty wypadły z badania z powodu niekorzystnych zdarzeń klinicznych, a jeden pacjent w grupie placebo wycofał zgodę na udział w badaniu. Zgodnie z informacjami z badania Leppik 1991, z powodu podwójnego widzenia, nudności i wymiotów, złego samopoczucia i gorączki, trzy osoby przerwały leczenie podczas okresu przyjmowania felbamaty. W badaniu Theodore 1991, dwóch uczestników wycofało się podczas okresu przyjmowania felbamaty, jeden ze względu na nasilenie napadów, drugi z powodu niedoboru sodu we krwi, co może być związane z terapią karbamazepiną.

Jedynie badanie Bourgeois 1993 oceniało jakość życia. Podczas czterech tygodni ambulatoryjnego okresu początkowego rejestrowano zmiany dla każdego pacjenta i przeprowadzono krótki test neuropsychologiczny (Short Neuropsychological Test). Dla tych, którzy ukończyli próbę, umiejętności motoryczne i umiejętności zapamiętywania pozostały na takim samym poziomie lub też uległy poprawie - brakuje jednak szczegółowych danych. Badanie Theodore 1991 nie wykryło znaczącego wpływu felbamaty na częstość napadów przy poziomie prawdopodobieństwa $p=0,05$. W badaniu Bourgeois 1993 różnice między felbamatem i placebo były istotne statystycznie na korzyść felbamaty. Dalsza analiza oceniała czas do wystąpienia czwartego napadu, wskazano w niej, że pacjenci w grupie placebo częściej i wcześniej doświadczali czwartego napadu w porównaniu do pacjentów w grupie felbamaty.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki badania Bourgeois 1993 wskazują, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym w obu grupach był ból głowy (40% felbamat i 12% placebo). Inne, często występujące działania niepożądane w grupie felbamaty to: bezsenność (37%), nudności (37%), zawroty głowy (23%), zmęczenie (20%), zaparcia (20%), brak łaknienia (20%), niestrawność (17%), lęk (13%), wymioty (13%). Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie placebo należały: zawroty głowy (15%), niestrawność (9%), senność (9%), bezsenność (6%), zmęczenie (6%), lęk (6%), nudności (3%), zaparcia (3%), wymioty (3%). Tylko jeden uczestnik z grupy felbamaty miał poważne działania niepożądane: stupor i splątanie. Dwóch uczestników grupy felbamaty nie ukończyło próby z powodu działań niepożądanych. W badaniu Leppik 1991, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były te obejmujące ośrodkowy układ nerwowy i przewód pokarmowy. Zaliczały się do nich: bóle głowy (36% felbamat i 3% placebo), zawroty głowy (36% felbamat, 5% placebo), podwójne widzenie (36% felbamat, 2% placebo), niewyraźne widzenie (22% felbamat i 5% placebo), ataksja (32% felbamat, 2% placebo), nudności (39% felbamat i 7% placebo) i wymioty (25% felbamat i 3% placebo). Autorzy badania Theodore 1991 poinformowali, że 87% uczestników (26/30) odczuwało ból głowy, 57% (17/30) doznało nudności, 50% (15/30) cierpiało na zawroty głowy, 33% (10/30) doznało podwójnego widzenia, 33% (10/30) cierpiało z powodu wymiotów, 30% (9/30) doznało niewyraźnego widzenia, 17% (5/30) odczuwało zmęczenie, a 10% (3/30) doznało zaburzeń równowagi.

W ramach oceny bezpieczeństwa, przeszukano również strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA), w celu sprawdzenia, czy istnieją doniesienia związane z bezpieczeństwem stosowania leku Taloxa. Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Taloxa wiąże się z licznymi poważnymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi, wśród których wymieniane są: trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, niedokrwistość i niedokrwistość aplastyczna oraz toksycznym działaniem dla wątroby powodującym ciężkie przypadki ostrej niewydolności wątroby. Z działań niepożądanych zgłaszanych

w związku ze stosowaniem Taloxa najpoważniejsza była anemia aplastyczna, która kończyła się zgonem w 30% przypadków. Częstość jej występowania szacuje się na około 1 przypadek na 4000 leczonych pacjentów. Odpowiada to silnym wzrostem ryzyka wystąpienia anemii (100 razy większe) w stosunku do oczekiwanej częstotliwości w populacji ogólnej (2 do 5 przypadków na 1 milion osób rocznie). Niedokrwistość aplastyczna może objawiać się dopiero kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a pacjenci mogą pozostać narażeni na ryzyko w nieokreślonym czasie po przerwaniu leczenia. Zespół może zacząć się bez ostrzeżenia i może nie być wiarygodnie wykryty w rutynowych badaniach. Pacjenci przyjmujący felbamat powinni zwrócić uwagę na objawy infekcji, krwawienia i łatwe powstawanie siniaków, objawy niedokrwistości, takie jak zmęczenie lub osłabienie. Ciężkie przypadki ostrej niewydolności wątroby odnotowane u pacjentów stosujących Taloxa w 30% przypadków były śmiertelne. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami. Odnotowano także występowanie reakcji nadwrażliwości.

Dodatkowo Prescrire wskazuje, że felbamat powoduje wzmożoną wrażliwość na światło.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że w 2012 roku zostało wydanych 25 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Taloxa w obu wskazaniach, zaś w okresie styczeń-maj 2013 roku 11 zgód. Produkt był importowany z Belgii i Niemiec. Wartość netto zgód wydanych na refundację w III kwartale 2012 r. wyniosła łącznie 41 449 PLN, natomiast w pierwszym kwartale 2013 r. 35 106 PLN.

Produkt leczniczy Taloxa jest finansowany w 10 krajach UE (na 10, dla których informacje przekazano). Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Węgry).

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani refundacyjnych dla felbamatu we wskazaniu zaburzenia neurorozwojowe.

Natomiast dla wskazania padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, z czego 5 odnosiło się do stosowania felbamatu w padaczce lekoopornej. Wszystkie wytyczne ograniczały jego zastosowanie do określonych sytuacji klinicznych.

Odnaleziono także jedną rekomendację refundacyjną (Nowa Zelandia – PHARMAC 2013), która negatywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Taloxa w postaci zawiesiny doustnej.

Dodatkowe uwagi Rady

Wszyscy eksperci kliniczni w swoich stanowiskach opowiedzieli się za finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, wskazując że lek będzie miał zastosowanie jedynie w ściśle określonej grupie pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut.

Ekspert podkreślił jednocześnie konieczność monitorowania bezpieczeństwa terapii ze względu na wagę działań niepożądanych leku.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-1/2013, Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: zaburzenia neurorozwojowe, padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.