



Protokół nr 20/2012
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 22 sierpnia 2012 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad)

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

[REDACTED]

[REDACTED]

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w Wydziale Oceny Technologii Medycznych - OT)

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

[REDACTED]

[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 Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Rekomendacji w Biurze Prezesa)



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

[REDAKTOWANE] (Dział Programów Zdrowotnych w OT)

[REDAKTOWANE] (Dział Rekomendacji w BP)

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

[REDAKTOWANE]

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 Velcade (bortezomib) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xolair (omalizumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J 45).
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.
9. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:
 - 1) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn realizowany przez Gminę Miejską Pruszcz Gdański w 2012 roku”,
 - 2) Program profilaktyki raka prostaty na lata 2013-2015 (m. Kraków).
10. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:20 otworzył [REDAKTOWANE].

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez [REDAKTOWANE].

Ad.3. Konflikt interesów dotyczący firmy Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o. zgłosił [REDAKTOWANE], który w wyniku głosowania (6 głosów przeciwnych wyłączeniu) nie został wyłączony z prac i głosowania nad tematem objętym 5 punktem porządku obrad.

Ad.4. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-8/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku: 1) Velcade, (bortezomib) proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, kod EAN 5909990000890, 2) Velcade (bortezomib), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, kod EAN 5909990646968 w ramach programu lekowego leczenia szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytopowego) – I linia”.

W trakcie prezentacji przeprowadzona została telekonferencja z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego, posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) w wyniku głosowania: 6 głosów za, 2 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu,
- 2) w wyniku głosowania: 6 głosów za, 2 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu.

Ad.5. Pracę nad tematem objętym 5 punktem porządku obrad rozpoczęto od telekonferencji z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Następnie [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-10/2012 „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

W dalszej kolejności projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) w wyniku głosowania: 5 głosów za, 3 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 4 do protokołu,
- 2) w wyniku głosowania: 5 głosów za, 3 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 5 do protokołu.

Ad.6. Na wstępie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

Następnie [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-14/2012 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”.

W trakcie prezentacji przeprowadzona została telekonferencja z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada jednogłośnie (8 głosami za przy 0 głosów przeciw) postanowiła wydać w jednym głosowaniu stanowiska dla wszystkich produktów leczniczych Neupro (rotygotyna), tj. Neupro (rotygotyna) 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636, Neupro (rotygotyna) 4mg/24 h,

28 plastrów, EAN: 5909990587643, Neupro (rotygotyna) 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667, Neupro (rotygotyna) 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674, Neupro (rotygotyna) 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711, Neupro (rotygotyna) 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

W wyniku podjętej wcześniej uchwały, Rada 8 głosami za przy 0 głosach przeciw, przyjęła w drodze jednej uchwały, stanowiącej załącznik nr 6 do protokołu, treść stanowisk dla każdego z produktów leczniczych Trobalt (retygabina), o których mowa wyżej.

W tym miejscu decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad, z uwagi na możliwość przeprowadzenia telekonferencji z ekspertem w zakresie tematu objętego pkt 8 porządku obrad.

Ad.8. Pracę nad tematem objętym 8 punktem porządku obrad rozpoczęto od telekonferencji z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Następnie [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-433-05/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab), 45 mg, w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”.

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

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

Ad.7. Pracę nad tematem objętym 7 punktem porządku obrad rozpoczęto od telekonferencji z ekspertem – [REDAKTOWANE].

Następnie [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-2/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków: 1) Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; 2) Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)”.

W dalszej kolejności projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 8 do protokołu,
- 2) w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 9 do protokołu.

Ad.9. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawił informacje dotyczące projektów programów zdrowotnych:

- 1) z Raportu nr: AOTM-OT-441-172/RR/2012 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn”,
- 2) z Raportu nr: AOTM-OT-441-184/RR/2012 „Program profilaktyki raka prostaty na lata 2013 - 2015”.

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

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały będące jej opiniami:

- 1) w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 10 do protokołu,
- 2) w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 11 do protokołu.

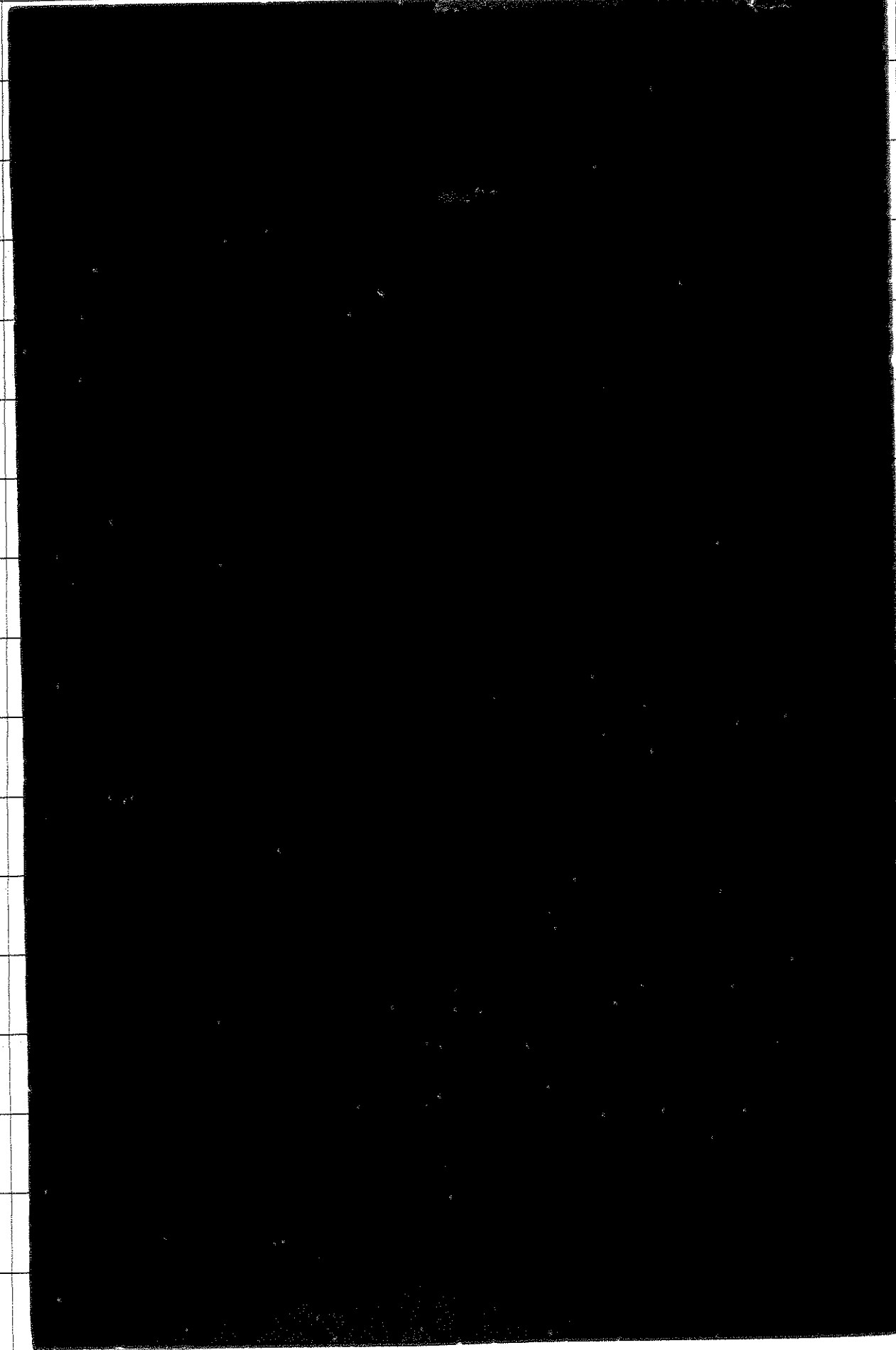
Decyzją prowadzącego posiedzenie, w trakcie prezentacji, dokonano losowania składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 17 września br.

Ad.10. Prowadzący posiedzenie [REDACTED] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:45.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....
[REDACTED]

LISTA OBECNOŚCI
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 20/2012
dnia 22 sierpnia 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	
36	
37	
38	
39	

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań (EAN: 5909990646968), we wskazaniu: leczenie w
skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej
nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do
chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z
przeszczepieniem szpiku kostnego

Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie

Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP – melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.

Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:

- 1. Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek.*
- 2. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową.*
- 3. Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku.*
- 4. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka.*
- 5. Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu.*

Przedmiot wniosku

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968;
- Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990000890.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie leku refundacją – w ramach programu lekowego – w leczeniu, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Do pisma MZ przekazującego wniosek załączono uzgodniony z wnioskodawcą opis proponowanego programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznie komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968.

Problem zdrowotny

Do proponowanego programu lekowego, w jego części stanowiącej przedmiot wniosku (leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych), mieliby zostać włączeni nowo zdiagnozowani chorzy ze szpiczakiem mnogim, spełniający przynajmniej jedno z trzech dodatkowych kryteriów: niewydolności nerek, obecności określonych zaburzeń cytogenetycznych lub wieku ≥ 75 lat.

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny, stanowiący ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów hematologicznych. W Europie roczna zapadalność wynosi ok. 4,5-5,9/100 000. Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 postaci szpiczaka plazmocytowego: szpiczak bezobjawowy (tłący), szpiczak niewydzielający i białaczka plazmocytowa (najbardziej zaawansowane stadium choroby). Najczęstszy objaw to ból kostny, któremu towarzyszą inne objawy, m.in. objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego oraz niewydolność nerek.

Celem leczenia I linii jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji choroby. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (2012) u chorych niekwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii wspomagananej przeszczepem komórek krwiotwórczych zaleca się schematy oparte na talidomidzie, najczęściej MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i schematy oparte na bortezomibie u chorych z niewydolnością nerek i białaczką plazmocytową. Można także stosować skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, np. CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) czy VCD (talidomid/bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). U chorych w wieku >75 lat można stosować schematy dwulekowe, tj. TD, VD, LD (talidomid/bortezomib/lenalidomid, deksametazon). U pacjentów z grupy dużego ryzyka cytogenetycznego należy rozważyć leczenie skojarzone z bortezomibem, np. VD, VT, VTD, PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon), CVD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Velcade zawiera bortezomib – selektywny, odwracalny inhibitor enzymów wchodzących w skład proteasomu (kompleksu białkowego), który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych (grupa „innych leków przeciwnowotworowych”). Lek podawany jest dożylnie. W skojarzeniu z melfalanem i prednizonem bortezomib podawany jest przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych.

Przedmiotowy produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w 2004 roku i ma dwa zarejestrowane wskazania do stosowania:

- w monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego,
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest drugie z wymienionych wskazań. Proponowany program lekowy miałby obejmować zarówno leczenie we wskazaniu wnioskowanym (nowe rozpoznania – leczenie skojarzone), jak również aktualnie refundowane leczenie postaci opornych (monoterapia).

Aktualnie produkty Velcade (1 mg i 3,5 mg) są objęte refundacją w ramach programu lekowego, w którym leczeni są pacjenci z oporną postacią szpiczaka mnogiego, w grupie limitowej nr 1054.0 „Bortezomib” (zawierającej obecnie wyłącznie produkty Velcade).

Alternatywne technologie medyczne

Agencja, biorąc pod uwagę terapie aktualnie stosowane w analizowanym wskazaniu (MPT, CTD, MP, kortykosteroidy w monoterapii), najtańsze (MPT, CTD, MP, kortykosteroidy w małych dawkach), najskuteczniejsze (CTD, MPT) i zgodne z polskimi wytycznymi postępowania klinicznego (MPT, TD) jako najodpowiedniejsze komparatory dla MPV (melfalan, prednizon, bortezomib), wskazała schematy oparte na talidomidzie, a także schemat MP lub kortykosteroidy w monoterapii. Według ekspertów klinicznych bortezomib może w analizowanym wskazaniu częściowo zastąpić CTD i MPT, jak również zwiększyć możliwości dotychczasowego leczenia systemowego, np. MP.

W Polsce talidomid nie znajduje się w wykazie leków refundowanych – z danych przekazanych przez NFZ wynika jednak, że lek ten był finansowany w 2010 i 2011 r. we wskazaniu C.90 ramach importu docelowego. Melfalan, cyklofosfamid, deksametazon i prednizon są refundowane chorym z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego w ramach wykazu leków refundowanych.

W analizach przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono porównanie ze

Wybrany komparator należy do najtańszych terapii aktualnie stosowanych we wnioskowanej populacji. Nie przedstawiono porównań ze schematami opartymi na talidomidzie.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (badanie VISTA i), w którym porównywano schemat z udziałem bortezomibu (VMP – bortezomib, melfalan, prednizon) z w populacji pacjentów z

. Wyniki niniejszego badania mogą być nieznacznie przeszacowane (nie podano informacji o utajnieniu procesu randomizacji, brak zaślepienia). Ponadto przedstawiono

W badaniu VISTA dla populacji ogólnej w grupie VMP vs. wykazano istotnie statystyczne:

- wydłużenie: całkowitego przeżycia [HR=0,61 (95% CI: 0,42; 0,88)], czasu do wystąpienia konieczności kolejnej terapii, czasu do progresji choroby, przeżycia wolnego od progresji oraz
- skrócenie: czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej i całkowitej na leczenie;
- większe prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, odpowiedzi całkowitej (wg kryteriów EBMT i IURC), odpowiedzi częściowej (wg kryteriów EBMT) i bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC);
- mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia: choroby stabilnej (wg kryteriów EBMT i IURC) i odpowiedzi minimalnej (wg kryteriów EBMT).

Pomiędzy terapiami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do: czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej, czasu trwania odpowiedzi całkowitej na leczenie, wystąpienia: częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC) i progresji choroby (wg kryteriów EBMT i IURC), a także oceny jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30, FACIT oraz EQ5D (z wyjątkiem istotnej statystycznie większej poprawy zdolności poruszania się w grupie badanej interwencji; protokół badania VISTA).

Wyniki dodatkowej analizy

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

U leczonych w schemacie VMP najczęściej występowały następujące zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia toksyczności: hematologiczne, związane z układem nerwowym, infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także inne takie jak: zmęczenie, bóle, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka.

W badaniu VISTA i/lub [REDAKTOWANE] w grupie VMP vs [REDAKTOWANE] wykazano istotnie statystycznie:

- większą częstość wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: zaparcia, bóle brzucha, zapalenia płuc, płupek, zawroty głowy, parestezje, gorączka, anoreksja, kaszel, bezsenność, obrzęk obwodowy, wysypka, hipokaliemia (także 3 stopnia toksyczności wg aktualizacji VISTA) ogółem; czuciowej neuropatii, parestezji, nudności, biegunki, wymiotów, nerwobólu ogółem i w 3 stopniu toksyczności; limfopenii ogółem, w 3 i w 4 stopniu toksyczności oraz zmęczenia w 3 w stopniu toksyczności;
- mniejszą częstość wystąpienia: zgonu ogółem, rezygnacji z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu progresji choroby, anemii ogółem i 4 stopnia toksyczności.

Pomiędzy terapiami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do: zgonu w czasie leczenia, zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 4 i 5 stopniu toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, astenia, ból pleców, duszność, ból stawów ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności; bólu nadbrzusza, zakrzepicy żył głębokich ogółem i w 3 stopniu toksyczności; zmęczenia ogółem i w 4 stopniu toksyczności; zapalenia płuc, gorączki, anoreksji, hipokaliemii w 3 i 4 stopniu toksyczności; anemii, zaparc, bólu brzucha, płupeca, zawrotów głowy, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki w 3 stopniu toksyczności; biegunki, nerwobólu, czuciowej neuropatii w 4 stopniu toksyczności.

Wyniki

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastąpieniu [REDAKTOWANE] leczeniem w schemacie z bortezomibem (VMP) oszacowano w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ, na [REDAKTOWANE] dla opakowania zawierającego 1 mg leku oraz na [REDAKTOWANE] – dla opakowania zawierającego 3,5 mg leku. Przy uwzględnieniu [REDAKTOWANE] szacowana wartość ICUR [REDAKTOWANE] (dla opakowania 1 mg). Bardzo podobne wartości ICUR uzyskano w analizie przeprowadzonej z perspektywy wspólnej.

Koszt uzyskania dodatkowego QALYG nie przekroczył progu opłacalności w wysokości 3-krotności PKB *per capita*, w żadnym z wariantów analizy podstawowej; oceniana terapia przestanie być opłacalna w porównaniu ze [REDAKTOWANE], jeżeli cena zbytu netto produktu leczniczego Velcade 1 mg wzrośnie do [REDAKTOWANE], a cena produktu leczniczego Velcade 3,5 mg – do [REDAKTOWANE] (w wariantcie bez [REDAKTOWANE]).

W deterministycznej analizie wrażliwości ICUR przekraczał próg opłacalności przy założeniu: [REDAKTOWANE]. Wyniki analizy probabilistycznej i scenariuszy skrajnych nie prowadziły do zmiany wniosków z analizy podstawowej, z wyjątkiem scenariusza pesymistycznego (różnica [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i wspólnej).

Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania są właściwe dla ceny zbytu netto produktu Velcade uwzględnionej w aktualnym wykazie leków refundowanych, a nie dla ceny podanej we wniosku – cena podana we wniosku jest wyższa od ceny uwzględnionej w analizach, pochodzącej z aktualnego wykazu leków refundowanych. Wartości ICUR uzyskane w obliczeniach własnych Agencji, z uwzględnieniem cen Velcade zawartych we wniosku, były nieznacznie wyższe od przedstawionych w analizie wnioskodawcy, ale również nie przekroczyły progu opłacalności. Ponadto nie jest znana użyteczność kosztów zastosowania schematu z bortezomibem zamiast schematów z talidomidem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona przy założeniu jednoczesnego objęcia refundacją we wnioskowanym wskazaniu opakowań 1 mg i 3,5 mg (w wariantcie podstawowym). Przyjęto, że populacja osób leczonych dodatkowo bortezomibem po rozszerzeniu programu wyniesie [REDAKTOWANE] osób rocznie [REDAKTOWANE].

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami proponowane rozszerzenie zakresu refundacji produktu leczniczego Velcade na populację pacjentów nowo zdiagnozowanych, będzie związane z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

W scenariuszach skrajnych, odpowiednio w 1 i 2 roku analizy, możliwy zakres oszacowano na: [REDAKTOWANE].

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet uwzględniono cenę produktów Velcade niższą, niż w rozpatrywanym wniosku. Oszacowania uzyskane w obliczeniach własnych Agencji, z uwzględnieniem cen Velcade zawartych we wniosku, były nieznacznie wyższe od przedstawionych w analizach wnioskodawcy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano [REDAKTOWANE]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych pozytywnych wobec stosowania schematu MPV w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków (polska, europejska, brytyjskie, amerykańska i australijska), w tym u osób starszych (brytyjska) lub z niewydolnością nerek (polska) oraz 1 negatywną (francuska – *Prescrire* 2009), niezalecającą stosowania MPV w I linii leczenia u pacjentów ≥ 65 lat, którzy nie są kandydatami do terapii wysokimi dawkami chemioterapii z przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Zidentyfikowano także 2 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Velcade w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem szpiku kostnego (w tym jedną rekomendującą ograniczenie stosowania bortezomibu do pacjentów nietolerujących lub mających przeciwwskazania do talidomidu).

Dodatkowe uwagi Rady

Odnosząc się do zapisów proponowanego nowego programu lekowego eksperci kliniczni zwrócili uwagę, że proponowane zapisy eliminują chorych, którzy mogą otrzymać chemioterapię wysokodawkową, preferują dożylną drogę podania (podczas gdy droga podskórna jest wg ekspertów skuteczniejsza), ograniczają kojarzenie bortezomibu do melfalanu i prednizonu (można stosować także cyklofosfamid, deksametazon) i niedopuszczają sytuacji losowych (np. przesunięcia o 1-2 dni podania leku). Ponadto zaproponowano rozszerzenie kwalifikacji do wszystkich chorych z niewydolnością nerek oraz niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocytozy, także kandydatów do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz usunięcie lub modyfikację (zaostrenie kryteriów kwalifikacji dla tej subpopulacji) wskazania dotyczącego wieku ≥ 75 lat, jak również możliwości zastosowania bortezomibu w skojarzeniu (np. z deksametazonem) w kolejnych liniach leczenia.

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-4351-8/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku: Velcade, (bortezomib) proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, kod EAN 5909990000890; Velcade (bortezomib), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, kod EAN 5909990646968 w ramach programu lekowego leczenia szpiczaka plazmatycznie komórkowego (plazmocytozy) – I linia”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady 22.08.2012 r.

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań (EAN: 5909990000890), we wskazaniu: leczenie w
skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej
nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do
chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z
przeszczepieniem szpiku kostnego

Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie

Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP – melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.

Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:

- 1. Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek.*
- 2. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową.*
- 3. Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylna, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku.*
- 4. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka.*
- 5. Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu.*

Przedmiot wniosku

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968;
- Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990000890.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie leku refundacją – w ramach programu lekowego – w leczeniu, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Do pisma MZ przekazującego wniosek załączono uzgodniony z wnioskodawcą opis proponowanego programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C 90)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990000890.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 48/2012.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 48/2012.

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-4351-8/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku: Velcade, (bortezomib) proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, kod EAN 5909990000890; Velcade (bortezomib), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, kod EAN 5909990646968 w ramach

programu lekowego leczenia szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) – I linia”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: Opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu Rady 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) (EAN: 5909990872459)
we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka
(nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych,
którzy byli wcześniej leczeni

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 21 290 zł/opakowanie.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. (Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.), w którym uznała za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego.

Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, za warunek konieczny finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego uznaje ustalenie rządowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca.

Rada przychyliła się do uwag do opisu programu, będących wynikiem konsultacji projektu opisu programu z Ministerstwem Zdrowia, w tym mających na celu ograniczenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 (poprzednia wersja programu uwzględniała pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1), co tym samym zmniejsza wpływ refundacji ipilimumabu na budżet płatnika.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml, EAN: 5909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, EAN: 5909990872459,

w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego czerniaka lekiem Yervoy (ipilimumab)”, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, EAN: 5909990872459.

Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) był już przedmiotem oceny AOTM. Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości nr 23 Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów - komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniach oka.

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90%), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej.

Wskazanie zawarte w zleceniu Ministra Zdrowia jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu Yervoy® (ipilimumab).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC11.

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadzące do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorami są limfocyty T.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie nie ma jednej skutecznej terapii leczenia zaawansowanego czerniaka. Eksperti medyczni wskazują, iż najczęściej stosowane są schematy leczenia z dakarbazyną i paklitakselem. Autorzy analizy jako komparator w ocenie skuteczności wskazują jako reprezentanta obecnie stosowanych schematów leczenia niezarejestrowaną szczepionkę gp100.

Stosowane obecnie w Polsce schematy chemioterapii w II linii leczenia czerniaka zaawansowanego wskazane przez eksperta medycznego:

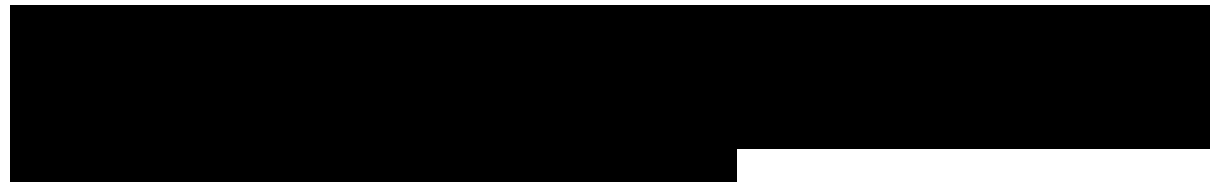
- PC: Paklitaxel (PXL) + karboplatyna (CPL)
- CVD: Cisplatyna (CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)
- DCCT: Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (CDDP) + karmustyna (BCUN) + tamoksifen (TAM)
- BOLD: Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC) .

Skuteczność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny powstała na podstawie badania *Hodi 2010* (pierwotna wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem). Badanie obejmowało skrining, fazę indukcji, fazę reindukcji oraz follow-up. Do badania włączono ogółem 676 pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym w III lub IV stopniu zaawansowania. Zostali oni losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych w stosunku 3:1:1 i otrzymywali odpowiednio: ipilimumab oraz szczepionkę gp100 (403 pacjentów), ipilimumab plus placebo (137 pacjentów) oraz szczepionkę gp100 plus placebo (136 pacjentów).

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego: HR=0,66 (95% CI: 0,51;0,87), przeżycia bez progresji: HR=0,64, 12-miesięcznego przeżycia: OR=2,46 (95% CI: 1,43; 4,24) oraz 18-miesięcznego przeżycia: OR=2,62 (95% CI: 1,42; 4,91), częściowej odpowiedzi na leczenie: OR=7,02 (95% CI: 1,53; 64,98) oraz progresji choroby: OR=0,55 (95% CI: 0,33; 0,92). Wykazano także wydłużenie średniego przeżycia całkowitego o 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących ipilimumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących szczepionkę gp100. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ipilimumabu i szczepionki gp100 (czas do uzyskania odpowiedzi, 24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby).

Jednakże szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznany. Na podstawie danych literaturowych oraz metaanalizy Korn et al. 2008 przyjęto założenie, iż efektywność kliniczna gp100 jest zbliżona do terapii stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Metaanaliza Korn et al. 2008 nie jest przeglądem systematycznym zgodnie z kryteriami Cochrane'a. Nie uwzględnia wszystkich badań oceniających efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka, a celem metaanalizy nie było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej gp100 z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi.



Dodatkowym dowodem naukowym jest Assessment Report for Yervoy® (ipilimumab), EMA, 19 May 2011; oto jego podstawowe wnioski:

- Szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznany. Nie opublikowano dotychczas badań kontrolowanych placebo dla zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Dostępne badania, w których szczepionka gp100 stosowana była w połączeniu z innymi terapiami (interleukina 2), dostarczają niewiele informacji na temat skuteczności zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii.
- W oparciu o wyniki dostępnych badań II fazy nie można jednoznacznie określić, czy dawka ipilimumabu 3 mg/kg m.c. zastosowana w badaniu *Hodi 2010* jest dawką optymalną we wskazanej grupie pacjentów. Ze względu na różnice w badaniach *Hodi 2010* oraz CA184024 dotyczące linii leczenia oraz leków stosowanych w skojarzeniu nie można porównać wyników dla dawki ipilimumabu 3 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. Wskazana do stosowania zostaje dawka 3 mg/kg m.c., jednakże jednym z warunków rejestracji jest zebranie przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch ww. dawek ipilimumabu użytych w randomizowanym badaniu klinicznym.

Zarówno pacjenci z przerzutami do mózgu, jak i pacjenci z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej byli wykluczeni z badania *Hodi 2010*. Wyniki badania CA184024 wskazują, że ipilimumab może

być skuteczny u pacjentów z przerzutami do mózgu, natomiast nie są dostępne dane na temat skuteczności ipilimumabu u pacjentów z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo ipilimumabu analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 643 pacjentów) z badania Hodi 2010. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki gp100 w porównaniu do ipilimumabu w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- Biegunka - ogółem;
- Działania niepożądane dermatologiczne - ogółem;
- Świąd - ogółem;
- Wysypka - ogółem;
- Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe - ogółem, a także stopnia 3;
- Biegunka o podłożu immunologicznym - ogółem;
- Działania niepożądane endokrynne - ogółem;

W badaniu *Hodi 2010* zaobserwowano ogółem 14 zgonów (2,2%), które według badaczy związane były z zastosowanym leczeniem (8 w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu ze szczepionką gp100, 4 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii oraz 2 w grupie leczonej szczepionką gp100 w monoterapii).

Podmiot odpowiedzialny przedstawił również dodatkową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej (cztery badania randomizowane II fazy, 6 badań bez randomizacji, oraz opisy 12 przypadków klinicznych). Na jej podstawie można stwierdzić, iż we włączonych badaniach najczęściej występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, żołądkowo-jelitowe i skórne.

Yervoy® jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Yervoy®. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii, należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z produktem Yervoy®. Dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu bardzo istotne jest wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie powikłań.

Firma Bristol-Myers Squibb przygotowała strategię oceny i minimalizacji ryzyka REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy), której celem jest informowanie pracowników opieki zdrowotnej o poważnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem preparatu Yervoy®, a także o postępowaniu w przypadku ich wystąpienia. W REMS uwzględniono ciężkie i śmiertelne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, tj. zapalenia jelit pochodzenia immunologicznego (w tym perforacja przewodu pokarmowego), zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (w tym niewydolność wątroby), działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry (w tym toksyczna nekroliza naskórka). Strategia została zatwierdzona przez FDA dnia 24 marca 2011 roku.

Na uwagę zasługuje fakt stosunkowo niedawnego wprowadzenia leku na rynek i wynikający z tego powodu brak PSUR (Periodic Safety Update Report), przez co pełna ocena bezpieczeństwa jest

znacznie utrudniona. Z tego też powodu w ocenie bezpieczeństwa nie można wykorzystać badań IV fazy określających tzw. efektywność praktyczną ipilimumabu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności programu zdrowotnego leczenia pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym w III oraz IV stopniu zaawansowania, u których wcześniejsza farmakoterapia się nie powiodła, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy). Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]. Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. W analizie porównano ipilimumab [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy koszty-użyteczność pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDAKTOWANE]

Oszacowana maksymalna cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy przy progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN wyniosła [REDAKTOWANE]:

[REDAKTOWANE] za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 10 ml: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 40 ml: [REDAKTOWANE]

biorąc pod uwagę funkcję hazardu dla trzech ostatnich lat trwania badania klinicznego *Hodi 2010*, który wyznaczono w oparciu o krzywą wykorzystaną do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w wyniku leczenia ipilimumabem.

Natomiast biorąc pod uwagę rozkład logarytmiczno-normalny oszacowana maksymalna cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy przy progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN wyniosła [REDAKTOWANE]:

za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 10 ml:

za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 40 ml:

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków dla budżetu NFZ finansowania programu terapeutycznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania za pomocą ipilimumabu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji ipilimumabu i

- scenariusza „nowego”, w którym założono, że po wprowadzeniu refundacji ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu czerniaka nieresekcyjnego w III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu zostaną do niego włączeni i preparat Yervoy w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

W analizie oszacowano, iż w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu zdrowotnego, roczne wydatki NFZ na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka

W scenariuszu minimalnym oszacowano, iż wydatki

Uwzględniając zmianę programu lekowego w zakresie zmniejszenia populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Yervoy (), w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu lekowego roczne wydatki NFZ na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne polskie, jak i zagraniczne zalecają włączenie pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni, do badań klinicznych.

Odnaleziono trzy pełne rekomendacje finansowe, w tym. Jedna pozytywna, wydana przez francuski HAS, stwierdza: „Biorąc pod uwagę niewielką przewagę skuteczności ipilimumabu w stosunku do gp100, cząsteczki która nie posiada dopuszczenia do obrotu, a także częstość i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących ipilimumab, trwające badania porejestracyjne mające na celu uzasadnienie wyboru dawki (3 w porównaniu do 10 mg/kg m.c.) oraz dalszy rozwój strategii leczenia, włącznie z pojawieniem się substancji czynnej wemurafenib (akceptacja FDA w sierpniu 2011 r., oraz pozytywna opinia CHMP 15 grudnia 2011 r.), Komisja Przejrzystości HAS przeprowadzi ponowną ocenę za rok.” W uzasadnieniu dwóch pozostałych, negatywnych rekomendacji wydanych przez australijski PBAC i szkockie SMC, najpoważniejszym argumentem przeciwko finansowaniu ipilimumabu był nieakceptowalny wskaźnik efektywności kosztów.

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-4351-10/2012, „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) (EAN: 5909990872442)
we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka
(nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych,
którzy byli wcześniej leczeni

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 5 322 zł/opakowanie.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. (Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.), w którym uznała za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego.

Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, za warunek konieczny finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego uznaje ustalenie urzędowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca.

Rada przychyliła się do uwag do opisu programu, będących wynikiem konsultacji projektu opisu programu z Ministerstwem Zdrowia, w tym mających na celu ograniczenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 (poprzednia wersja programu uwzględniała pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1), co tym samym zmniejsza wpływ refundacji ipilimumabu na budżet płatnika.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml, EAN: 5909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, EAN: 5909990872459,

w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego czerniaka lekiem Yervoy (ipilimumab)”, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml, EAN: 5909990872442.

Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) był już przedmiotem oceny AOTM. Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości nr 23 Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 50/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 50/2012.

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 AOTM-OT-4351-10/2012, „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 52/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roptygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 4mg/24h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych, z powodu niższej skuteczności niż inny refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku, oraz mało wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona jest przewlekłym zaburzeniem pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego wywołanym degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Choroba postępuje w czasie, poczynając od występowania umiarkowanych zaburzeń ruchowych w postaci problemów z poruszaniem się i aktywnością życia



codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, problemy z zachowaniem równowagi. Symptomy te łatwo wówczas poddają się leczeniu farmakologicznemu. W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy uznawanej za złoty standard w leczeniu choroby Parkinsona, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Neupro (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, antagoniści dopaminy, Kod ATC: N04BC09) zawiera substancję czynną rotygotynę, agonistę receptorów dopaminergicznych D2 i D3, działającą również na receptory D1, D4 i D5. Uważa się, że korzystne działanie rotygotyny w leczeniu choroby Parkinsona wynika z aktywacji receptorów D3, D2 i D₄ skorupy jądra ogoniastego w mózgu.

Dawkę rotygotyny w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg, rozpoczynając od plastra 4 mg raz na dobę aż do ustalenia dawki skutecznej, nieprzekraczającej maksymalnej dawki 24 mg/24h.

Oprócz wnioskowanych technologii lekowych, dopuszczone do obrotu są również inne warianty opakowań Neupro w dawce 1mg, 2mg lub 3mg rotygotyny/24 h (przy czym dawki 1mg i 3mg w plastrze są zarejestrowane tylko w leczeniu syndromu niespokojnych nóg, a dawka 2mg w plastrze – w leczeniu syndromu niespokojnych nóg oraz choroby Parkinsona) w różnych ilościach plastrów w zależności od opakowania, a także w dawce 4mg, 6mg i 8mg rotygotyny/24h w innych niż wnioskowanych ilościach plastrów w opakowaniu. Ogólnie zarejestrowanych jest 55 różnych wariantów opakowań leku.

Rotygotynę dopuszczono do obrotu 15.02.2006 r. we wskazaniu: w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy). Decyzje wydano wówczas dla 13 wariantów dawek i opakowań leku. 11.01.2007 r. wskazanie to rozszerzono i ostatecznie brzmi: w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tj. przez okres trwania choroby, poprzez jej późne okresy, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się niezgodne i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacja typu „on-off”). Decyzje wydano dla 37 wariantów opakowań leku. W kolejnych latach zarejestrowano następne warianty dawek i opakowań leku. Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego i obejmuje tylko leczenie pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.

Alternatywne technologie medyczne

Analizując wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów trudno wskazać jednoznacznie algorytm leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Najczęściej jako leki w przedmiotowym wskazaniu wymienia się: agonistów receptorów dopaminy, inhibitory COMT, inhibitory MAO-B, rzadziej amantadynę lub apomorfinę oraz leki antycholinergiczne.

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę kliniczną, wspólną dla wnioskowanych produktów leczniczych Neupro, której celem była ocena efektywności rotygotyny w zaawansowanej chorobie Parkinsona. W ramach analizy podmiot odpowiedzialny przeprowadził przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących rozważanej technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Jako komparatory dla interwencji wybrano ropinirol, piribedyl i pramipeksol oraz placebo (w celu przeprowadzenia porównań pośrednich).

Ostatecznie do analizy włączono trzy opracowania wtórne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agonistów dopaminy jako terapii dodanej do lewodopy w zaawansowanej chorobie Parkinsona oraz

15 badań pierwotnych – trzy badania rejestracyjne porównujące rotygotynę z placebo, w tym w jednym porównywano również bezpośrednio rotygotynę z pramipeksolem, siedem badań porównujących pramipeksol z placebo oraz pięć porównujących ropinirol z placebo. Nie odnaleziono żadnych badań oceniających piribedyl u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Wnioskodawca przeprowadził jakościową i ilościową syntezę wyników. W metaanalizie nie uwzględniono jednego badania ze względu na jego odmienność (pod względem populacji, okresu obserwacji, punktów końcowych) od pozostałych badań.

Porównanie rotygotyny z placebo:

Analiza kliniczna wykazała istotną statystycznie przewagę rotygotyny nad placebo pod względem:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 1,66 [1,36; 2,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy off (WMD = -1,53 godz. [-1,97; -1,09]),
- wyniku w ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona UPDRS II (WMD = -2,41 pkt. [-3,17; -1,65]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = -4,34 pkt. [-5,82; -2,86]),
- wyniku w skali oceny snu u osób z chorobą Parkinsona PDSS-2 ([redacted]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,43 [0,22; 0,83]).

Przewagę nad placebo wykazały również ropinirol i pramipeksol, uzyskując wyniki numerycznie lepsze niż rotygotyna, poza wynikiem w skali UPDRS II.

Porównanie bezpośrednio rotygotyny z pramipeksolem:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 0,89 [0,77; 1,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy off (MD = 0,35 godz. [-0,21; 0,92]),
- wyniku w skali UPDRS II (MD = 0,40 pkt. [-0,47; 1,27]),
- wyniku w skali UPDRS III (MD = 1,60 pkt. [-0,03; 3,23]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania bez względu na przyczynę (RR = 0,83 [0,51; 1,34]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,99 [0,20; 4,82]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 0,77 [0,36; 1,66]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,76 [0,46; 1,25]),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,87; 1,13]),
- ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 1,25 [0,65; 2,39]).

Porównanie pośrednio rotygotyny z pramipeksolem:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 0,90 [0,79; 1,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy off (WMD = 0,26 godz. [-0,94; 1,45]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = 0,08 [-1,91; 2,07]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 1,41 [-1,07; 3,89]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,87 [0,60; 1,28]),
- ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,90; 1,08]),
- ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 1,27 [0,67; 2,39]),
- ryzyka utraty z badania ogółem (RR = 1,45 [0,80; 2,63]),
- ryzyka utraty z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 1,64 [0,80; 3,39]).

Analiza uwzględniająca wszystkie badania (bez względu na sposób dawkowania antagonistów receptorów dopaminy) wykazała, że ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności było wyższe w grupie rotygotyny (RR = 3,93 [1,12; 13,74]), natomiast analiza uwzględniająca wyłącznie badania, w których dawka leku dostosowywana była indywidualnie, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między rotygotyną i pramipeksolem (RR = 1,78 [0,33; 9,58]).

Porównanie pośrednie rotygoty z ropinirolem:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- skrócenia czasu trwania fazy off (WMD = 0,22 godz. [-1,51; 1,95]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = 0,04 [-2,27; 3,25]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 0,72 [-2,46; 3,90]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,83 [0,45; 1,54]),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,96 [0,86; 1,07])
- ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,75 [0,27; 2,10]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 1,41 [0,73; 2,72]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 1,32 [0,58; 2,96]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 1,42 [0,60; 3,35]).

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu ocenianego produktu do obrotu.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi opracowaniami wtórnymi najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rotygoty to: zawroty głowy (14%), halucynacje (12%) i senność (8%), reakcje skórne (36 lub 46% w zależności od dawki rotygoty), dyskinezy (14 i 17%), obrzęki obwodowe (9 i 14%) i halucynacje (7 i 14%) oraz nudności (17%), dyskinezy (15%) i zawroty głowy (10%). Typowe były także łagodne i umiarkowane reakcje skórne, które występowały u 15-46% pacjentów. W fazach otwartych badań wykazano, że najczęstsze działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem rotygoty to: bezsenność (5-7% na osobę na rok), dyskinezy (4-8% na osobę na rok) oraz halucynacje (4-8% na osobę na rok).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Neupro, wspólną dla wnioskowanych produktów. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami w analizie klinicznej, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, porównując rotygotę z ropinirolem (technologią refundowaną) o przedłużonym oraz natychmiastowym uwalnianiu.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz perspektywy łącznej NFZ + pacjent. Przyjęto roczny horyzont czasowy bez dyskontowania kosztów. Uwzględniono wyłącznie koszty ocenianych leków oraz koszty lewodopy stosowanej w skojarzeniu z nimi (założono, że dawka lewodopy jest stała niezależnie od stosowanego w skojarzeniu z nią leku, więc nie jest to dana różnicująca). Rozważano dwa warianty analizy:

- wariant A, w którym leczenie rozpoczynane jest od fazy dostosowywania dawki leków (dawki leków są zwiększane do osiągnięcia dawki zapewniającej oczekiwane efekty leczenia),
- wariant B, w którym przez cały okres objęty horyzontem czasowym pacjenci przyjmują ustabilizowane dawki leków.

Przyjęto, że rotygoty stworzy

Ponadto, będzie zakwalifikowana do

Porównanie rotygoty z ropinirolem o przedłużonym uwalnianiu:

Dla wariantu A (w nawiasie dla wariantu B)

Poniższa tabela przedstawia ceny zbytu netto rotygotyny, przy której różnice względem ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu są równe zeru.

Opakowanie	Cena zbytu netto w analizie podstawowej [zł]	Cena progowa [zł]			
		Wariant A		Wariant B	
		Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ
4mg/24 h, 7 plastrów					
4mg/24 h, 28 plastrów					
6mg/24 h, 7 plastrów					
6mg/24 h, 28 plastrów					
8mg/24 h, 7 plastrów					
8mg/24 h, 28 plastrów					

Porównanie rotygotyny z ropinirolem o natychmiastowym uwalnianiu:

Dla wariantu A (w nawiasie dla wariantu B)

Poniższa tabela przedstawia ceny zbytu netto rotygotyny, przy której różnice względem ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu są równe zeru.

Opakowanie	Cena zbytu netto w analizie podstawowej [zł]	Cena progowa [zł]			
		Wariant A		Wariant B	
		Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ
4mg/24 h, 7 plastrów					
4mg/24 h, 28 plastrów					
6mg/24 h, 7 plastrów					
6mg/24 h, 28 plastrów					
8mg/24 h, 7 plastrów					
8mg/24 h, 28 plastrów					

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Neupro. Analizę przeprowadzono osobno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjenta, oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (NFZ + pacjent). Prognozowane wydatki przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2013-2015).

Populację docelową zdefiniowano jako pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania ruchowe lub dyskinezy wynikające ze stosowania lewodopy. W celu określenia wielkości docelowej populacji i przyszłych zmian w rynku nieergolinowych antagonistów receptorów dopaminowych posłużono się danymi sprzedażowymi z Polski oraz danymi z krajów, w których rotygotyna jest już refundowana. Przyjęto, że pozytywna decyzja o refundacji rotygotyny pociągnie za sobą

. Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej jedyną uwzględnioną kategorią kosztów są koszty farmakoterapii.

Z perspektywy NFZ refundacja rotygotyny spowoduje

. Z perspektywy pacjenta inkrementalną różnicę w przypadku wprowadzenia rotygotyny na listę refundacyjną oszacowano na ok.

Z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent)

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które ma wygenerować oszczędności – ok. w horyzoncie czasowym zbieżnym z analizą wpływu na budżet

. W strukturze uwolnionych środków publicznych największy udział przypada środkom wygenerowanym w wyniku

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla Neupro. W 2008 r. australijski PBAC wydał rekomendację negatywną zarówno w odniesieniu do leczenia wczesnego, jak i późnego stadium choroby z zastosowaniem tego produktu leczniczego. W 2008 r. francuski HAS wydał rekomendację pozytywną ze względu na fakt, że Neupro jest jedynym dostępnym agonistą dopaminy w postaci plastrów transdermalnych i dlatego dostarcza dodatkową metodę leczenia choroby Parkinsona w późnym okresie. Podobnie, w 2007 r. szkocki SMC wydał rekomendację pozytywną, przy czym zaznaczył, że stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których przeskórna droga podania ułatwiłaby leczenie.

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 AOTM-OT-4350-14/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej

ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”,
sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 53/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roptygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 4mg/24h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych z powodu niższej skuteczności niż inny, refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku oraz mało wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.



Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

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 AOTM-OT-4350-14/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”, sierpień 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 54/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587667)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587667) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roptygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 6mg/24h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych z powodu niższej skuteczności niż inny, refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku oraz mało wiarygodnej analizie ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.



Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

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 AOTM-OT-4350-14/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”, sierpień 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 55/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587674)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587674) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roitygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 6mg/24h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych z powodu niższej skuteczności niż inny, refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku oraz mało wiarygodnej analizie ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej



Jak w stanowisku nr 52/2012.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

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 AOTM-OT-4350-14/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”, sierpień 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 56/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587711)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587711) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roitygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 8mg/24h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych z powodu niższej skuteczności niż inny, refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku oraz mało wiarygodnej analizie ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej



Jak w stanowisku nr 52/2012.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

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 AOTM-OT-4350-14/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”, sierpień 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 57/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587728)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587728) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roxygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 8mg/24h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych z powodu niższej skuteczności niż inny, refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku oraz mało wiarygodnej analizie ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej



Jak w stanowisku nr 52/2012.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 52/2012.

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 AOTM-OT-4350-14/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”, sierpień 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.



Uchwała Rady Przejrzystości
nr 242/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie sposobu wydania stanowisk w sprawie zasadności
finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada przyjmuje treść stanowisk w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych:

- *Neupro (rotygotyna) 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,*
- *Neupro (rotygotyna) 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,*
- *Neupro (rotygotyna) 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,*
- *Neupro (rotygotyna) 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,*
- *Neupro (rotygotyna) 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,*
- *Neupro (rotygotyna) 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728,*

jak w załączeniu.

.....
[Redacted]
[Redacted]

Załączniki:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587667) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587674) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587711) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587728) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.





Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (EAN:5909997077505)
we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób
dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują
przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego
rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną,
metotreksatem i metodą PUVA.

Rada uważa za zasadne finansowanie w ramach programu lekowego ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiołka 0,5ml (90 mg/ml) we wskazaniu: ciężka łuszczycy plackowata (zwykła), u pacjentów, u których występuje brak odpowiedzi terapeutycznej, istnieją przeciwwskazania lub występuje nietolerancja standardowych form terapii układowych (cyklosporyna, metotreksat, fototerapia (PUVA)). Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg., co oznacza że dalsza terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.

Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Rada zaleca utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Stelara (ustekinumab), jak również uważa za konieczne wprowadzenie

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność kliniczna w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, przy zadowoleniu chorych i akceptacji specjalistów-dermatologów. Jego działania niepożądane są podobne do innych leków biologicznych. Aczkolwiek lek jest drogi (na granicy ustawowej akceptowalności), to ze względu, że większość chorych jest w średnim wieku i skuteczne leczenie pozwala na ich powrót do zdrowia i pełnej aktywności zawodowej, to jego refundacja jest uzasadniona społecznie jak i ekonomicznie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju



terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA. Wniosek dotyczy dostępnego finansowania w ramach programu lekowego, we wskazaniu określonym stanem klinicznym, następującej dawki i opakowania: Stelara, 45 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko–strzykawka, EAN13:5909997077505.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest niezakaźną chorobą dermatologiczną, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym. Należy do grupy chorób autoimmunologicznych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia.

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się przez całe życie. Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej konieczne może być zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii.

Populację docelową dla leczenia biologicznego stanowią dorośli chorzy z ciężką łuszczycą plackowatą u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do klasycznych terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami i metodą PUVA.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Stelara (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC05) zawiera substancję czynną UST (ustekinumab), która wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. UST hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23, zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. UST nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego UST nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (natural killer) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4+ T. Nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca. UST zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że UST odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Alternatywne technologie medyczne

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory – – odpowiadają zaleceniom światowych i polskich wytycznych klinicznych dla ciężkiej łuszczycy zwykłej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Z opinii eksperckich wynika jednak, że najczęstszą aktualną praktyką kliniczną w Polsce jest klasyczna terapia systemowa obejmująca: retinoidy, cyklosporynę, metotreksat i PUVA. Stosowanie leków biologicznych jest zaś marginalne.

W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, w kontekście wyboru komparatora jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych, wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy. Niemniej jednak w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, wybór terapii biologicznej nie znajduje uzasadnienia, z uwagi na praktykę kliniczną opartą na terapii systemowej.

Efektywność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono porównanie bezpośrednie z aktywnym komparatorem, ETN. Ocenę przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (ACCEPT - Griffith 2010).

Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia, a czas obserwacji wyniósł jedynie 12 tyg. Wyniki analizowano w trzech grupach. W jednej z nich pacjenci otrzymywali UST w dawce 45 mg w tyg. 0 i 4, w kolejnej UST w dawce 90 mg w tyg. 0 i 4, a w trzeciej ETN w dawce 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg. Zidentyfikowano rozbieżność co do schematu dawkowania UST w ocenianym programie lekowym leczenia łuszczycy zwyczajnej oraz schemacie dawkowania UST w badaniu ACCEPT. W programie, a także w ChPL, zakłada się dawkę jednorazową 45 mg dla pacjentów <100 kg masy ciała oraz 90 mg w przypadku pacjentów z masą ciała >100 kg. W badaniu obydwie grupy badane miały wagę zbliżoną – średnio 90,4 i 91,0 kg z podobnymi odchyleniami, a więc wielkość dawki nie była uzależniona od masy ciała. Może to oznaczać inną siłę interwencji terapii stosowanej w praktyce klinicznej opartej na dawkowaniu opisanym programie lekowym, niż obserwowana w badaniu ACCEPT.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ACCEPT oceniano po 12 tygodniach terapii UST i ETN. W ocenianym projekcie programu lekowego zakłada się, zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stelara, ocenę odpowiedzi na UST po 28 tygodniach. W przypadku ETA ocena odpowiedzi po 12 tyg. jest zgodna z ChPL.

W okresie 12 tygodni obserwacji, w grupie UST w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – było znamienne wyższe w porównaniu do grupy ETN. Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej UST, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%. Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA było prawie 2-krotnie wyższe w grupie UST 45 mg w porównaniu do ETN w wysokiej dawce. Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie UST 45 mg.

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść UST obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do ETN w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI 75 i 90 w grupie UST 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do ETN. W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie UST 90 mg.

Bezpieczeństwo stosowania

W okresie 12 tygodni obie dawki UST były podobnie bezpieczne jak ETN pod względem częstości występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i zakażeń wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku UST 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do ETN. Natomiast w przypadku UST 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie UST 45 mg, jak i 90 mg.

W ramach przedstawionej analizy efektywności klinicznej przeprowadzono również porównanie pośrednie UST z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w łuszczycy, na podstawie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo UST w porównaniu do placebo (w tym 5 badań RCT) (metaanaliza sieciowa).

Na podstawie porównania pośredniego UST z innymi lekami biologicznymi, jak również na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych można stwierdzić, iż najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku IFX oraz kolejno (korzyść kliniczna malejąco) UST, ADA i ETN. W krótkim okresie obserwacji zastosowanie terapii biologicznej wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych m.in. infekcji oraz nowotworów.

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy kosztów-żyteczności było porównanie UST (preparat Stelara) z [REDAKTOWANA] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej, u pacjentów, [REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA] u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, lub występują przeciwwskazania do ich stosowania, lub też wystąpiły powikłania uniemożliwiające ich kontynuowanie.

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-żyteczności wskazują, iż stosowanie UST zamiast [REDAKTOWANA] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną i jest uzasadnione ekonomicznie. [REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTION]

Powyższe oszacowania zweryfikowano pod kątem przyjętych założeń oraz konstrukcji modelu i poprawności obliczeń.

Na podstawie analizy ekonomicznej można wnioskować, że UST jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, [REDAKTION]

Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż ETN w dawce 50 mg, [REDAKTION] w większości odnalezionych analiz ekonomicznych znajdował się na ostatnim miejscu pod względem najkorzystniejszego współczynnika kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych, wobec powyższego można przypuszczać, iż [REDAKTION] stanowi najsłabszą interwencję spośród opcji terapii biologicznych dostępnych na rynku w przedmiotowym wskazaniu.

W związku z powyższym można przypuszczać, iż UST może okazać się mniej opłacalny w porównaniu do innych opcji leczenia biologicznego, tj. [REDAKTION]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem ocenianej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowania leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej z użyciem UST, w ramach programu lekowego, z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 2 lat, [REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION] Weryfikacja przeprowadzona przez Agencję wykazała nieprawidłowość pewnych założeń, które jednak nie wpływają znacząco na wiarygodność wyników. [REDAKTION]

Nie przeprowadzono wariantu scenariusza nowego, w którym finansowany ze środków publicznych będzie program obejmujący wyłącznie UST, jak zakłada to opis programu, a udział tego leku w rynku wyniesie 100%.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, z czego 3 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych. W dokumentach niemieckim i polskim zaleca się stosowanie UST w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do nich. W wytycznych kanadyjskich, będących efektem panelu ekspertów, twierdzi się, iż UST może być stosowany w I linii systemowego leczenia przewlekłej łuszczycy zwykłej. Starsze wytyczne brytyjskie zalecają zarezerwować UST dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania.

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia łuszczycy plackowatej z zastosowaniem UST. Wszystkie rekomendacje oprócz francuskiej, która mówi o łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, odnoszą się do ciężkiej postaci łuszczycy. W większości przypadków dodatkowym warunkiem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. SMC, NICE i CADTH uważają, iż odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku, tj. po 16 tyg., i terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie. PTAC uwarunkował ponadto refundację UST zbliżeniem kosztu terapii do innych leków biologicznych. Zalecił także refundację dawki 90 mg jedynie w przypadku zbliżonej ceny do dawki 45 mg. Takie rozwiązanie, jako obowiązujące, wskazał także NICE.

Dodatkowe uwagi Rady.

Skuteczność produktu leczniczego Stelara w warunkach polskich, celowość i poprawność doboru grupy leczonych jak również wysokość wydatkowanych środków przez płatnika publicznego powinny być ocenione kompleksowo po trzech latach.

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 AOTM-DS-433-05/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab), 45 mg, w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu Rady 22.08.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 59/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Xolair (omalizumab) (EAN: 5909990708406)
we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej
(ICD-10 J45)

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu; leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80 % oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.

Rada proponuje utworzenie dla preparatu Xolair nowej grupy limitowej z proponowanym [REDAKTOWANE] poziomem odpłatności. Ze względu na niezakończony program badań Excels, którego wyniki wskazują na możliwość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia omalizumabem ze strony układu sercowo-naczyniowego a także ze strony ośrodkowego układu nerwowego, Rada proponuje ponowne rozpatrzenie zasadności stosowania tego produktu leczniczego za 3 lata. Rada proponuje RSS [REDAKTOWANE]

Uzasadnienie

Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne. Pomimo kosztu [REDAKTOWANE] za QALYG przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii, Rada uważa, że rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach a także pozytywny aspekt społeczny tego leczenia/obniżenia częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość urodzenia dziecka, możliwość zmniejszenia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych przy tym leczeniu/może być opłacalne dla płatnika publicznego.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45). Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)” następujących dawek i opakowań:

- Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406
- Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu: Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406.

Problem zdrowotny

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Liczebność populacji docelowej leczonej omalizumabem (OMZ) może wahać się od 200 do ponad 1 000 pacjentów. Celem leczenia jest poprawa jakości życia (poprzez kontrolę objawów) oraz zapobieganie groźnym dla życia epizodom ostrych zaostrzeń.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Xolair (grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05) zawiera substancję czynną OMZ, która wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie OMZ pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Alternatywne technologie medyczne

OMZ uznany został przez konsultujących ekspertów za najskuteczniejszą technologię w przedmiotowym wskazaniu. Potencjalną alternatywę może stanowić podawanie doustnych glikokortykosteroidów, które jednak wykazują mniejszą skuteczność i mogą wiązać się z powikłaniami.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych (badania RCT oraz prospektywne badania obserwacyjne w warunkach realnej praktyki klinicznej). Wykazano, że OMZ istotnie poprawia jakość życia (według kwestionariusza AQLQ) w porównaniu z grupą kontrolną (korzyść względna = 1,51; 95% CI: 1,12-2,031 p=0,0072). OMZ zwiększa także prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) zarówno w ocenie badaczy (korzyść względna = 2,36; 95% CI 1,20-4,66; p = 0,013), jak i pacjentów (korzyść względna = 1,91; 95% CI 1,24-2,94; p = 0,036). Dołączenie OMZ do leczenia standardowego nie wpływa na występowanie zaostrzeń astmy ogółem, jednak redukuje częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostrzenia astmy. Dołączenie OMZ wpływa pozytywnie na kontrolę astmy mierzoną kwestionariuszem ACQ. Stosowanie OMZ wiąże się ze zmniejszeniem liczby wizyt związanych z astmą (wizyty ogółem oraz hospitalizacje). OMZ wpływa pozytywnie na wyniki dotyczące FEV1 (średnia wartość FEV1, odsetek chorych z należną wartością FEV1), nie wpływa jednak na szczytowy przepływ wydechowy oraz PEF. Stosowanie OMZ wpływa na obniżenie zużycia doustnych kortykosteroidów.

Skuteczność praktyczna

Stosowanie OMZ zmniejszyło (o około 9%) odsetek chorych z zaostrzeniami astmy oraz częstość występowania zaostrzeń astmy (z 3-5/pacjentów/rok do około 1/pacjenta/rok). OMZ poprawiał funkcję płuc oraz powodował istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej.

Stosowanie OMZ powodowało zmniejszenie objawów astmy. OMZ zmniejszał liczbę medycznych wizyt związanych z astmą, poprawiał jakość życia (AQLQ). Stosowanie OMZ pozwoliło osiągnąć większemu odsetkowi pacjentów odpowiedź dobrą lub bardzo dobrą (według GETE).

Bezpieczeństwo stosowania

OMZ nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej pod względem ryzyka występowania większości rozpatrywanych w badaniach działań niepożądanych, w tym: jakichkolwiek działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych (również z podziałem na związane i niezwiązane z astmą), działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami oraz zgonów związanych z leczeniem. W badaniach nie stwierdzono także klinicznie istotnych zmian w ocenie testów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych. W trakcie stosowania OMZ odnotowano mniejsze ryzyko wystąpienia bakteryjnego zakażenia dróg oddechowych. Natomiast ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było ponaddwukrotnie wyższe w grupie chorych leczonych OMZ. Po podaniu OMZ mogą wystąpić przypadki anafilaksji, jednak nie są one częste.

Spośród działań niepożądanych w badaniach efektywności praktycznej najczęściej występowały zaburzenia oddechowe, głównie zaostrzenia astmy i zakażenia dróg oddechowych zgodne z przebiegiem choroby lub zakażeniami towarzyszącymi. W jednym z badań chorzy najczęściej zgłaszali bóle stawów i bóle głowy, a liczba raportowanych działań niepożądanych zmniejszyła się w trakcie podawania OMZ.

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki anafilaksji w reakcji na podanie OMZ. Zaleca się zatem, aby chorzy po podaniu leku byli przez pewien czas monitorowani. W roku 2009 FDA poinformowała o wstępnych wynikach, sugerujących zwiększoną liczbę epizodów sercowo- oraz mózgowo-naczyniowych w grupach pacjentów leczonych przy pomocy OMZ, w porównaniu do grup kontrolnych, które nie otrzymywały tego leku. Analizy wstępne wyników toczącego się badania EXCELS wskazują na dysproporcję w liczbie przypadków choroby niedokrwiennej serca, arytmii, kardiomiopatii i niewydolności serca, nadciśnienia płucnego, chorób naczyniowo-mózgowych, epizodów zatorowych, zakrzepowych oraz związanych z zakrzepowym zapaleniem żył wśród chorych przyjmujących OMZ w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących leku.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, przedstawiający wartość monetarną jaką płatnik poniesie za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy dołączeniu OMZ do leczenia standardowego. Aktualnie przyjęty próg opłacalności, przy którym interwencję określa się mianem opłacalnej w porównaniu z komparatorem, wynosi 99 543 zł za jeden dodatkowo zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG).

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z ciężką przewlekłą astmą alergiczną w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDAKTOWANE] w grupie stosującej OMZ oraz [REDAKTOWANE] w grupie wyłącznej farmakoterapii standardowej. Różnica w efektach wyniosła [REDAKTOWANE] na korzyść leczenia z zastosowaniem OMZ.

W przypadku dodania OMZ do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergiczej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE]

[redacted] w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku dodania OMZ do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [redacted]

[redacted] w perspektywie wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

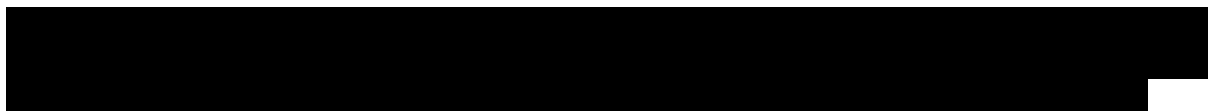
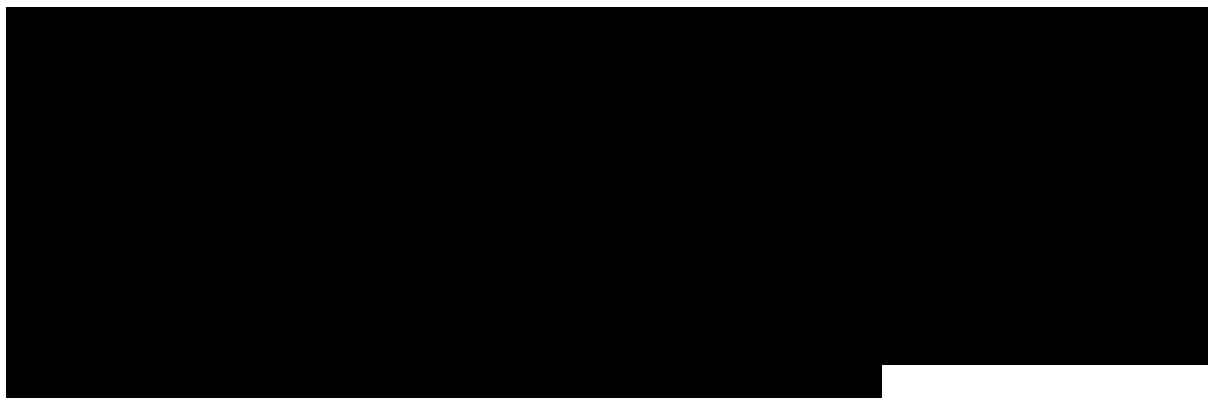
Proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] za dawkę 150 mg oraz [redacted] za dawkę 75 mg. Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej, [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej OMZ” na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz budżet wspólny NFZ+pacjent.

W analizie przyjęto, że liczebność populacji docelowej wynosi 1 102 pacjentów w pierwszym roku; na koniec drugiego roku liczebność populacji docelowej wzrośnie do 1 440 pacjentów. Należy zaznaczyć, że rozważana liczebność może być zawyżona w świetle danych Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej, według których do stosowania OMZ kwalifikowałoby się około 200-300 pacjentów skali roku. Dane o skuteczności OMZ zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej. Wykorzystano polskie dane o częstości występowania zaostrzeń astmy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe generalnie odnoszą się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych OMZ u chorych na ciężką astmę alergiczną IgE zależną.

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-4351-2/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków 1)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; 2)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu 22.08.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 60/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Xolair (omalizumab) (EAN: 5909990708376)
we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej
(ICD-10 J45)

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu; leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórno lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80 % oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.

Rada proponuje utworzenie dla preparatu Xolair nowej grupy limitowej z proponowanym [REDAKTOWANE] poziomem odpłatności. Ze względu na niezakończony program badań Excels, którego wyniki wskazują na możliwość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia omalizumabem ze strony układu sercowo-naczyniowego a także ze strony ośrodkowego układu nerwowego, Rada proponuje ponowne rozpatrzenie zasadności stosowania tego produktu leczniczego za 3 lata. Rada proponuje RSS [REDAKTOWANE]

Uzasadnienie

Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne. Pomimo kosztu [REDAKTOWANE] za QALYG przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii, Rada uważa, że rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach a także pozytywny aspekt społeczny tego leczenia/obniżenia częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość urodzenia dziecka, możliwość zmniejszenia lub odstawienia glikokortykosterydów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych przy tym leczeniu/może być opłacalne dla płatnika publicznego.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45). Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)” następujących dawek i opakowań:

- Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406
- Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu: Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 59/2012.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 59/2012.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 59/2012.

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

.....
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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-4351-2/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków 1)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; 2)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu 22.08.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 182/2012 z dnia 22 sierpnia 2012r.
o programie zdrowotnym „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn” miasta Pruszcz Gdański

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o programie „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn” miasta Pruszcz Gdański.

Uzasadnienie

Na podstawie opublikowanych w ostatnich latach wyników badań i ogłoszonych rekomendacji towarzystw naukowych można stwierdzić, że oznaczenie stężenia PSA nie spełnia kryteriów dobrego badania przesiewowego i dlatego nie może być pozytywnie rekomendowane. Leczenie chirurgiczne ograniczonego raka prostaty nie wydłuża życia, a wiąże się z działaniami niepożądanymi.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego miasta Pruszcz Gdański w zakresie profilaktyki nowotworów stercza wśród mężczyzn po 45 roku życia (4391 osób). Za cele programu uznano: zmniejszenie zachorowalności i umieralności poprzez wczesne wykrywanie i szybkie diagnozowanie stanów przedrakowych; zwiększenie liczby wyleczeń nowotworów; edukacja mężczyzn w zakresie profilaktyki chorób nowotworowych. Planowane działania obejmują: przyjęcie pacjentów oraz skierowanie na badanie PSA, wykonanie badania PSA oraz określenie jego poziomu, konsultacja przez lekarza urologa i ewentualne podjęcie decyzji dotyczącej dalszego postępowania w zależności od wyniku badania. Program ma być realizowany w 2012 roku, projekt zawiera planowane koszty całkowite. Projekt ma być finansowany ze środków budżetowych miasta Pruszcz Gdański.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, C 61) – jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponadto jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.

Czynnikami ryzyka są wiek oraz obciążenie genetyczne. Ryzyko zachorowania wzrasta dwukrotnie, jeżeli w rodzinie chorował krewny 1-stopnia pokrewieństwa, oraz 5-11-krotnie, jeżeli chorowało 2 i więcej krewnych 1-stopnia pokrewieństwa. Nowotwór rzadko pojawia się przed 40 r.ż., zaś średni wiek zachorowania to 70 lat. W rozwoju nowotworu istotną rolę odgrywają androgeny. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania może być pochodzenie etniczne.

W Polsce co roku odnotowuje się około 7 tys. nowych zachorowań. Z powodu RGK każdego roku umiera ponad 3,5 tys. mężczyzn. Pod względem zachorowalności jak i umieralności



z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2. miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca. W 2007 r. RGK stanowił 11,8% wszystkich nowo diagnozowanych nowotworów u mężczyzn.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem RGK zazwyczaj nie mają objawów lub mają objawy typowe dla łagodnego przerostu prostaty (częstomocz, nykturia, naglące parcie na mocz, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny (m.in. w okolicy lędźwiowego odcinka kręgosłupa), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy. Podczas badania per rectum możliwe jest wykrycie guza zlokalizowanego w tylnej i bocznych częściach stercza (25-30% guzów jest niewyczuwalnych palpacyjnie). Stosunkowo często raka stercza stwierdza się w badaniu histologicznym materiału sekcyjnego, co wskazuje na istnienie postaci utajonych, niepowodujących objawów klinicznych, a więc niezagrażających życiu i niewymagających leczenia.

Badania stosowane w rozpoznawaniu raka gruczołu krokowego obejmują badania laboratoryjne (stężenie PSA – swoisty antygen gruczołu krokowego, odsetek wolnego PSA), badania obrazowe (przezodbytnicza ultrasonografia, TRUS) oraz badania mikroskopowe. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych w biopsji gruboigłowej rdzeniowej, wykonanej pod kontrolą przezodbytniczego USG. Należy pobrać nie mniej niż 6 wycinków w celu zwiększenia prawdopodobieństwa znalezienia komórek nowotworowych i ustalenia stopnia złośliwości. Rzadziej pobiera się wycinki operacyjnie.

W stadium bezobjawowym wskazaniem do badania mikroskopowego jest najczęściej stwierdzenie zwiększonego stężenia PSA w surowicy. W niektórych przypadkach nowotwór prostaty może być wykryty z wykorzystaniem badania per rectum. Jednakże przydatność tego badania jest ograniczona i zależy w dużej mierze od doświadczenia wykonującego je lekarza. Pomimo to zalecane jest regularne badanie per rectum mężczyzn po 50 r.ż. Czynniki takie jak podwyższone stężenie PSA, obciążenie rodzinne, nieprawidłowe wyniki badania per rectum wskazują na podwyższone ryzyko wykrycia raka stercza w badaniu biopsyjnym, podczas gdy uprzednio uzyskane wyniki negatywne badania biopsyjnego świadczą o zmniejszonym ryzyku wykrycia raka stercza. Metody stosowane do rozpoznawania raka gruczołu krokowego, pomimo zdolności do wykrywania wczesnych etapów choroby, nie pozwalają odróżnić nowotworu prowadzącego do zgonu od zmian stanowiących niewielkie zagrożenie dla życia. W badaniu laboratoryjnym oznacza się podwyższenie stężenia PSA oraz zwiększony odsetek wolnego PSA. W 85% przypadków RGK stężenie PSA ≥ 4 ng/ml oraz wolny PSA stanowi $\geq 25\%$ całkowitego PSA. Należy zaznaczyć, że badanie to nie jest swoiste dla raka stercza.

Alternatywne świadczenia

Badanie stercza per rectum jest podstawowym badaniem, które powinno być regularnie wykonywane przez urologa, ale także internistę lub lekarza rodzinnego.

Podobnie jak konsultacja urologiczna, oznaczenie stężenia PSA (całkowitego oraz wolnego) oraz ewentualne dalsze badania diagnostyczne w kierunku raka gruczołu krokowego (jak np. transrektalne USG) ograniczone są do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Konsultacja urologiczna w ramach ubezpieczenia zdrowotnego możliwa jest wyłącznie na podstawie skierowania od lekarza POZ lub innego lekarza udzielającego świadczenia w ramach ważnej umowy z NFZ. Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania.

Jeżeli pacjent objęty opieką specjalisty – w tym wypadku urologa, wymaga wykonania dodatkowych badań diagnostycznych, jak oznaczenie PSA, skierowania na te badania wystawia świadczeniodawca udzielający świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego można podsumować w następujących punktach:

- Wytyczne wskazują na oznaczenie PSA z lub bez badania stercza palcem przez odbytnicę jako standardową metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza. Podkreślają jednak, że żadna z dostępnych metod nie jest doskonała.
- Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że dostępne dane z będących jeszcze w toku dobrej jakości badań klinicznych są niewystarczające, aby uznać za uzasadnione prowadzenie populacyjnego skriningu w kierunku raka stercza u bezobjawowych mężczyzn.
- Większość wytycznych kładzie silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentom rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka stercza. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjent powinien osobiście podejmować decyzję o udziale w badaniu.
- Proces podejmowania świadomej decyzji powinien składać się z następujących etapów: zrozumienia przez pacjenta podstawowych informacji na temat raka stercza oraz roli badania skriningowego, zrozumienia niepewności, ryzyka i potencjalnych korzyści związanych z poddaniem lub niepoddaniem się badaniom diagnostycznym, rozważenia własnych preferencji, ustalenia stopnia udziału w podejmowaniu decyzji (wspólnie z lekarzem) oraz podjęcia (lub odroczenia) decyzji na temat realizacji badania, na podstawie własnych preferencji i wartości.
- Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA. Zdecydowana większość zaleca jednak, by w przypadku bezobjawowych mężczyzn oznaczenie PSA wykonywać od 50 r.ż.; w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem choroby, wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania PSA przed 50 r.ż. (najczęściej od 40 r.ż.).
- Wytyczne raczej zgodnie wskazują wiek 75 lat lub oczekiwany czas przeżycia wynoszący <10 lat jako moment, w którym powinno się zaprzestać udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza;
- Wytyczne nie są zgodne w kwestii górnej granicy prawidłowego stężenia PSA stosowanej w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza; część wytycznych zaleca stosowanie określonych wartości granicznych w zależności do wieku, najczęściej jednak za górną granicę przyjmuje się stężenie PSA 4 ng/ml; podkreśla się jednak, że nie zostało dotychczas określone stężenie PSA, poniżej którego bardzo mało prawdopodobna jest obecność raka stercza, a powyżej którego prawdopodobieństwo nowotworu jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić dalsze inwazyjne badania diagnostyczne.

Grupa docelowa pacjentów została wybrana zgodnie ze wskazaniem wytycznych postępowania klinicznego. Mając na uwadze sugestie, że badanie stercza palcem przez odbytnicę pozwala wykryć niektóre nowotwory nie wychwycone przez oznaczenie PSA, zalecane jest uwzględnienie obu tych badań.

Ze względu na skalę problemu (wysoką chorobowość), niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach

zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz ograniczony dostęp do badań przesiewowych, w opinii ekspertów prowadzenie programów profilaktyki raka gruczołu krokowego opartego na badaniu przesiewowym PSA z badaniem per rectum uznawane jest za wartościowe.

Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowaniem i wykonaniem, mogą zdaniem ekspertów przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.

Poza badaniami przesiewowymi w kierunku raka stercza określonej grupy mężczyzn, wskazana jest realizacja działań edukacyjnych z wykorzystaniem mediów (prasa, internet, ulotki, plakaty). Mając na uwadze niepewność korzyści związanych ze wczesnym wykryciem i leczeniem raka stercza, ważne jest, by przekazywane informacje zawierały rzetelne dane co do spodziewanych korzyści, jak też ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu przesiewowym.

Mając na uwadze, że stosowane w badaniach przesiewowych oznaczenie PSA z lub bez badania per rectum nie jest wystarczające do postawienia diagnozy, konieczne jest zapewnienie wszystkim pacjentom z nieprawidłowymi wynikami jednego lub obu badań biopsji stercza pod kontrolą TRUS, potrzebnej do potwierdzenia diagnozy; optymalnie byłoby, by biopsja wykonana była w ramach programu, w innym przypadku należy zastanowić się i wypracować sposób zapewnienia dostępu do dalszej diagnostyki w ramach świadczeń finansowanych przez NFZ wszystkim wymagającym tego pacjentom.

Dostępne obecnie metody diagnostyczne nie pozwalają na różnicowanie nowotworów stercza istotnych klinicznie i wolno rosnących, niezagrażających życiu pacjenta. Dostępne terapie w raku stercza zastosowane na odpowiednio wczesnym etapie choroby pozwalają na skuteczne wyleczenie, jakkolwiek wiążą się z działaniami niepożądanymi wpływającymi na życie codzienne pacjentów. W związku z powyższym konieczne wydaje się zapewnienie pacjentom z rozpoznaniem raka stercza (na podstawie przeprowadzonej biopsji) odpowiedniej konsultacji, mającej na celu omówienie dostępnych opcji postępowania oraz przedstawienie rzetelnych informacji dotyczących korzyści oraz ryzyka związanego z ich zastosowaniem, aby uwzględniając własne preferencje pacjent mógł w porozumieniu z lekarzem podjąć świadomą decyzję co do dalszego postępowania.

Oceniany Program odnosi się do określonego problemu zdrowotnego – wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn. Głównym celem programu jest zmniejszenie zachorowalności i umieralności poprzez wczesne wykrywanie i szybkie diagnozowanie stanów przedrakowych. Jak wynika z danych epidemiologicznych problem zdrowotny jest obecny w badanej populacji.

Programem objęci mają zostać mężczyźni w wieku > 45 r. ż. Wytyczne wskazują, że w kierunku wykrywania raka gruczołu krokowego populacyjne programy przesiewowe powinny być skierowane do mężczyzn powyżej 50 r. ż. Zaleca się także, aby u mężczyzn powyżej 75 r.ż. zaprzestać wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka prostaty. Wnioskodawca zaplanował objąć programem 4391 osób.

Autorzy projektu zaplanowali jedynie oznaczenie poziomu PSA, a następnie konsultacje u urologa. Warto zaznaczyć, że zarówno oznaczenie poziomu PSA i konsultacja urologiczna są świadczeniami gwarantowanymi w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Konsultacja urologiczna w ramach ubezpieczenia zdrowotnego możliwa jest wyłącznie na podstawie skierowania od lekarza POZ lub innego lekarza udzielającego świadczenia w ramach ważnej umowy z NFZ. Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania. Jeżeli pacjent objęty opieką

specjalisty – w tym wypadku urologa, wymaga wykonania dodatkowych badań diagnostycznych, jak oznaczenie PSA, skierowania na te badania wystawia świadczeniodawca udzielający świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, jednak populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem.

Autorzy projektu nie określili progu poziomu PSA przy którym lekarz urolog będzie wydawał skierowanie na dalszą diagnostykę

Jednym z celów programu jest edukacja, jednak autorzy nie wskazują dokładnej tematyki zajęć, harmonogramu spotkań ani przykładowych materiałów edukacyjnych. Brak jest jakichkolwiek działań, które spowodowałyby spełnienie tego celu.

Autorzy projektu podjęli próbę oszacowania budżetu i kosztów przeprowadzenia programu. Budżet programu to 40000 zł. Brak jest jednak informacji o kosztach jednostkowych. Nie przedstawiono także dokładnego kosztorysu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości wydała opinię jak na wstępie

.....
[Redacted signature area]

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-441-172/RR/2012, „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn” realizowany przez: Miasto Pruszcz Gdański (ocena projektu programu), Warszawa, sierpień 2012 i aneksu „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, czerwiec 2012.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 183/2012 z dnia 22 sierpnia 2012r.
o programie zdrowotnym „Program profilaktyki raka prostaty na lata
2013 - 2015” miasta Kraków

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o programie „Program profilaktyki raka prostaty na lata 2013 - 2015” miasta Kraków.

Uzasadnienie

Na podstawie opublikowanych w ostatnich latach wyników badań i ogłoszonych rekomendacji towarzystw naukowych można stwierdzić, że oznaczenie stężenia PSA nie spełnia kryteriów dobrego badania przesiewowego i dlatego nie może być pozytywnie rekomendowane. Leczenie chirurgiczne ograniczonego raka prostaty nie wydłuża życia, a wiąże się z działaniami niepożądanymi. Dodatkowym argumentem przeciwko realizacji programu jest brak oszacowania budżetu.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego miasta Kraków z zakresu zwiększenia wykrywalności raka stercza. Populację programu stanowią mężczyźni pomiędzy 50, a 70 rokiem życia mieszkający na terenie woj. małopolskiego. Za główny cel programu uznano zwiększenie wykrywalności raka stercza ograniczonego do narządu, zwiększenie odsetka chorych leczonych radykalnie (operacje, radioterapia), zmniejszenie kosztów leczenia paliatywnego, leczenie chorych w ośrodkach urologicznych specjalizujących się w tego typu zabiegach (zmniejszenie częstości powikłań: nietrzymanie moczu, impotencja) obniżając koszty związane z przechodzeniem chorych na renty, a także wydatki na materiały i środki pielęgnacyjne, propagowanie wiedzy o kontrowersjach związanych z badaniami przesiewowymi raka prostaty. Osiągnięciu celów służyć ma przeprowadzenie badania per rectum, oznaczenie poziomu PSA, oraz biopsja stercza. Planowane działania obejmują przeprowadzenie badania per rectum, oznaczenie poziomu PSA, oraz biopsja stercza. Program ma być realizowany w latach 2013 – 2015. Nie określono budżetu programu. Podano jednak propozycję kosztu wykonania jednego badania w I etapie programu (100 zł), a także w drugim etapie programu (450 zł). Projekt ma być finansowany ze środków Urzędu Miasta Kraków.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, C 61) – jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponadto jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.

Czynnikiem ryzyka są wiek oraz obciążenie genetyczne. Ryzyko zachorowania wzrasta dwukrotnie, jeżeli w rodzinie chorował krewny 1-stopnia pokrewieństwa, oraz 5-11-krotnie,



jeżeli chorowało 2 i więcej krewnych 1-stopnia pokrewieństwa. Nowotwór rzadko pojawia się przed 40 r.ż., zaś średni wiek zachorowania to 70 lat. W rozwoju nowotworu istotną rolę odgrywają androgeny. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania może być pochodzenie etniczne.

W Polsce co roku odnotowuje się około 7 tys. nowych zachorowań. Z powodu RGK każdego roku umiera ponad 3,5 tys. mężczyzn. Pod względem zachorowalności jak i umieralności z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2. miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca. W 2007 r. RGK stanowił 11,8% wszystkich nowo diagnozowanych nowotworów u mężczyzn.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem RGK zazwyczaj nie mają objawów lub mają objawy typowe dla łagodnego przerostu prostaty (częstomocz, nykturia, nagłace parcie na mocz, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny (m.in. w okolicy lędźwiowego odcinka kręgosłupa), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy. Podczas badania per rectum możliwe jest wykrycie guza zlokalizowanego w tylnej i bocznych częściach stercza (25-30% guzów jest niewyczuwalnych palpacyjnie). Stosunkowo często raka stercza stwierdza się w badaniu histologicznym materiału sekcyjnego, co wskazuje na istnienie postaci utajonych, niepowodujących objawów klinicznych, a więc niezagrażających życiu i niewymagających leczenia.

Badania stosowane w rozpoznawaniu raka gruczołu krokowego obejmują badania laboratoryjne (stężenie PSA – swoisty antygen gruczołu krokowego, odsetek wolnego PSA), badania obrazowe (przezodbytnicza ultrasonografia, TRUS) oraz badania mikroskopowe. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych w biopsji gruboigłowej rdzeniowej, wykonanej pod kontrolą przezodbytniczego USG. Należy pobrać nie mniej niż 6 wycinków w celu zwiększenia prawdopodobieństwa znalezienia komórek nowotworowych i ustalenia stopnia złośliwości. Rzadziej pobiera się wycinki operacyjnie.

W stadium bezobjawowym wskazaniem do badania mikroskopowego jest najczęściej stwierdzenie zwiększonego stężenia PSA w surowicy. W niektórych przypadkach nowotwór prostaty może być wykryty z wykorzystaniem badania per rectum. Jednakże przydatność tego badania jest ograniczona i zależy w dużej mierze od doświadczenia wykonującego je lekarza. Pomimo to zalecane jest regularne badanie per rectum mężczyzn po 50 r.ż. Czynniki takie jak podwyższone stężenie PSA, obciążenie rodzinne, nieprawidłowe wyniki badania per rectum wskazują na podwyższone ryzyko wykrycia raka stercza w badaniu biopsyjnym, podczas gdy uprzednio uzyskane wyniki negatywne badania biopsyjnego świadczą o zmniejszonym ryzyku wykrycia raka stercza. Metody stosowane do rozpoznawania raka gruczołu krokowego, pomimo zdolności do wykrywania wczesnych etapów choroby, nie pozwalają odróżnić nowotworu prowadzącego do zgonu od zmian stanowiących niewielkie zagrożenie dla życia. W badaniu laboratoryjnym oznacza się podwyższenie stężenia PSA oraz zwiększony odsetek wolnego PSA. W 85% przypadków RGK stężenie PSA ≥ 4 ng/ml oraz wolny PSA stanowi $\geq 25\%$ całkowitego PSA. Należy zaznaczyć, że badanie to nie jest swoiste dla raka stercza.

Alternatywne świadczenia

Badanie stercza per rectum jest podstawowym badaniem, które powinno być regularnie wykonywane przez urologa, ale także internistę lub lekarza rodzinnego.

Podobnie jak konsultacja urologiczna, oznaczenie stężenia PSA (całkowitego oraz wolnego) oraz ewentualne dalsze badania diagnostyczne w kierunku raka gruczołu krokowego (jak np.

transrektalne USG) ograniczone są do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Konsultacja urologiczna w ramach ubezpieczenia zdrowotnego możliwa jest wyłącznie na podstawie skierowania od lekarza POZ lub innego lekarza udzielającego świadczenia w ramach ważnej umowy z NFZ. Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania.

Jeżeli pacjent objęty opieką specjalisty – w tym wypadku urologa, wymaga wykonania dodatkowych badań diagnostycznych, jak oznaczenie PSA, skierowania na te badania wystawia świadczeniodawca udzielający świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego można podsumować w następujących punktach:

- Wytyczne wskazują na oznaczenie PSA z lub bez badania stercza palcem przez odbytnicę jako standardową metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza. Podkreślają jednak, że żadna z dostępnych metod nie jest doskonała.
- Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że dostępne dane z będących jeszcze w toku dobrej jakości badań klinicznych są niewystarczające, aby uznać za uzasadnione prowadzenie populacyjnego skriningu w kierunku raka stercza u bezobjawowych mężczyzn.
- Większość wytycznych kładzie silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentom rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka stercza. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjent powinien osobiście podejmować decyzję o udziale w badaniu.
- Proces podejmowania świadomej decyzji powinien składać się z następujących etapów: zrozumienia przez pacjenta podstawowych informacji na temat raka stercza oraz roli badania skriningowego, zrozumienia niepewności, ryzyka i potencjalnych korzyści związanych z poddaniem lub niepoddaniem się badaniom diagnostycznym, rozważenia własnych preferencji, ustalenia stopnia udziału w podejmowaniu decyzji (wspólnie z lekarzem) oraz podjęcia (lub odroczenia) decyzji na temat realizacji badania, na podstawie własnych preferencji i wartości.
- Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA. Zdecydowana większość zaleca jednak, by w przypadku bezobjawowych mężczyzn oznaczenie PSA wykonywać od 50 r.ż.; w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem choroby, wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania PSA przed 50 r.ż. (najczęściej od 40 r.ż).
- Wytyczne raczej zgodnie wskazują wiek 75 lat lub oczekiwany czas przeżycia wynoszący <10 lat jako moment, w którym powinno się zaprzestać udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza;
- Wytyczne nie są zgodne w kwestii górnej granicy prawidłowego stężenia PSA stosowanej w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza; część wytycznych zaleca stosowanie określonych wartości granicznych w zależności do wieku, najczęściej jednak za górną granicę przyjmuje się stężenie PSA 4 ng/ml; podkreśla się jednak, że nie zostało dotychczas określone stężenie PSA, poniżej którego bardzo mało prawdopodobna jest obecność raka stercza, a powyżej którego prawdopodobieństwo nowotworu jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić dalsze inwazyjne badania diagnostyczne.

Grupa docelowa pacjentów została wybrana zgodnie ze wskazaniami wytycznych postępowania klinicznego. Mając na uwadze sugestie, że badanie stercza palcem przez odbytnicę pozwala wykryć niektóre nowotwory nie wychwycone przez oznaczenie PSA, zalecane jest uwzględnienie obu tych badań.

Ze względu na skalę problemu (wysoką chorobowość), niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz ograniczony dostęp do badań przesiewowych, w opinii ekspertów prowadzenie programów profilaktyki raka gruczołu krokowego opartego na badaniu przesiewowym PSA z badaniem per rectum uznawane jest za wartościowe.

Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowaniem i wykonaniem, mogą zdaniem ekspertów przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.

Poza badaniami przesiewowymi w kierunku raka stercza określonej grupy mężczyzn, wskazana jest realizacja działań edukacyjnych z wykorzystaniem mediów (prasa, internet, ulotki, plakaty). Mając na uwadze niepewność korzyści związanych ze wczesnym wykryciem i leczeniem raka stercza, ważne jest, by przekazywane informacje zawierały rzetelne dane co do spodziewanych korzyści, jak też ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu przesiewowym.

Mając na uwadze, że stosowane w badaniach przesiewowych oznaczenie PSA z lub bez badania per rectum nie jest wystarczające do postawienia diagnozy, konieczne jest zapewnienie wszystkim pacjentom z nieprawidłowymi wynikami jednego lub obu badań biopsji stercza pod kontrolą TRUS, potrzebnej do potwierdzenia diagnozy; optymalnie byłoby, by biopsja wykonana była w ramach programu, w innym przypadku należy zastanowić się i wypracować sposób zapewnienia dostępu do dalszej diagnostyki w ramach świadczeń finansowanych przez NFZ wszystkim wymagającym tego pacjentom.

Dostępne obecnie metody diagnostyczne nie pozwalają na różnicowanie nowotworów stercza istotnych klinicznie i wolno rosnących, niezagrażających życiu pacjenta. Dostępne terapie w raku stercza zastosowane na odpowiednio wczesnym etapie choroby pozwalają na skuteczne wyleczenie, jakkolwiek wiążą się z działaniami niepożądanymi wpływającymi na życie codzienne pacjentów. W związku z powyższym konieczne wydaje się zapewnienie pacjentom z rozpoznaniem raka stercza (na podstawie przeprowadzonej biopsji) odpowiedniej konsultacji, mającej na celu omówienie dostępnych opcji postępowania oraz przedstawienie rzetelnych informacji dotyczących korzyści oraz ryzyka związanego z ich zastosowaniem, aby uwzględniając własne preferencje pacjent mógł w porozumieniu z lekarzem podjąć świadomą decyzję co do dalszego postępowania.

Oceniany Program odnosi się do określonego problemu zdrowotnego – wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn. Określono następujące cele programu: zwiększenie wykrywalności raka stercza ograniczonego do narządu, zwiększenie odsetka chorych leczonych radykalnie (operacje, radioterapia), zmniejszenie kosztów leczenia paliatywnego, leczenie chorych w ośrodkach urologicznych specjalizujących się w tego typu zabiegach (zmniejszenie częstości powikłań: nietrzymanie moczu, impotencja) obniżając koszty związane z przechodzeniem chorych na renty, a także wydatki na materiały i środki pielęgnacyjne, propagowanie wiedzy o kontrowersjach związanych z badaniami przesiewowymi raka prostaty. Jak wynika z danych epidemiologicznych problem zdrowotny jest obecny w badanej populacji.

Programem objęci mają zostać mężczyźni w wieku 50 – 70 lat. Jest to zgodne z wytycznymi, które wskazują, że w kierunku wykrywania raka gruczołu krokowego populacyjne programy przesiewowe powinny być skierowane właśnie do mężczyzn powyżej 50 r. ż. Zaleca się także, aby u mężczyzn powyżej 75 r.ż. zaprzestać wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka prostaty.

Jednym z celów jest propagowanie wiedzy o kontrowersjach związanych z badaniami przesiewowymi raka stercza. Realizacji tego celu polegać ma na poinformowaniu przed przystąpieniem do badania po przeczytaniu broszury informującej o kontrowersjach związanych z udziałem w badaniu przesiewowym. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, jednakże wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że dostępne dane z dobrej jakości badań klinicznych są niewystarczające, aby uznać za uzasadnione prowadzenie populacyjnego skriningu w kierunku raka stercza u bezobjawowych mężczyzn.

Schemat postępowania medycznego przedstawiony w programie zakłada przedstawienie pacjentom rzetelnych informacji na temat korzyści i ryzyka wynikających z przeprowadzenia badania. Większość wytycznych kładzie silny nacisk na dokładne poinformowanie pacjenta w tym zakresie, pozwalające na podjęcie przez pacjenta świadomej decyzji. W opiniowanym programie dopiero po zapoznaniu się z broszurą informacyjną na temat przesiewu w kierunku RGK pacjent będzie mógł podpisać świadomą zgodę uczestnictwa w programie.

W opisie postępowania określono graniczną wartość stężenia PSA, powyżej której wynik będzie stanowił wskazanie do dalszego postępowania diagnostycznego lub biopsji. Z treści projektu wynika, że biopsja będzie wykonywana u pacjentów u których stężenie PSA będzie dwucyfrowe. Biopsja zostanie wykonana po uzyskaniu pisemnej zgody od pacjenta. Wytyczne nie są zgodne w tej kwestii. Za górną granicę prawidłowego stężenia PSA najczęściej przyjmuje się 4 ng/ml. Według niektórych wytycznych (np. ACS) stanowi to rozsądne podejście w przypadku mężczyzn o przeciętnym ryzyku zachorowania na raka stercza. W przypadku podwyższonego stężenia PSA (pomiędzy 4 - 9 ng/ml) pacjentowi zostanie oznaczony stosunek wolnej frakcji PSA do całkowitego PSA.

Nie wiadomo czy pacjent zostanie poinformowany o czynnikach wpływających na poziom PSA przed wykonaniem badania, ani czy zostanie zachowany odpowiedni odstęp między badaniem per rectum, a oznaczeniem poziomu PSA.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, jednak populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem.

W ramach programu planowana jest akcja promocyjna, obejmująca ogłoszenia w prasie, Internecie, gabinetach lekarskich oraz tablicy informacyjnej. Wydaje się zatem, że zwiększy się tym samym udział pacjentów w programie. Odnotować należy jednak fakt, że koszty nie uwzględnia akcji promocyjnej.

W programie nie ma informacji na temat jego ewentualnej kontynuacji. Według opinii ekspertów klinicznych wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowania i wykonania, mogą przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały. Z treści programu wynika jednak jasno, że działania miały już miejsce przynajmniej w roku 2010, wydaje się zatem, że jest to kontynuacja poprzednich działań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości wydała opinię jak na wstępie

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-441-184/RR/2012, „Program profilaktyki raka prostaty na lata 2013 - 2015” realizowany przez: powiat Brzesko (ocena projektu programu), Warszawa, sierpień 2012 i aneksu „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, czerwiec 2012.