



**Protokół nr 21/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 29 lipca 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Agata Maciejczyk
3. Michał Myśliwiec
4. Zbigniew Szawarski
5. Piotr Szymański
6. Janusz Szyndler
7. Barbara Wójcik-Klikiewicz - udział w posiedzeniu podczas omawiania tematów objętych pkt 4-9 oraz 11 porządku obrad
8. Marek Wroński

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Aleksandra Michowicz
2. Jakub Pawlikowski

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 Halaven (erybulina) we wskazaniu leczenia miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)”, jako świadczenia gwarantowanego.
7. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku:
 - 1) Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań 50 mg, 1 ampułkostrzykawka, kod EAN 5909990717200,
 - 2) Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań 50 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 5909990717187,



we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

8. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku:

- 1) Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań 50 mg, 1 ampułkostrzykawka, kod EAN 5909990717200,
- 2) Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań 50 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 5909990717187,

we wskazaniu: leczenie golimumabem tłuszczowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

9. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku:

- 1) Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań 50 mg, 1 ampułkostrzykawka, kod EAN 5909990717200,
- 2) Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań 50 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 5909990717187,

we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

10. Przygotowanie opinii dotyczącej odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia MZ z dnia 30.08.2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz.U. z 2009 r., Nr 140, poz. 1144 z późn. zm.).

11. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Renilon 7.5 we wskazaniu niedożywienie u przewlekle dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

12. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.

13. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13 (leki stosowane w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego . . .”), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

14. Losowanie składów Zespołów.

15. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

Ad.2. Prowadzący posiedzenie przedstawił propozycję zmiany porządku obrad, w taki sposób, aby pkt 7 porządku obrad został omówiony po pkt 4. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

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

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-10/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 2 ml, kod EAN: 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-4/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.

Decyzją prowadzącego posiedzenie dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-2/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Decyzją prowadzącego posiedzenie dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-3/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Decyzją prowadzącego posiedzenie dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

W tym miejscu posiedzenia odbyła się telekonferencja z ekspertem w dziedzinie endokrynologii i diabetologii, dot. tematu objętego pkt 5 porządku obrad: „Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie”.

c.d. Ad.7. W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Simponi (golimumab) 1 ampułko-strzykawka kod EAN 5909990717200 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Simponi (golimumab) 1 wstrzykiwacz kod EAN 5909990717187 – w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

c.d. Ad.8. W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Simponi (golimumab) 1 ampułko-strzykawka kod EAN 5909990717200 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Simponi (golimumab) 1 wstrzykiwacz kod EAN 5909990717187 – w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

W tym miejscu posiedzenia prowadzący Michał Myśliwiec przeprowadził rozmowę telefoniczną z ekspertem w dziedzinie reumatologii.

c.d. Ad.9. W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Simponi (golimumab) 1 ampułko-strzykawka kod EAN 5909990717200 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Simponi (golimumab) 1 wstrzykiwacz kod EAN 5909990717187 – w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4350-2/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Decyzją prowadzącego posiedzenie dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-0430-21-2011 „Leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zrezygnowano z przeprowadzenia telekonferencji z ekspertem.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

c.d.Ad.5. Po przeprowadzeniu dyskusji nad tematem objętym 5 pkt porządku obrad tj. przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie, Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

W tym miejscu posiedzenia, decyzją prowadzącego, zmieniony został porządek obrad. W pierwszej kolejności omówione zostaną pkt 11 i 12 a następnie pkt 10 porządku obrad.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-BK-4351-6 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 we wskazaniu: Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN 8716900557514 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.12. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-0431-10/2013 „Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Decyzją prowadzącego posiedzenie dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-434-3/2013 „Przygotowanie opinii dotyczącej odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz. U. z 2009 r. Nr 140, poz. 1144 z późn. zm.)”.

Decyzją prowadzącego posiedzenie przedstawienie przez członka Rady projektu opinii, dyskusję, sformułowanie uchwały oraz głosowanie przełożono na później.

c.d.Ad.12. Po przeprowadzeniu dyskusji nad tematem objętym tym punktem porządku obrad tj. przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga, Rada 7 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

c.d.Ad.10. Projekt opinii dotyczącej odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia MZ z dnia 30.08.2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

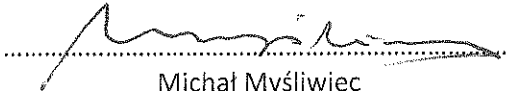
Ad.13. Opinię w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.14. Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 12 i 19 sierpnia 2013 r.

Ad.15. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:15.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 138/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Halaven (erybulina) we wskazaniu [REDACTED]

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Halaven (erybulina) we wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]. Lek ma być finansowany w ramach programu lekowego [REDACTED].

Przeznaczony dla pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Lek ma być dostępny dla pacjenta bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Wskazane przez wnioskodawcę badania to jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie, porównujące bezpośrednią efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza, po zastosowaniu najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Grupę kontrolną rejestracyjnego badania [REDACTED] stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii, wykorzystujące różne leki, co utrudnia ocenę efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia, stosowanych w polskiej praktyce klinicznej. Wyniki pochodzące z badań bez randomizacji mają ograniczoną wiarygodność, a także populacja w nich uczestnicząca nie jest w pełni zgodna z przedstawionym programem lekowym. W ocenie niezależnej nie wykazano znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji. Badanie wykazało wyższe odsetki niepożądanych działań w ramieniu erybuliny. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiej Unii Onkologii nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia. NICE nie rekomenduje stosowania erybuliny zgodnie ze wskazaniami w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii dla zaawansowanej postaci choroby. Wskazuje na konieczność przeprowadzenia dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów. Lek nawet po zastosowaniu RSS nie jest efektywny kosztowo.

Przedmiot wniosku



Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka 2 ml, kod EAN: 5909991004569, w ramach programu lekowego [redacted] wpłynął do AOTM dnia 15 maja 2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-18228-7/JOS/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoeconomicznych oraz projekt programu lekowego [redacted]

Problem zdrowotny

Rak sutka, nazywany inaczej rakiem piersi, jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia. Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i nie jest uznawana za istotny problem zdrowia publicznego. Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Halaven (erybuliny mezylan) to niebędący pochodną taksanową inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. Erybulina jest strukturalnie uproszczonym syntetycznym analogiem halichondryny B, naturalnej substancji wyizolowanej z gąbek morskich *Halichondria okadaei*.

Erybulina (ERB) hamuje fazę wzrostu mikrotubul bez wpływu na fazę skracania oraz rozdziela tubulinę w nieproduktywne agregaty. Erybulina działa poprzez mechanizm antymitotyczny bazujący na tubulinie, prowadzący do blokady cyklu komórkowego w fazie G2/M, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się blokady mitozy.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród komparatorów należy rozważyć stosowanie refundowanych w Polsce leków przeciwnowotworowych, w tym winorelbiny, gemcytabiny oraz ponowne zastosowanie taksanów (paklitaksel, docetaksel) i antracyklin (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna). Decetaksel, paklitaksel, doksorubicyna (konwencjonalna oraz liposomalna), gemcytabina i winorelbina wymieniane są w rekomendacjach oraz przez ekspertów klinicznych jako zalecane do stosowania w miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym raku piersi w monoterapii lub w schematach dwu i trójlekových. Stanowią one interwencje refundowane w Polsce w tym wskazaniu. Wymieniana również [redacted] nie może stanowić komparatora dla erybuliny, ponieważ zgodnie z wnioskowanym programem lekowym Halaven ma być stosowany po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem antracyklin, taksanów [redacted]. Za najlepszy komparator dla erybuliny można uznać winorelbinę.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie RCT [redacted] średniej jakości (3 pkt. w skali Jadad), porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza (TPC) po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, w tym antracyklin i taksanów oraz [redacted] prospektywne badania otwarte, typu pretest/posttest, bez grupy kontrolnej, fazy II: [redacted]

Grupę kontrolną rejestracyjnego badania [redacted] stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii wykorzystujących różne leki co utrudnia wnioskowanie na temat efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (brak jest jednoznacznie wskazanych przez wytyczne postępowania klinicznego schematów postępowania na tym etapie leczenia). Wyniki pochodzące z

badania bez randomizacji mają ograniczoną wiarygodność, a także populacja w nich uczestnicząca nie jest w pełni zgodna z programem lekowym.

W badaniu [redacted] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano:

- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mies.) w analizie wstępnej: OS95%CI= 13,1 [11,8; 14,3] dla ERB i 10,6 [9,3; 12,5] dla TPC, HR95%CI =0,81 [0,66; 0,99], p=0,041;
- statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia (mediana, mies.) w analizie drugiej: OS95%CI= 13,2 [12,1; 14,4] dla ERB i 10,5 [9,2; 12,0] dla TPC, HR =0,81 [0,67; 0,96], p=0,014;

- znamienne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (mies.) w populacji ITT w ocenie lokalnej w grupie ERB: PFS95%CI= 3,7 [3,6; 3,7] dla ERB i 2,2 [2,0; 2,6] dla TPC, HR=0,76 [0,64; 0,90], p=0,002, natomiast w ocenie niezależnej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;

- porównywalną częstość uzyskania statusu choroby stabilnej w obu grupach pacjentów;
- statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej: RR=0,83 [0,70; 0,99]; wynik nie osiągnął istotności statystycznej w ocenie lekarza prowadzącego: RR=0,83 [0,69; 1,01] (oba wyniki są na granicy istotności statystycznej);

- krótszy czas trwania odpowiedzi mediana (mies.) DoR=4,2 [3,8; 5,0] dla ERB i DoR=6,7 [6,7; 7,0] dla TPC.

Na podstawie badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej ([redacted]) zaobserwowano zbliżone mediany przeżycia całkowitego (9,0 mies. – 11,1 mies.) w ocenie niezależnej w poszczególnych badaniach u pacjentów leczonych erybuliną. Z kolei czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w ocenie niezależnej w badaniu [redacted] (mediana PFS= 3,7 mies.) w porównaniu do pozostałych badań (mediana PFS= 2,6 mies.). W żadnym z badań nie stwierdzono przypadków uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej bądź odsetek przypadków takiej odpowiedzi był znikomy w ocenie badaczy. Zgodnie z wynikami [redacted] częstość uzyskiwania częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiła [redacted], natomiast częstość występowania choroby stabilnej wynosiła [redacted], a częstość uzyskiwania choroby stabilnej utrzymującej się przez pół roku wynosiła [redacted]. [redacted] z badań nierandomizowanych wskazywała na [redacted] częstość występowania progresji choroby podczas terapii ERB. U niewielkiego odsetka pacjentów [redacted] niemożliwa była ocena odpowiedzi na leczenie podczas terapii ERB. Częstość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła [redacted] a uzyskania odpowiedzi klinicznie istotnej – [redacted]. Zanotowano, że [redacted] pacjentów uzyskało kontrolę choroby ([redacted]), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 3,9 do 5,6 mies. w analizowanych badaniach.

Nie stwierdzono ani pogorszenia ani poprawy objawów choroby u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, z kolei u chorych z progresją przed końcem 2 cyklu leczenia zanotowano pogorszenie objawów choroby.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej erybuliny w leczeniu raka piersi zaawansowanego i z przerzutami.

Bezpieczeństwo stosowania

Oceny bezpieczeństwa erybuliny (ERB) w porównaniu do terapii lekami przydzielonymi przez lekarza (TPC) dokonano w oparciu o niezaślepienie RCT [redacted] w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ERB lub TPC (populacja mITT) oraz na podstawie [redacted] wielośrodkowych prospektywnych badań klinicznych fazy II bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia: [redacted]

Według badania [redacted] odsetek zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do zgonów był [redacted] w grupie eksperymentalnej ERB i referencyjnej TPC. Podobnie odsetek zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzący do zakończenia leczenia oraz poważnych AE był [redacted] w obu grupach ERB vs TPC (13% vs 15%). Z kolei odnotowano [redacted] odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem w grupie erybuliny w porównaniu z grupą referencyjną: 12% vs 7%, [redacted]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była bardzo wysoka w obu grupach (99% ERB i 93% TPC) i [redacted] w grupie poddanej leczeniu ERB: [redacted].

W badaniu [redacted] u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano [redacted]

Według autorów tego badania zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: [redacted].

Na podstawie badań nierandomizowanych poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 16% chorych ([redacted]), częstość występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych [redacted]

[redacted]. Zgony obserwowano w przypadku ok. 1% badanych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to: [redacted]

Według ChPL bardzo często ($\geq 1/10$) występują następujące działania niepożądane: neutropenia (54,5%), leukopenia (22,1%) niedokrwistość (20,3%), zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa (32,0%), ból głowy, nudności (35,1%), zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból stawów i mięśni, zmęczenie/astenia (52,8%), gorączka. FDA (2010, 2011) precyzuje sposób postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii, neuropatii obwodowej, wydłużenia odstępu QT i nieprawidłowości dotyczących elektrolitów, podania leku w czasie ciąży, oraz wymienia działania niepożądane obserwowane podczas leczenia preparatem Halaven: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, wypadanie włosów, zmęczenie, nudności, astenia, neuropatia obwodowa i zaparcia. Według EPAR 2011 najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem Halavenu to: neutropenia, leukopenia, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból mięśni i stawów, zmęczenie i gorączka. EudraVigilance 2013 wymienia najczęstsze AE, do których należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Eisai 29.02.2012 wydał komunikat zwracający uwagę lekarzy na wysokie ryzyko błędów w dawkowaniu preparatu Halaven (erybulina).


Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania erybuliny w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego i z przerzutami po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby (III linia leczenia).

W wytycznych polskich nie odniesiono się do erybuliny i nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia. Pięć rekomendacji jest pozytywnych: europejska ESMO 2012 (pozytywna z ograniczeniem stosowania ERB u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych; brak standardów powyżej I linii leczenia), niemieckie G-BA 2012 i AGO 2012, amerykańska NCCN 2012 i kanadyjska HC 2012. Pozostałych pięć rekomendacji klinicznych jest negatywnych. Francuskie Prescrire 2011 sygnowało erybulinę jako „nic nowego” wskazując, że mimo przedłużenia całkowitego czasu przeżycia brak jest istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przeważa nad korzyściami. Niemiecki IQWiG 2012 wydał rekomendację negatywną z powodu braku wartości dodanej i zbyt małej ilości danych o działaniach niepożądanych. Pomimo negatywnej wstępnej oceny dokonanej przez IQWiG, według opinii German Federal Joint Committee (G-BA) stosowanie erybuliny niesie za sobą dodatkowe korzyści w porównaniu do komparatorów. Brytyjski NICE 2012 i ELMMB 2012 wydały rekomendacje negatywne m. in. z powodu mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa erybuliny w porównaniu z innym leczeniem wybranym przez lekarza. Amerykański AHRQ 2012 wydał rekomendację negatywną lecz dopuszcza, podobnie jak brytyjski NICE, możliwość kontynuowania terapii u pacjentów, którzy już przyjmują erybulinę.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 5 instytucji. Tylko jedna z nich jest pozytywna: francuskiego HAS 2012, który zwraca uwagę na konieczność szczególnej obserwacji pacjentów w trakcie leczenia. Pozostałe cztery rekomendacje są negatywne: brytyjski NICE 2012 i ELMMB 2012 zwracają uwagę na niedoszacowanie wartości ICER i wątpliwości co do jakości życia. Z kolei szkocki SMC 2012 wskazał na brak wiarygodnej analizy ekonomicznej a australijski PBAC 2013 podkreślił nieakceptowalnie niską i niepewną opłacalność.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-10/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, fiolka o pojemności 2 ml, kod EAN: 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”, lipiec 2013.

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

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Eisai Europe Limited

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eisai Europe Limited, działającej przez pełnomocnika Valeant Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisai Europe Limited.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 139/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200
w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców
z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów
kręgosłupa”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-171/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;



– Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN: 5909990717200.

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów. Charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych, przyczepów ścięgnistych oraz wystąpienie objawów pozastawowych. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

Częstość występowania ZZSK szacuje się na 0,1-1,4% populacji, a w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko występuje po 40. rż., może jednak wystąpić u dzieci i osób starszych.

Przebieg choroby jest przewlekły i postępujący, mogą jednak występować okresy zaostrzeń i remisji. Ze względu na utratę prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz często występujące równoczesne zmiany w stawach obwodowych następuje zmiana postawy a także występują przykurcze w obrębie kończyn. W ciągu pierwszych 10 lat choroby często następuje upośledzenie sprawności, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa, jest to szczególnie ważny okres dla dalszego rokowania. Ze względu na częste powikłania takie jak skorobawica, złamania kręgosłupa i zmiany narządowe, czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w populacji ogólnej.

Celem leczenia ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia są podstawą leczenia nefarmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym stosuje się: NLPZ, leki przeciwbólowe, SSZ lub MTX u chorych zajęciem stawów obwodowych oraz glikokortykoidy stosowane miejscowo. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na powyższe leczenie i utrzymującej się wysokiej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Golimumab (GOL) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego, u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS, powinno być stosowane leczenie inhibitorami TNF. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną jednego z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Aktualnie, w Polsce, dostępne i refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” są adalimumab (ADA), etanercept (ETA) i infliksimab. Leki te są wymieniane przez ekspertów jako te, które mogą być zastępowane przez GOL.

Wnioskodawca, jako komparatory dla golimumabu, wybrał

Należy się jednak zgodzić, iż są komparatorami wybranymi właściwie: zalecane w tym samym wskazaniu przez wytyczne kliniczne, refundowane w ocenianym wskazaniu i w największym stopniu będą zastępowane przez golimumab.

Skuteczność kliniczna

Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów TNF- α , tj.: golimumabu, w terapii ZZSK, wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące GOL z PLC (GO-RAISE),

W przypadku weryfikowanej w niniejszym raporcie AKL zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Badania włączone do są podobne w zakresie konstrukcji i metodyki: są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, wszystkie z wyjątkiem jednego () przyjęły hipotezę typu superiority, wszystkie oceniały skuteczność leczenia w przybliżonym okresie obserwacji 12-16 tygodni. Różnice pojawiają się jednak w zakresie włączonej populacji: różne kryteria włączenia i wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście stosowanej wcześniej terapii standardowej), różna liczebność włączanych pacjentów, różna charakterystyka wyjściowa pacjentów (zwł. czas trwania choroby). Żadne z włączonych badań, pod względem włączanych pacjentów, nie odpowiadało w pełni populacji określonej we wniosku refundacyjnym, doprecyzowanym przez zapisy programu lekowego, zwłaszcza w kontekście niepowodzenia wcześniejszego leczenia NLPZ. Jakość badań została oceniona na średnią i wysoką (3-5 pkt w skali Jadad), z wyjątkiem badania (2 pkt w skali Jadad).

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg błędów w ekstrakcji i syntezie danych przeprowadzonych przez wnioskodawcę, które w miarę możliwości poprawiono, co jednak nie zmieniło wnioskowania z AKL.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących GOL, zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do placebo, w zakresie: odsetka odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowej odpowiedzi ASAS czy BASDAI50 w 12 i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Analiza wyników dla zmiennych ciągłych wykazała, iż zastosowanie golimumabu wiąże się z istotnie lepszym wynikiem zdrowotnym w porównaniu do placebo, w zakresie: ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu pleców wg pacjenta, BASFI, zapalenia, tj. porannej sztywności pleców, BASDAI i nocnego bólu pleców. Nieistotna statystycznie zmiana dotyczyła tylko oceny BASMI. W zakresie zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem SF-36, zarówno w komponencie fizycznej, jak i psychicznej, GOL okazał się istotnie statystycznie lepszy niż placebo. Według wnioskodawcy, w przypadku komponenty fizycznej stwierdzona różnica była istotna także z klinicznego punktu widzenia.

Zastosowanie w terapii chorych z ZZSK leczenia zamiast placebo, także związane jest z lepszymi wynikami w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. W przypadku większości punktów końcowych, dla których możliwe było oszacowanie parametru względnego lub podano wartość p w publikacji, zachodziła istotność statystyczna (z wyjątkiem: BASMI w badaniu oraz SF-36 MCS w badaniu); w pozostałych przypadkach obserwowano trend na korzyść terapii biologicznej.

W publikacji Braun 2012 przedstawiono wyniki badania GO-RAISE dla 104-tygodniowego okresu obserwacji, które od 24 tygodnia miało charakter otwarty. Analizując dane dla grupy stale przyjmującej dawkę 50mg golimumabu, a więc która nie spełniła kryteriów przejścia do wyższej dawki z powodu nieosiągnięcia odpowiedzi min. 20% poprawy wyniku w domenie całkowity ból pleców i w domenie sztywność poranna, można stwierdzić, iż uzyskany przez nich wynik utrzymywał się u większości przez okres 52 (86,7%) i 104 tygodni (85,6%). Odpowiedź ASAS40 stwierdzono u 74,5% z nich w 52 i 82,2% w 104 tygodniu, zaś BASDAI50 u, odpowiednio: 70,7 i 79,1%.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych (Oldfield 2009, Boyce 2010, Singh 2011, Machado 2013, Ubago 2011) są spójne pomiędzy sobą i z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy. Stwierdza się obecność wysokiej jakości dowodów na skuteczność inhibitorów TNF-alfa, w tym golimumabu, w terapii ZZSK, nie wskazując jednocześnie przewagi któregoś z nich. Profil bezpieczeństwa GOL ocenia się korzystnie, podobnie jak innych leków biologicznych z tej grupy, choć zwraca się uwagę na ryzyko występowania infekcji w trakcie terapii, w tym gruźlicy.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanym w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

Na podstawie wyników bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-RAISE można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, przy czym żadna nie miała poważnego charakteru. Dla żadnego punktu końcowego z oceny bezpieczeństwa nie została osiągnięta istotność statystyczna. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie GO-RAISE nie było zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa.

Także w długookresowej obserwacji (104 tygodnie), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie terapii golimumabem były infekcje.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie [Redacted] golimumabu, [Redacted] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono kilka nieprawidłowości w założeniach do analizy wnioskodawcy, jednak nie miało to wpływu na jakościowe wnioski z analizy. Należy jednak mieć na uwadze, iż nietestowany w analizie wrażliwości wnioskodawcy schemat dawkowania golimumabu zgodny z badaniem rejestracyjnym GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu.

Z odnalezionych abstraktów konferencyjnych dotyczących opłacalności stosowania inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii ZZSK, wynika, iż GOL, ADA i ETA, charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową.

Podsumowując, golimumab, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niemniej jednak, z punktu widzenia pacjenta, jest terapią najwygodniejszą, gdyż stosowaną raz w miesiącu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu finansowania golimumabu [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego, w osobnej grupie limitowej, z 0% odpłatnością dla pacjenta.

W analizie wykorzystano koszty oszacowane w ramach [REDAKTOWANE] koszty kwalifikacji, leków, podania oraz monitorowania. Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF-alfa, nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wydaje się, że wartości te mogą być zaniżone o co najmniej kilkunastu pacjentów.

[REDAKTOWANE]

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, uwzględnienie w modelu dawkowania zgodnego z badaniem GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy wpływu na budżet i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przy wątpliwościach co do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, może się okazać, że [REDAKTOWANE] te będą jeszcze większe.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do golimumabu.

Odnaleziono 7 rekomendacji dla ocenianej technologii. Spośród odnalezionych rekomendacji tylko jedna, PTAC, nie zaleca refundacji golimumabu jako II linii leczenia pacjentów z ZZSK, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in

Health oraz The Scottish Medicines Consortium zwracają uwagę, że finansowaniem powinna być objęta jedynie dawka 50 mg raz w miesiącu. Ponadto najczęściej zalecane jest refundacja golimumabu na takim samym poziomie jak inne leki z grupy inhibitorów TNF α .

Dodatkowe uwagi Rady

Eksperti kliniczni zgłosili kilka uwag do zapisów projektu programu lekowego, głównie odnoszących się do kryteriów włączenia i wykluczenia (za długi okres testowania skuteczności NLPZ), a także do braku możliwości zmiany terapii w przypadku nieskuteczności jednego inhibitora TNF-alfa na inny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Simponi jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano).

Według wszystkich zgromadzonych opinii eksperckich finansowanie golimumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie jest uzasadnione.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-4/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, lipiec 2013.

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

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187
w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców
z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów
kręgosłupa”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-171/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;



– Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN: 5909990717187.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 139/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 139/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 139/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 139/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 139/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 139/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 139/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 139/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 139/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 139/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 139/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 139/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-4/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, lipiec 2013.

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

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 141/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200
w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-169/BRB/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;
- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187;

w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.



Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji. [REDACTED]

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN: 5909990717200.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż, zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla golimumabu są adalimumab, etanercept i infliksimab czyli inhibitory TNF- α zalecane do stosowania w jednakowym wskazaniu oraz w jednakowej populacji jak te wnioskowane dla golimumabu. Adalimumab, etanercept i infliksimab finansowane są obecnie z budżetu NFZ w ramach Programu Lekowego „Leczenie Łuszczycowego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ŁZS)”. Ponadto w/w inhibitory TNF- α są również najczęściej wymienianymi przez ekspertów klinicznych komparatorami właściwymi dla golimumabu.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w dawce 50 mg/msc w porównaniu [REDACTED]. Do analizy wnioskodawcy włączono 5 badań RCT, w tym jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu (GO-REVEAL) i po 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [REDACTED] (odpowiednio badania [REDACTED]). Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona. We wszystkich badaniach komparatorem względem inhibitorów TNF- α było placebo, ponieważ kryteria włączenia pozwalały na równoległe stosowanie metotreksatu podczas randomizacji zastosowano stratyfikację względem metotreksatu. W analizie wnioskodawcy badanie GO-REVEAL uzyskało ocenę 4 w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zaślepienie zostało poprawnie opisane a badaniu została przyznana ocena 5. Badanie [REDACTED] w ocenie wnioskodawcy uzyskało 3 pkt w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zabrakło jedynie opisu sposobu randomizacji a badaniu przyznano ocenę 4. Badania [REDACTED] oraz [REDACTED] zarówno w opinii wnioskodawcy jak i opinii Agencji uzyskały 4 pkt w skali Jadad.

Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników badań. [REDACTED]

Analizowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla czasu obserwacji 12-14 tygodni, oraz 24 tygodnie. Wyniki porównania pośredniego po 24 tygodniach mają obniżoną wiarygodność z uwagi na zabieg cross-over przeprowadzony w badaniu GO-REVEAL w 16 tygodniu, brak wyników dla badania [REDACTED] (badanie zakładało 12 tyg. okres obserwacji), oraz brak wyników dla badania [REDACTED] (od 12 tygodnia rozpoczęto fazę open-label). Wprowadzone przez analityków Agencji korekty w ekstrakcji danych i syntezie wyników nie zmieniły wnioskowania.

Wyniki analizy danych z badania GO-REVEAL dla 14 tygodnia obserwacji wskazują na istotną poprawę wartości wszystkich wskaźników związanych z oceną stawów oraz oceną odpowiedzi skórnej w grupie pacjentów z ŁZS stosujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 5,37 (3,60; 10,57), 17,41 (4,32; 70,62) i 11,61 (1,56; 86,58)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 3,45 (2,39; 4,99)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 6,20 (3,01; 12,76) i 15,94 (3,98; 63,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,75 (1,94; 3,90)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyrażonej za pomocą DAS-28CRP i SF-36 PCS jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD odpowiednio -1,20 (-1,44; -0,96), 5,90 (3,88; 7,92)]. Wszystkie wyżej opisane wyniki były istotne statystycznie.

Wyniki analizy dla 24 tygodnia są zbliżone do wyników uzyskanych w 14 tygodniu, co świadczy o podtrzymaniu uzyskanych efektów. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 4,20 (2,51; 7,03), 6,06 (2,69; 13,68) i 19,35 (2,66; 140,65)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 2,39 (1,76; 3,25)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 9,18 (4,23; 19,93) i 40,79 (5,78; 287,91)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,69 (1,90; 3,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy mierzonej za pomocą HAQ jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD: 0,34 (0,21; 0,47)].

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są dosyć spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- α . Jedynie w publikacji Yang 2012 stwierdzono różnice w efektywności, mierzonej za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych, pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te zostały wysnute na podstawie wykonanego porównania pośredniego, którego wyniki obarczone są większą niepewnością.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanym w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-REVEAL można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje, przy czym infekcje o charakterze poważnym występują rzadko.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze

stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym.

Ze względu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest w tym wypadku tożsama z perspektywą wspólną, w rocznym horyzoncie czasowym i z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

Całkowite roczne koszty leczenia golimumabem oszacowane w analizie wnioskodawcy wyniosły [REDAKTOWANE] i były niższe od kosztów [REDAKTOWANE] o odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Oszacowana cena zbytu netto przy której koszty stosowania produktu leczniczego Simponi zrównają się z kosztami stosowania komparatorów wyniosła [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości, zarówno jedno- jak i wielokierunkowa, wykazała że terapia ŁZS z wykorzystaniem golimumabu w każdym z przyjętych wariantów była [REDAKTOWANE].

Z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Jednakże uzyskane wyniki nie zmieniły wniosku. Jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania adalimumabu i etanerceptu, był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie.

Z wyników odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, że oceniane inhibitory TNF- α charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową. Dodatkową korzyścią dla pacjenta związaną ze stosowaniem golimumabu jest przyjmowanie leku raz w miesiącu a nie co dwa tygodnie, jak w przypadku adalimumabu, lub w odstępach tygodniowych, jak w przypadku etanerceptu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z wprowadzeniem do refundacji w ramach programu lekowego golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym.

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Obliczenia prowadzono w [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym i przy założeniu finansowania w ramach programu lekowego, [REDAKTOWANE]. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leków, oraz koszty podania i monitorowania.

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wartości te wydają się być nieznacznie zaniżone biorąc pod uwagę dane przez NFZ dotyczące liczby pacjentów w programie lekowym w roku 2012 i w I kwartale roku 2013.

W każdym z analizowanych wariantów analizy objęcie refundacją golimumabu [REDAKTOWANE] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Szacowana

kwota [redacted] w wariantach podstawowym i maksymalnym wyniesie [redacted]
[redacted] zaś w scenariuszach minimalnym i maksymalnym odpowiednio [redacted]

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania, jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania adalimumabu i etanerceptu, był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla stosowania golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów. Organizacje SMC, HAS, NICE, PBAC i CADTH rekomendują finansowanie golimumabu w leczeniu aktywnej i postępującej postaci ŁZS, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh.

Dodatkowe uwagi Rady

Uwagi do programu lekowego: W opiniach eksperckich zwrócono uwagę na zbyt długi okres oczekiwania na odpowiedź na terapię LMPCh lub NLPZ, co opóźnia rozpoczęcie terapii inhibitorami TNF- α . Wątpliwości budziły również kryteria kwalifikacji do programu oraz zamiany inhibitora TNF- α na inny, zdaniem ekspertów obrane kryteria są niezgodne z wytycznymi europejskimi.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-2/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, lipiec 2013.

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

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.
w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187
w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-169/BRB/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;
- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187;

w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.



Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji. [REDACTED]

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 141/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 141/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 141/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 141/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 141/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 141/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 141/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 141/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 141/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 141/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 141/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 141/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-2/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, lipiec 2013.

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

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 143/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200
w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem
reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością. Również brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia, a porównania pośrednie mogą być obarczone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Rada opowiada się za zastosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksimab) znajdujących się w I linii leczenia RZS w w/w programie lekowym.

Przedmiot wniosku

W dniu 29 kwietnia 2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r.: MZ-PLA-460-15149-170/BRB/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:



- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;
- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187;

na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Wnioskowana technologia miałyby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Choroba występuje w różnym wieku, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania RZS w populacji ogólnej szacuje się na 0,3-1,5% (w Europie w populacji dorosłych 0,8%). Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat. Zgodnie z opinią eksperta nowe zachorowania na świecie to około 0,5%-1,0%. Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem RZS szacowana jest na 130-180 tys. (opinia eksperta na podstawie raportu NFZ). Rocznie pojawia się około 40/100 tys. osób nowych przypadków

U większości pacjentów początek choroby charakteryzuje się zapaleniem stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych rąk oraz śródstopno-paliczkowych stóp. Rozpoznanie RZS ustala się obecnie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z chorobami Reumatycznymi (EULAR) z 2010 r. które zostały opracowane w celu identyfikacji chorych na RZS we wczesnej fazie choroby, jak również wyłonienia chorych z przewlekłą, erozyjną chorobą i złą prognozą.

RZS może prowadzić do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autooprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (rheumatoid factor – RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.

Etiologia RZS nie jest znana. Przyjmuje się, iż w rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe, genetyczne (obecność antygenów MHC klasy II, zwłaszcza DRB1), zaburzenia immunologiczne oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet. Rozpoczęcie i podtrzymanie choroby jest prawdopodobnie związane z odpowiedzią limfocytów T CD45, które uwalniają cytokiny prozapalne takie jak IL-2, IFN-gama oraz z odpowiedzią aktywowanych makrofagów, uwalniających cytokiny: IL-1, TNF α oraz czynniki wzrostu. TNF α i IL-1 β odgrywają kluczową rolę w patogenezie RZS. TNF α zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych śródbłonna, co powoduje zwiększone przenikanie limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej; stymuluje wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za destrukcję tkanki chrzęstnej i kostnej; pobudza wydzielanie IL-1 β i IL-6 czego następstwem jest reakcja ostrej fazy (niedokrwistość, nadpłytkowość, utrata masy ciała); uwrażliwia nocycyptywne włókna bólowe na prostaglandyny, przez co zwiększa ból.

Celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji choroby lub, gdy nie jest to możliwe, osiągnięcie co niskiej aktywności choroby. Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian erozyjnych w stawach. W terapii stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby LMPCh (m.in. metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna) oraz leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF α (m.in. certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab). Stosowane są także niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku pojawienia się objawów RZS, m.in. podczas zmiany jednego LMPCh na drugi oraz okazjonalnie jeśli pojedyncze symptomy choroby nie ustępują.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Golimumab (GOL) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, iż właściwymi komparatorami dla ocenianej technologii są inne substancje z grupy inhibitorów TNF-alfa tj.: adalimumab, infliksimab, etanercept. Natomiast w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii biologicznej skuteczność GOL można zestawić z działaniem rytuksymabu. Możliwość zastosowania danej terapii biologicznej należy rozważyć w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków wskazują, iż wszystkie ww. komparatory są obecnie refundowane.

Wnioskodawca w przedłożonych raportach, jako komparatory dla GOL

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono 4 RCT odnośnie GOL (GO-FORTH, GO-FORWARD, GO-AFTER, Kay 2008), 3 RCT dot. ADA (ARMADA, DEO19, Chen 2009, Kim 2007),

W przypadku weryfikowanej w niniejszym raporcie AKL zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg ograniczeń odnośnie wnioskowania na podstawie przedłożonych raportów oraz prac źródłowych.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno GOL, wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC,

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanym w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są dosyć spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- α .

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanym w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

Na podstawie wyników bezpieczeństwa pochodzących z badań: GO-FORWARD, GO-FORTH, GO-AFTER ORAZ Kay 2008 można stwierdzić, iż GOL jest stosunkowo bezpieczną terapią. Częstość wszystkich działań niepożądanych oraz poważanych działań w grupie otrzymujących GOL 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH, Kay2008) była porównywalna z obserwowaną w grupie PLC. Podobnie w przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych między ocenianą interwencją a PLC.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [redacted] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. .

Ze względu na stwierdzenie w AKL braku istotnych klinicznie różnic w sile interwencji pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF-alfa, zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA), którą przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, tożsamą z perspektywą wspólną, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2-letnim horyzoncie czasowym,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii biologicznej RZS. Jednakże należy mieć na uwadze, iż w przypadku GOL wymagane jest dalszoplanowych dostarczenie dowodów naukowych dot. jego skuteczności.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie GOL u pacjentów z agresywnym RZS, po niepowodzeniu leczenia LMPCh. Finansowanie golimumabu u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem jest niezalecane.

Dodatkowe uwagi Rady

Trzech spośród 5 powołanych ekspertów klinicznych wniosło uwagi do zapisów programu lekowego. Dotyczyły one głównie tematyki wdrożenia terapii oraz dawkowania leku.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-3/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, lipiec 2013.

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

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.
w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187
w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem
reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością. Również brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia a porównania pośrednie mogą być obarczone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Rada opowiada się za zastosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksimab) znajdujących się w I linii leczenia RZS w w/w programie lekowym.

Przedmiot wniosku

W dniu 29 kwietnia 2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r.: MZ-PLA-460-15149-170/BRB/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:



- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;
 - Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187;
- na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Wnioskowana technologia miałyby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717187.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 143/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 143/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 143/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 143/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 143/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 143/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 143/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 143/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 143/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 143/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 143/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 143/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-3/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, lipiec 2013.

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

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 145/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR) jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR) jako świadczenia gwarantowanego na okres 2 lat, pod warunkiem, że koszty realizacji tego świadczenia nie przekroczą łącznych kosztów teleradioterapii.

Uzasadnienie

Brachyterapia LDR stanowi kolejną opcję terapeutyczną w leczeniu wczesnego raka prostaty. Słabej/umiarkowanej jakości dane naukowe sugerują porównywalną skuteczność brachyterapii o niskiej mocy dawki (LDR) i alternatywnych metod leczenia interwencyjnego raka stercza, w odniesieniu do zarówno przeżywalności jak i dodatkowych punktów końcowych, przy porównywalnej lub mniejszej liczbie działań niepożądanych. Analizy ekonomiczne wskazują, że LDR może być finalnie terapią nieznacznie tańszą od najważniejszych metod leczenia interwencyjnego. Ze względu na ograniczoną jakość aktualnie dostępnych dowodów naukowych istnieje konieczność ponownej weryfikacji dostępnych danych.

Przedmiot wniosku

Niniejszy raport opracowano w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR)” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach. Identyfikacja ocenianego świadczenia miałaby następować poprzez nowy kod ICD-9 PL: 92.418 Brachyterapia śródtkankowa standardowa (LDR – ^{125}I , ^{103}Pd) oraz rozpoznanie wg ICD-10: C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Zgodnie z przyjętą procedurą właściwą dla zlecenia z art. 31c ustawy o świadczeniach przygotowano raport skrócony, zawierający uproszczone analizy efektywności klinicznej i wpływu na budżet, bez modelowania efektywności kosztów terapii.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak stercza; RGK) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. U niektórych chorych występują dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza – takie jak częstomocz, nykturia, nagła parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty. Wyboru sposobu postępowania dokonuje się między innymi w oparciu o klasyfikację chorych do określonych grup ryzyka progresji po leczeniu, w której bierze się pod uwagę stężenie PSA, stopień złośliwości raka (suma Gleasona; Gl.s.) i stopień zaawansowania klinicznego (TNM). W badaniu EURO-CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RGK



rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 60,5%, a średnia w krajach europejskich miała wartość 76,4%.

Oceniane świadczenie

Brachyterapia o niskiej mocy dawki (LDR-BT; low dose rate brachytherapy; permanent interstitial brachytherapy; permanent seed implantation) polega na implantacji źródeł promieniowania radioaktywnego bezpośrednio do gruczołu krokowego. Brachyterapia jest metodą radioterapii nowotworów, w której wykorzystuje się energię fotonów lub cząstek pochodzącą z rozpadu izotopów promieniotwórczych umieszczanych w guzie lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Może być stosowana jako leczenie radykalne (w monoterapii), jako element leczenia radykalnego (w skojarzeniu z chirurgią i/lub teleradioterapią), jako samodzielne leczenie paliatywne – lub w skojarzeniu oraz jako brachyterapia ratunkowa. Oceniana technologia jest metodą brachyterapii, ze względu na sposób stosowania - śródkankową (śródmięszową), ze względu na czas pozostawiania źródła w leczonym obszarze - stałą (permanentną – źródła nie są usuwane po umieszczeniu w gruczole) oraz, ze względu na moc dawki stosowanego źródła – brachyterapią o niskiej mocy dawki.

Stosowane w brachyterapii izotopy promieniotwórcze charakteryzują się unikalnymi wartościami emitowanej energii i czasu połowicznego rozpadu, które determinują ich aplikację w jednej z dwóch rodzajów brachyterapii stosowanej w RGK – stałej (oceniąca technologią) lub czasowej (jedna z technologii alternatywnych). Wyższa energia izotopu wiąże się z głębszą penetracją dawki w docelowej tkance, w związku z czym można zastosować pojedyncze źródło o wysokiej mocy dawki, natomiast przy zastosowaniu źródeł o niskiej mocy dawki (stosowanych w LDR-BT) zasięg penetracji jest ograniczony, co ma umożliwić precyzyjne podanie zaplanowanej dawki wewnątrz gruczołu krokowego z jednoczesną efektywną ochroną otaczających tkanek. Izotopy LDR-BT muszą być umieszczane ze szczególną uwagą, aby nie dopuścić do pozostawienia przestrzeni nieobjętych dawką leczącą. W technice LDR-BT bardzo wysoka dawka (120-160 Gy) promieniowania jest dostarczana do tkanki docelowej poprzez kumulację w dłuższym czasie. Izotopy o niskiej mocy dawki, obecnie stosowane w LDR-BT to: jod-125 (¹²⁵I), pallad-103 (¹⁰³Pd) i cez-131 (¹³¹Cs). Najdłużej stosowanym izotopem jest ¹²⁵I, ¹⁰³Pd jest stosowany od 1986, a cez – od 2004 roku. Oceniane świadczenie obejmuje zastosowanie izotopów ¹²⁵I lub ¹⁰³Pd (bez izotopu cezu). Implantowane ziarna są niewielkie (standardowo: długość 4,5 mm, szerokość 0,8 mm), przez okres około roku od wszczęcia emitują promieniowanie o niskiej mocy dawki i pozostają w gruczole do końca życia pacjenta. Dawki zalecane w monoterapii LDR-BT kształtują się w zakresie 140-160 Gy dla jodu i 110-120 Gy dla palladu, a w skojarzeniu z EBRT: 100-120 Gy dla jodu i 60-90 Gy dla palladu. Maksymalną moc dawki obserwuje się w okresie 7-10 dni po implantacji. Przez okres 4-6 tygodni dawka promieniowania pochodząca ze źródeł deponowana jest w objętości gruczołu, następnie stopniowo ulega zmniejszeniu.

Technika LDR-BT jest na świecie stosowana od ponad 30-tu lat, popularyzacja stosowania tej metody w zróżnicowanych wskazaniach nastąpiła zwłaszcza po odkryciu nowych izotopów i wprowadzeniu systemu komputerowego planowania leczenia oraz znacznym zmniejszeniu narażenia personelu na promieniowanie. Współczesna technika implantacji stałych źródeł została opracowana przez Holma i wsp. (1983) – polega ona na przeszłokórnej implantacji igieł pod kontrolą przezodbytniczego USG (TRUS). Zabieg przeprowadzany jest w warunkach sali operacyjnej w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub ogólnym. Na skórze krocza umieszcza się płytkę stabilizującą, celem unieruchomienia i prawidłowej oraz precyzyjnej implantacji aplikatorów (igieł). Pod kontrolą przezodbytniczego USG następuje implantacja igieł, poprzez skórę krocza do wnętrza gruczołu krokowego (miejsce pomiędzy moszną a odbytem). Cała procedura, z przygotowaniem chorego, impalantacją i planowaniem, zajmuje około 1,5-2 godzin. Pacjent pozostaje w zakładzie do dnia następnego, celem obserwacji stanu ogólnego po znieczuleniu ogólnym lub pod pajęczynówkowym oraz wykonania postdozymetrii przy pomocy badania TK.

W przedstawionym opisie świadczenia wymieniono następujące działania niepożądane, które mogą wystąpić w okresie 4-6 tygodni po implantacji (tj. w okresie deponowania dawki promieniowania w objętości gruczołu): częste oddawanie moczu; słaby przepływ strumienia moczu; uczucie gorąca podczas oddawania moczu; przypadkowe, niekontrolowane oddanie moczu; zatrzymanie moczu (10-15% pacjentów, najczęściej w pierwszych tygodniach po implantacji), bolesność na czubku penisa; częsta potrzeba wypróżnień wywołana stanem zapalnym gruczołu; odczuwalne trudności z wypróżnianiem jako rezultat spuchnięcia gruczołu krokowego; okazjonalne krwawienia. Większość mężczyzn odczuwa znaczną poprawę po upływie 6 tygodni od zabiegu. Pacjent po wypisaniu ze szpitala nie stanowi zagrożenia dla otoczenia z punktu widzenia ochrony radiologicznej, niemniej zalecana jest ostrożność w kontakcie chorego z małymi dziećmi i kobietami w ciąży.

Obecnie LDR-BT nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych i jest rzadko wykonywana u 50-100 pacjentów rocznie (opinie ekspertów klinicznych), na koszt pacjenta.

Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Alternatywą wobec brachyterapii są inne terapie radykalne stosowane u chorych z rakiem prostaty, ograniczonym do narządu i miejscowo zaawansowanym, w poszczególnych grupach ryzyka, tj. leczenie operacyjne – radykalna prostatektomia (PR), teleradioterapia (EBRT) i brachyterapia z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR-BT). Wszystkie wymienione metody leczenia są w Polsce finansowane ze środków publicznych. W mniejszym stopniu LD-BT może zastępować strategię odroczenia leczenia radykalnego, tzw. aktywnego nadzoru (active surveillance). Komparatorem dla LDR-BT stosowanej w skojarzeniu z EBRT (w celu miejscowego podwyższenia dawki) może być samodzielna EBRT lub EBRT w skojarzeniu z HDR-BT.

Prostatektomia radykalna (głównie laparoskopowa lub „otwarta” z dostępu załonowego lub wyjątkowo kroczonego) polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnyymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Najbardziej rozpowszechniona jest technika zabiegu wykorzystująca dostęp nad spojeniem łonowym (załonowy) – tj. radykalna załonowa prostatektomia. Prostatektomię radykalną z dostępu kroczonego wykonuje się poprzez nacięcie pomiędzy odbytnicą i moszną. Może ono znacznie ułatwiać wykonanie zespolenia cewkowo-pęcherzowego i stosowane bywa u chorych z obfitą tkanką tłuszczową w obrębie powłok brzusznych. Od niedawna stosowane są ponadto mniej inwazyjne techniki RP – radykalna prostatektomia laparoskopowa i radykalna prostatektomia wykonywana z pomocą robota (RALP; robot-assisted radical prostatectomy). Technika RALP nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych.

Teleradioterapia jest techniką radioterapii, w której wykorzystuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi. Standardową techniką EBRT w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego jest trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D CRT); bardziej nowoczesne techniki stosowane w leczeniu RGK to: radioterapia z modulacją intensywności wiązki (IMRT), umożliwiająca podanie wyższej dawki promieniowania jonizującego w obszarze stercza, przy zachowaniu dawek tolerancji dla narządów krytycznych, niż w przypadku 3D CRT oraz radioterapia sterowana obrazem (IGRT) - pozwalająca na zminimalizowanie problemu ruchomości narządów pomiędzy kolejnymi frakcjami i niedokładności w precyzyjnym odtwarzaniu ułożenia pacjenta na aparacie terapeutycznym.

Brachyterapia HDR jest, w przeciwieństwie do LDR-BT, brachyterapią czasową - źródło o wysokiej mocy dawki, najczęściej irydu 192 (¹⁹²Ir) lub kobaltu 60 (⁶⁰Co) jest umieszczane w gruczole tylko podczas zabiegu implantacji aplikatorów. Aparatura HDR jest powszechnie dostępna, a do leczenia jest wykorzystywane to samo źródło co w przypadku innych nowotworów. Zabieg samodzielnej HDR-BT jest powtarzany kilkakrotnie, w zależności od przyjętego schematu frakcjonowania.

Aktywny nadzór (AS; ang. active surveillance) znany także jako aktywna obserwacja (aktywne monitorowanie) polega na aktywnym podejmowaniu decyzji o odsunięciu natychmiastowego leczenia i dokładnej obserwacji oraz wprowadzeniu aktywnego leczenia po spełnieniu określonych kryteriów progresji choroby (np. podwojenie stężenia PSA w krótkim czasie i pogorszenie obrazu histopatologicznego w powtórnej biopsji). AS należy odróżnić od strategii bacznej obserwacji (WW; ang. watchful waiting), polegającej na postępowaniu zachowawczym aż do momentu rozwoju miejscowej lub ogólnej progresji choroby, a następnie leczeniu paliatywnym metodą TURP lub innymi metodami stosowanymi w zaburzeniu odpływu moczu, a także terapią hormonalną lub radioterapią z założeniem paliatywnym w przypadku stwierdzenia przerzutów.

Skuteczność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej stosowania LDR-BT w leczeniu RGK oparto na przeglądzie rekomendacji klinicznych (2000-2013) i aktualnych badań wtórnych (2009-2013). Przegląd uzupełniono dodatkowym wyszukiwaniem nowych pierwotnych badań porównawczych, w których ≥ 100 pacjentów leczono LDR-BT i których wyniki nie zostały uwzględnione w żadnym z badań wtórnych. Poszukiwano porównań pomiędzy LDR-BT wykonanej przy użyciu izotopów ¹²⁵I lub ¹⁰³Pd a leczeniem metodami: RP, EBRT, HDR-BT lub postępowaniem zachowawczym (AS, WW, inne rodzaje obserwacji). Zakres oceny nie obejmował porównywania różnych technik LDR-BT (przy użyciu zróżnicowanych izotopów, technik implantacji ziaren, itp.) ani oceny LDR-BT przy użyciu izotopu cezu.

Do przeglądu włączono 24 publikacje zawierające rekomendacje kliniczne, 12 badań wtórnych oraz 16 nowych, pierwotnych badań porównawczych, opublikowanych w latach 2010-2013. Ogółem zidentyfikowano tylko 1 opublikowane badanie z randomizacją. W przeglądach uwzględniono badania opublikowane do 2007-2012 roku i do wielu z nich nie włączano badań starszych badań, tj. opublikowanych wcześniej niż w 1999/2000 roku, co częściowo jest uzasadnione zachodzeniem zmian technologicznych, zarówno w sposobie wykonywania LDR-BT, jak i referencyjnych technologii medycznych; ze względu na upowszechnianie się badań przesiewowych PSA, w czasie następowały również zmiany składu populacyjnego (większy udział wczesnych raków).

Ze względu na fakt, że odnalezione wysokojakościowe przeglądy systematyczne nie obejmowały pełnego zakresu zastosowań LDR-BT w analizowanej populacji, w raporcie uwzględniono również przeglądy nie spełniające niektórych kryteriów systematyczności. Najlepszą jakością charakteryzowały się przeglądy

oceniające stosowanie LDR-BT w monoterapii. Najwięcej badań pierwotnych, w najliczniejszych grupach pacjentów, przeprowadzono w populacjach z przewagą pacjentów z RGK niskiego do umiarkowanego ryzyka, leczonych LDR-BT w monoterapii (w tym 1 RCT) a dane opisujące zastosowanie schematów z udziałem LDR-BT w grupie wysokiego ryzyka/rakiem miejscowo zaawansowanym lub z wznową po RT są względnie ograniczone, zwłaszcza w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia. Ogółem dostępne dowody naukowe w zakresie zastosowania LDR-BT w RGK składają się z licznych badań, często obejmujących duże kohorty pacjentów ale są to badania obciążone dużym ryzykiem zafałszowania wyników.

Przeprowadzono (ukończono) tylko 1 badanie z randomizacją (Giberti 2009), w którym w próbie 200 pacjentów LDR-BT porównano do RP. Badanie to, mimo poprawnie przeprowadzonej randomizacji i zaślepionej oceny wyników, charakteryzowało się niską jakością, m.in. ze względu na znaczną utratę pacjentów z obserwacji (kilkanaście procent pacjentów z obu grup), brak analizy ITT i brak informacji dotyczącej mocy statystycznej (wymaganej liczebności próby); nie oceniono przeżycia całkowitego (OS) ani swoistego dla choroby (CSS), a wyłącznie 5-letnie przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS), krótkoterminowe bezpieczeństwo (6 mies.) i jakość życia. Ze względu na wspomniane mankamenty badaniu Giberti 2009 nie przypisuje się kluczowego znaczenia dla wniosków dotyczących porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa LDR-BT w leczeniu RGK; wnioski z badań wtórnych opierają się głównie na badaniach obserwacyjnych – kohortowych i seriach przypadków, o zróżnicowanej metodologii i jakości.

Wśród zidentyfikowanych nowych (2010-2013, nieuwzględnionych w opublikowanych przeglądach) pierwotnych badań porównawczych nie odnaleziono żadnego RCT; w badaniu Crook 2011 po 9,5% pacjentów na grupę otrzymało leczenie na podstawie randomizacji (w ramach przerwano RCT SPIRIT) ale pozostali pacjenci wybierali leczenie po udziale w sesjach edukacyjnych. Pozostałe publikacje opisują wyniki badań obserwacyjnych, w większości retrospektywnych oraz opartych na prospektywnych rejestrach, przy czym w 6 publikacjach nie określono techniki BT, a w 2 badaniach <30% pacjentów w grupie BT leczono HDR-BT+EBRT. W większości badań podejmowano próby kontroli wpływu znanych czynników zakłócających na wyniki porównań metodami statystycznymi. Poszczególne badania, zwłaszcza oparte na ogólnokrajowych rejestrach, mogą w znacznym stopniu uwzględniać wyniki tych samych pacjentów.

Samodzielna LDR-BT w porównaniu z RP

- Całkowita przeżywalność/śmiertelność (OS):

Wg autorów przeglądu systematycznego Peinemann 2011a dowody naukowe były niewystarczające do wyprowadzenia ostatecznych wniosków w zakresie wpływu stosowania LDR-BT na OS w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka.

Nowe badania pierwotne: w 2 na 2 badania w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka całkowita śmiertelność w 7,2 roku (mediana) oraz 10-letnia były istotnie wyższe wśród leczonych BT niż wśród leczonych RP [HR zgonu w 10 roku =1,7 (95% CI: 1,4; 2,1); HR zgonu w 7,2 roku = 1,78 (95% CI: 1,37; 2,31)].

- Przeżywalność/śmiertelność swoista dla RGK (CSS):

Wg autorów przeglądu Peinemann 2011a dowody naukowe były niewystarczające do wyprowadzenia ostatecznych wniosków w zakresie wpływu stosowania LDR-BT na CSS w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka.

Nowe badania pierwotne: w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka w 4 badaniach na 4 nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności z powodu RGK, jakkolwiek kierunek (nieistotnych) różnic był niekorzystny dla BT w okresach obserwacji od 4,2 do 10 lat.

- Przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS):

W przeglądzie Peinemann 2011a w 3 na 7 badań porównawczych czas przeżycia bez progresji biochemicznej w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka był istotnie dłuższy po LDR-BT niż RP [wartości HR od 0,44 do 0,52] ale w pozostałych 4 badaniach, w tym w RCT, różnice nie były istotne statystycznie. W RCT Giberti 2009 bRFS w 5 roku obserwacji nie różniło się istotnie pomiędzy LDR-BT a RP [91,8% vs 91,0%; RR=0,92 (95% CI: 0,35; 2,42)]. Wg przeglądu Tamblyn 2011 5-letnie współczynniki bRFS u pacjentów leczonych 125I LDR-BT i RP są w tej populacji zbliżone. Z kolei pośrednie porównanie wyników uzyskiwanych w odrębnych kohortach/seriach pacjentów, przeprowadzone przez grupę roboczą PCRS (Grimm 2012) wskazuje, w interpretacji autorów, na wyższe średnie bRFS u leczonych LDR-BT w porównaniu z RP u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem progresji.

W nowych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy nie porównywano przeżycia bez wznowy biochemicznej pomiędzy leczonymi LDR-BT i RP.

Samodzielna LDR-BT w porównaniu z EBRT

- Całkowita przeżywalność/śmiertelność (OS):

W przeglądzie Tamblin 2011 (populacja niskiego-pośredniego ryzyka) na podstawie 6 badań porównawczych stwierdzono, że badania pokazują lepsze całkowite przeżycie grup mężczyzn leczonych LDR-BT w porównaniu z EBRT, jednak wg autorów różnice te są prawdopodobnie skutkiem różnic w kryteriach selekcji pacjentów i innych czynników zakłócających.

Nowe badania pierwotne: w 1 badaniu na 1 nie wystąpiła istotna różnica pomiędzy BT a EBRT w 10-letniej śmiertelności całkowitej - w populacji z RGK niskiego ryzyka; w drugim badaniu odnotowano istotnie niższą 5-letnią OS u leczonych LDR-BT względem IMRT w grupie z rakiem niskiego ryzyka (87,9 vs 92,1%) oraz istotnie wyższą 5-letnią OS u leczonych LDR-BT względem IMRT w grupie z rakiem pośredniego ryzyka (100 vs 82,3%), w badaniu tym nie korygowano jednak wyjściowego niezrównoważenia grup a stwierdzona istotność statystyczna dotyczyła porównania trzech terapii.

- Śmiertelność/przeżywalność swoista dla choroby (CSS):

Wg przeglądu Bannuru 2011 w 1 porównawczym badaniu retrospektywnym nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w 7-letnim CSS pomiędzy LDR-BT a EBRT.

Nowe badania pierwotne: w populacji z RGK niskiego ryzyka w 1 badaniu na 1 nie wystąpiła istotna różnica pomiędzy BT a EBRT w 10-letniej śmiertelności swoistej dla RGK; z kolei w populacji pośredniego-wysokiego ryzyka w 1 badaniu na 1 śmiertelność z powodu RGK była istotnie niższa wśród leczonych BT niż EBRT (przeciętny okres obserwacji: 6,4 roku) [HR=0,66 (95% CI: 0,49; 0,86)]; w innym badaniu 5-letnia CSS wśród leczonych LDR-BT i IMRT była zbliżona, w grupach z rakiem niskiego i pośredniego ryzyka.

- Przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS):

Wg przeglądu Bannuru 2011 wyniki 6 badań retrospektywnych były niespójne w odniesieniu do bRFS. W przeglądzie Peinemann 2011a w porównaniu z EBRT w populacji pacjentów niskiego-pośredniego ryzyka w 3 na 10 badań czas przeżycia bez progresji biochemicznej był istotnie dłuższy po LDR-BT [wartości HR od 0,28 do 0,50] a w 7 różnice nie były istotne statystycznie, ponadto przewaga LDR-BT występowała przede wszystkim nad EBRT stosowanej w dawce obecnie uważanej za suboptymalną. W przeglądzie Tamblin 2011 5-letnie bRFS u pacjentów niskiego-pośredniego ryzyka leczonych LDR-BT i EBRT oceniono jako „zbliżone”. Z kolei pośrednie porównanie wyników uzyskiwanych w odrębnych kohortach/seriach pacjentów, przeprowadzone przez grupę roboczą PCRSG (Grimm 2012) wskazuje, w interpretacji autorów, na wyższe średnie bRFS u leczonych LDR-BT w porównaniu z samodzielną EBRT u pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem progresji.

Nowe badania pierwotne: w populacji niskiego ryzyka w 2 badaniach na 3 przeżycie bez wznowy biochemicznej w 5-7 roku obserwacji było istotnie wyższe w grupie LDR-BT niż EBRT, przy czym w jednym przypadku różnica dotyczyła wyłącznie porównania z EBRT o niższej dawce (70 Gy) [HR wznowy biochemicznej EBRT vs LDR-BT: 2,89 (95% CI: 1,30; 6,42)], a nie była istotna w porównaniu z EBRT 74 Gy ale w drugim z badań odnotowano przewagę nad wysokodawkową (>75 Gy) IMRT [HR przeżycia bez wznowy biochemicznej IMRT vs LDR-BT: 0,42; p=0,004], natomiast w 3 badaniu to IMRT związana była z istotnie wyższym odsetkiem 5-letniej kontroli biochemicznej (92,2 vs 96,4%) – było to jednak badanie, w którym nie kontrolowano wpływu zmiennych zakłócających; w 2 badaniach na 2 przeprowadzone w populacji RGK pośredniego ryzyka różnice nie były istotne, w 1 badaniu bez względu na dawkę EBRT (70 i 74 Gy), jakkolwiek w grupie EBRT 70 Gy wznowa biochemiczna występowała częściej;

Samodzielną LDR-BT w porównaniu z HDR-BT

- Przeżycie bez wznowy biochemicznej (bRFS):

W przeglądzie Bannuru 2011 uwzględniono 1 retrospektywne badanie porównujące LDR-BT do HDR-BT; nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy tymi terapiami w 5-letnim bRFS. W ramach analizy Grimm 2011 stwierdzono, że ograniczona dostępność danych dla HDR-BT nie umożliwia przeprowadzenia porównania tej metody z innymi terapiami; pojedyncze badania pokazywały w opinii autorów wyniki HDR-BT zbliżone do RP i EBRT (które z kolei u pacjentów z rakiem niskiego i pośredniego ryzyka oceniono jako gorsze od LDR-BT).

Nowe badania pierwotne: w 1 badaniu na 1 w populacji pacjentów z RGK niskiego ryzyka stwierdzono istotnie niższy 5-letni odsetek kontroli biochemicznych (86,6 vs 90,5%) i istotnie niższą całkowitą 5-letnią OS (87,9 vs 98,0%) w grupie LDR-BT w porównaniu z HDR-BT, nie było natomiast różnic w zakresie CSS (100 vs 100%); w populacji pacjentów z rakiem pośredniego ryzyka wyniki w zakresie kontroli biochemicznej kształtowały się z kolei na korzyść LDR-BT (89,4 vs 75,2%), przy czym istotna różnica wystąpiła w OS (100 vs 98%); CSS była jednakowa w porównywanych grupach (100 vs 100%). W cytowanym badaniu nie zastosowano próby jakiegokolwiek kontroli czynników zakłócających, pomimo braku zrównoważenia porównywanych grup a podane istotności różnic dotyczą różnicy pomiędzy trzema terapiami (LDR-BT vs HDR-BT vs IMRT).

Samodzielną LDR-BT w porównaniu z postępowaniem zachowawczym

- Całkowita przeżywalność (OS)/śmiertelność: W przeglądzie Peinemann 2011a, w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka, stwierdzono niespójność wyników badań dotyczących OS (istotna przewaga

LDR-BT w 1 badaniu ale brak analogicznych wyników w pozostałych badaniach) w porównaniu z brakiem leczenia.

- Przeżywalność (CSS)/śmiertelność swoista dla RGK: Do przeglądu systematycznego Bannuru 2011 włączono 1 porównawcze badanie retrospektywne, wskazujące na wydłużenie CSS u leczonych LDR-BT [HR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,87)]. We wnioskach skuteczność technik RT w porównaniu do strategii obserwacyjnych oceniono jako „niejasną”. W przeglądzie Peinemann 2011a, w populacji pacjentów z RGK niskiego-umiarkowanego ryzyka, stwierdzono niespójność wyników badań dotyczących CSS (istotna przewaga LDR-BT w 1 badaniu ale brak analogicznych wyników w pozostałych badaniach) w porównaniu z brakiem leczenia.
- Nie zidentyfikowano nowych badań pierwotnych, porównujących skuteczność LDR-BT względem postępowania zachowawczego.

Skuteczność LDR-BT w skojarzeniu EBRT

- W przeglądzie Bastian 2012 opisano porównawcze badanie retrospektywne, z przeciętnym czasem obserwacji równym 5,1 roku, w którym odnotowano istotne zmniejszenie śmiertelności swoistej dla RGK u mężczyzn z RGK wysokiego ryzyka leczonych BT+ADT+RT w porównaniu z samodzielną BT, samodzielną RT i BT+ADT. W analizie Grimm 2012, zgodnie z wynikami porównania typu „pośredniego”, w tej populacji schematy leczenia skojarzonego z uwzględnieniem ADT, EBRT i BT (EBRT+LDR-BT oraz EBRT+LDR-BT+ADT) związane były z wyższym średnim bRFS niż RP, EBRT lub BT w monoterapiach. Wyniki metaregresji Pieters 2009 wskazały natomiast na wyższą skuteczność terapii EBRT+HDR-BT w porównaniu EBRT+LDR-BT pod względem bRFS [HR=1,37 (95% CI: 1,26; 1,49)] i OS [HR=2,33 (95% CI: 2,04; 2,66)]. W interpretacji autorów badania uzyskany wynik można w dużym stopniu wyjaśnić możliwością przepisania wyższej dawki w przypadku EBRT+HDR-BT.
- Nowe badania pierwotne: w populacji z RGK pośredniego-wysokiego ryzyka w 2 badaniach na 2 odnotowano istotnie statystycznie niższą śmiertelność z powodu RGK wśród leczonych LDR-BT/BT+EBRT w porównaniu z samodzielną EBRT, w okresie obserwacji 5 lat i przeciętnie 6,4 roku [odpowiednio HR=0,41 (95% CI: 0,23; 0,75), HR=0,77 (95% CI: 0,66; 0,90)]; ponadto w populacji wysokiego ryzyka w 1 badaniu na 1 stwierdzono ponadto istotnie niższe 5-letnie ryzyko wznowy biochemicznej wśród leczonych LDR-BT/BT+EBRT w porównaniu z samodzielną EBRT [HR=0,35 (95% CI: 0,23; 0,52)].

Ratunkowa LDR-BT we wznowie po pierwotnej RT

- W badaniach uwzględnionych w przeglądzie Punnen 2013 notowano bRFS w 4-5 roku w zakresie 34-75% lub 88% w ostatnim (przeciętnie: 2,5 r.) dostępnym czasie obserwacji oraz CSS w 4-5 roku na poziomie 89-94% lub 96% w ostatnim dostępnym (przeciętnie: 2,5 r.) punkcie obserwacji. W obejmującym szerszy zakres badań przeglądzie Ramey 2012 odnotowano następujące wyniki: bRFS w 4-5 roku obserwacji - 20-75%, w 10 roku: 54%; OS w 4-5 roku obserwacji: 54-94%; CSS w 4-5 roku obserwacji: 74-96%. Wartości bRFS w 4-5 roku obserwacji, odnotowane w przeglądzie Kimura 2010 kształtowały się w zakresie 34%-87%; wg autorów przeglądu korzystne wyniki leczenia uzyskiwane są u pacjentów ze stężeniem PSA przed leczeniem ratunkowym <10 mg/ml i guzem o niskim stopniu złośliwości w momencie podjęcia leczenia ratunkowego.
- Nie odnaleziono nowych, porównawczych badań pierwotnych, spełniających przyjęte kryteria włączenia, oceniających skuteczność ratunkowej LDR-BT+EBRT.

Bezpieczeństwo stosowania

Samodzielna LDR-BT w porównaniu z RP

- Powikłania ze strony dolnych dróg moczowych:

Wg przeglądu Peinemann 2011b wyniki jedyne opublikowanego RCT były: korzystne dla LDR-BT w odniesieniu do nietrzymania moczu [0,0% vs 18,0%; p<0,001, RR=0] ale niekorzystne dla LDR-BT w odniesieniu do objawów podrażnienia dolnych dróg moczowych [80% vs 4,5%; RR=17,80 (95% CI: 6,79; 46,66)], natomiast różnica w częstości zwężenia cewki moczowej (LDR-BT: 2,4% vs RP: 6,7%) nie była statystycznie istotna [RR=0,35 (95% CI: 0,07; 1,68)]. Różnice notowane w szerszym zakresie badań porównawczych, w przeglądzie Peinemann 2011a, nie były istotnie statystyczne, występowały tylko w pojedynczych badaniach lub były przeciwstawne, co wg autorów uniemożliwiało wyprowadzenie wniosków. Zgodnie z wynikami oceny bezpieczeństwa w przeglądzie Tamblin 2011 najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym u leczonych 125i LDR-BT był przejściowy wzrost objawów podrażnienia lub niedrożności dolnych dróg moczowych, przy czym objawy te występowały częściej po LDR-BT niż po RP. Nietrzymanie moczu w krótkim okresie po leczeniu występowało częściej po RP (68%) niż po LDR-BT (17%), niemniej jednak w okresie 3 lat różnice między tymi terapiami były już niewielkie.

Nowe badania pierwotne: nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LDR-BT a RP w odniesieniu do późnej toksyczności moczowo-płciowej \geq II stopnia (4,3 vs 5,5%).

- Powikłania jelitowe:

W przeglądach Peinemann 2011a i Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na mniejsze lub większe ryzyko powikłań jelitowych po LDR-BT względem RP. Wg autorów przeglądu Tamblyn 2011 po 125I LDR-BT częściej niż po RP notowano krwawienie z odbytnicy, natomiast uciążliwe zmiany czynności jelit rzadko występowały po RP.

Nowe badania pierwotne: objawy późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej \geq II stopnia w przeciętnym okresie obserwacji 8,5 roku utrzymywały się u 1,7% pacjentów LDR-BT i nie występowały (0%) u pacjentów po RP (nie przeprowadzono testu istotności statystycznej).

- Wystąpienie drugiego nowotworu:

W przeglądach Peinemann 2011a i Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na zwiększenie ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu po LDR-BT, względem RP.

Nowe badania pierwotne: nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LDR-BT a RP w odniesieniu do 10-letniego prawdopodobieństwa przeżycia bez drugiego nowotworu (87 vs 89%), 5-letniego ryzyka zgonu z powodu nowotworu w podgrupie pacjentów z drugim nowotworem (15,6 vs 26,3%, $p=0,05$), 10-letniego ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu (14 vs 13%), z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry ($HR=0,53$), 10-letniego ryzyka raka pęcherza moczowego lub jelita grubego (2 vs 3%), raka w obrębie układu pokarmowego (5,4 vs 3,7%) i raka w obrębie układu moczowego (2,4 vs 2,0%).

- Wpływ powikłań na jakość życia i aktywność seksualną:

W badaniu RCT Giberti 2009 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami LDR-BT a RP w średnich wynikach skal oceny z perspektywy pacjenta, dotyczących aspektów czynnościowych, niedogodności oraz ogólnej jakości życia. Natomiast, zgodnie z wynikami przeglądu Peinemann 2011a, w odniesieniu do funkcji lub trudności seksualnych, w badaniach obserwacyjnych opisywano korzystniejsze wyniki po LDR-BT w porównaniu z RP (różnice istotne statystycznie na korzyść LDR-BT w 6 badaniach w co najmniej 6 mies. obserwacji). W odniesieniu do problemów związanych z drogami moczowymi, wynikami w skalach czynnościowych związanych z funkcją układu moczowego i nietrzymaniem moczu, wyniki również były lepsze u leczonych LDR-BT w porównaniu z RP (różnice istotne statystycznie na korzyść LDR-BT w 5 badaniach, w co najmniej 6 mies. obserwacji; wyniki przeciwne, na korzyść RP uzyskano w 3 badaniach). W zakresie ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem wystąpiły tylko 2 różnice istotne statystycznie, o przeciwstawnych kierunkach (na korzyść LDR-BT vs RP i na niekorzyść LDR-BT vs RP). Zgodnie z wynikami przeglądu Tamblyn 2011 w okresie 6 mies. od leczenia pacjenci leczeni LDR-BP oceniali swoją jakość życia jako wyższą niż pacjenci leczeni RP, co wg autorów przeglądu było prawdopodobnie związane z natychmiastowością występowania działań niepożądanych RP, w porównaniu z opóźnionymi efektami ubocznymi LDR-BT. Notowane różnice były niewielkie i nie utrzymywały się dłużej niż do pół roku po leczeniu. Zaburzenia wzdru po 3 latach od leczenia występowały częściej po RP (67,9%) niż po LDR-BT (36,4%), przy czym wiek i wyjściowy stan sprawności seksualnej (przed leczeniem) miały silny wpływ na ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego.

Nowe badania pierwotne: w 1 badaniu oceniającym jakość życia (przeciętny okres obserwacji: 6,4 roku) uzyskano różnicę istotną statystycznie na korzyść LDR-BT w 3 na 5 podskal kwestionariusza EPIC: objawów ze strony dolnych dróg moczowych [92 vs 88 pkt; $p=0,02$], aktywności płciowej [52 vs 39 pkt; $p=0,001$] oraz zadowolenia pacjenta [94 vs 77 pkt; $p<0,001$]; różnice w obu domenach kwestionariusza SF-12 (funkcjonowanie fizyczne i psychiczne) nie były istotne statystycznie.

Samodzielna LDR-BT w porównaniu z EBRT

- Powikłania ze strony dolnych dróg moczowych:

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Peinemann 2011a w 3 badaniach porównawczych późna toksyczność II-III stopnia dla układu moczowo-płciowego wystąpiła istotnie częściej w grupach LDR-BT w porównaniu z EBRT [19,2% vs 3,5%, $HR=9,90$ (95% CI: 3,70; 26,47); 6,5% vs 0,0%, $p<0,001$; $HR=7,19$ (95% CI: 3,68; 13,96)]. Z kolei wg autorów przeglądu Tamblyn 2011 porównania z EBRT w zakresie objawów podrażnienia lub niedrożności dolnych dróg moczowych nie dają jednoznacznych wyników.

Nowe badania pierwotne: w 10 roku obserwacji pacjenci leczeni LDR-BT byli istotnie bardziej niż leczeni EBRT - IMRT, >75 Gy narażeni na objawy późnej toksyczności moczowo-płciowej II stopnia (15,6% vs 4,3%; $p<0,0001$).

- Powikłania jelitowe:

W przeglądzie Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na mniejsze lub większe ryzyko powikłań jelitowych po LDR-BT względem EBRT. Według przeglądu Tamblyn 2011 mężczyźni leczeni LDR-BT częściej doświadczali uciążliwego wzrostu perystaltyki jelit, niemniej jednak ten objaw po LDR-BT utrzymywał się krócej.

Nowe badania pierwotne: w 10 roku obserwacji pacjenci leczeni LDR-BT byli istotnie bardziej niż leczeni EBRT - IMRT, >75 Gy narażeni na objawy późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej II stopnia (5,1 vs 1,4%; $p=0,018$), natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w 10-letnim ryzyku późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej III

stopnia (1,1 vs 0,0%) oraz późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej ≥ 6 mies., wymagającej leczenia inwazyjnego – w porównaniu z IMRT (0,53 vs 1,14%); zastosowanie LDR-BT/BT związane było z mniejszym niż po EBRT 10-letnim ryzykiem późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej \geq II stopnia – w porównaniu z EBRT 70-78 Gy [1,7 vs 7,8%; HR=5,10 (95% CI: 1,17; 22,3)] oraz, w porównaniu do 3D-CRT, w ≥ 6 mies. obserwacji – późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej wymagającej leczenia inwazyjnego [0,53 vs 0,89%; HR=0,62 (95% CI: 0,51; 0,75)].

- Wystąpienie drugiego nowotworu:

W przeglądzie Peinemann 2011b nie znaleziono danych jednoznacznie wskazujących na mniejsze lub większe ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu po LDR-BT względem EBRT.

Nowe badania pierwotne: nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy LDR-BT/BT a EBRT w 10-letnim ryzyku zgonu z powodu drugiego nowotworu zlokalizowanego w obrębie (0,0 vs 0,7%) i poza obszarem napromieniania (2,7 vs 5,1%); wystąpienia drugiego nowotworu z wyłączeniem raka skóry (12 vs 16%); wystąpienia drugiego nowotworu w polu napromieniania (1,6 vs 4,9%); ponadto zastosowanie LDR-BT/BT związane było z mniejszym niż EBRT 10-letnim ryzykiem wystąpienia drugiego nowotworu ogółem (15 vs 25%; HR=0,68, $p=0,037$) i raka skóry (3,3 vs 10,6%; $p=0,004$).

- Wpływ powikłań na jakość życia i aktywność seksualną:

W przeglądzie Peinemann 2011b wyniki w skalach oceny jakości życia dotyczących funkcji jelit wyniki były lepsze u leczonych LDR-BT w porównaniu z EBRT (różnice istotne statystycznie na korzyść LDR-BT w 2 badaniach). Ponadto, zgodnie z wynikami przeglądu Tamblin 2011, zaburzenia wzdru po 3 latach od EBRT (36,4%) występowały częściej niż po LDR-BT (36,4%).

Nowe badania pierwotne: u pacjentów leczonych LDR-BT sprawnych seksualnie przed leczeniem, w >10 -letniej obserwacji stwierdzono istotnie niższe ryzyko zaburzeń wzdru niż w analogicznej grupie pacjentów leczonych IMRT >75 Gy (35 vs 44%; $p=0,04$).

Samodzielna LDR-BT w porównaniu z HDR-BT

- W ramach przeglądu Bannuru 2011 zidentyfikowano 1 badanie retrospektywne porównujące LDR-BT z HDR-BT (38 Gy lub 42 Gy) - nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości powikłań ze strony odbytnicy i dróg moczowych ani w częstości dysfunkcji seksualnych.

- Nie zidentyfikowano nowych badań porównawczych dla tego porównania, spełniających przyjęte kryteria włączenia.

Samodzielna LDR-BT w porównaniu z postępowaniem zachowawczym

- We włączonych do raportu badaniach wtórnych nie zidentyfikowano dowodów naukowych wystarczających do oceny częstości zdarzeń niepożądanych po LDR-BT względem postępowania zachowawczego (obserwacji).

- Nowe badania porównawcze: w porównaniu z postępowaniem zachowawczym zastosowanie LDR-BT istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia późnej toksyczności żołądkowo-jelitowej wymagającej leczenia inwazyjnego (okres obserwacji ≥ 6 miesięcy) [0,53 vs 0,21%; HR=3,62 (95% CI: 2,85; 4,61)].

LDR-BT w skojarzeniu EBRT

- W przeglądzie Bannuru 2011 przedstawiono następujące dane porównawcze w zakresie częstości powikłań u pacjentów z RGK leczonych LDR-BT+EBRT w porównaniu z samodzielną EBRT: w 1 badaniu stwierdzono istotny wzrost późnej toksyczności moczowo-płciowej po leczeniu LDR-BT+EBRT w porównaniu z EBRT (18% vs 5%; $p<0,05$); w 1 badaniu stwierdzono istotny wzrost częstości zwężenia cewki moczowej po BT+EBRT [nie podano techniki BT] vs EBRT (5,2% vs 1,7%; $p<0,05$); w 1 badaniu samodzielna EBRT związana była z wyższą częstością przypadków drugiego raka pierwotnego niż EBRT+BT [nie podano techniki BT] (10,3% vs 5,7%; $p<0,001$) i późnego (≥ 5 lat) drugiego raka pierwotnego (4,2% vs 1,4%; $p<0,001$).

- Nie zidentyfikowano nowych badań porównawczych, spełniających przyjęte kryteria włączenia.

Ratunkowa LDR-BT we wznowie po pierwotnej RT

- Terapie ratunkowe stosowane we wznowie RGK po pierwotnej radioterapii, w tym LDR-BT, mogą być związane ze znaczną toksycznością, pogłębiając działania niepożądane leczenia pierwotnego. W badaniach włączonych do przeglądu Punnen 2013 notowano toksyczność III i IV stopnia notowano z częstością, odpowiednio: 0-41% i 0-12% - powikłania moczowo-płciowe oraz 0-8% i 0-12% - powikłania żołądkowo-jelitowe. W badaniach włączonych do przeglądu Ramey 2012 powikłania występowały z następującą częstością: moczowo-płciowe III-IV stopnia - 0-47%, żołądkowo-jelitowe III-IV stopnia: 0-20%, nietrzymanie moczu - 4-25%, wytworzenie przetoki pęcherzowo/moczowodowo-odbytnicznej lub do gruczołu krokowego - 0-13%. W badaniach włączonych do przeglądu Kimura 2010 powikłania występowały z następującą częstością: powikłania moczowo-płciowego III-IV st. - 14-47%, powikłania żołądkowo-jelitowe III-IV st. - 0-24%, nietrzymanie moczu - 0-31%. W przeglądzie Ramey 2012 zidentyfikowano tylko jedno pierwotne badanie opisujące częstość zaburzeń

wzrodu po leczeniu ratunkową LDR-BT – zaburzenia tego typu wystąpiły u 75% leczonych pacjentów. W przeglądach systematycznych nie odnaleziono badań oceniających jakość życia w tej grupie pacjentów.

- Nie zidentyfikowano nowych badań porównawczych, spełniających przyjęte kryteria włączenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z przyjętą metodologią raportu skróconego ocenę ekonomiczną stosowania LDR-BT w leczeniu RGK ograniczono do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych i rekomendacji refundacyjnych. Ze względu na brak wysokiej jakości dowodów naukowych przemawiających za przewagą LDR-BT nad komparatorami w efektywności klinicznej, w przeglądzie poza analizami ekonomicznymi uwzględniono porównania kosztów.

Do przeglądu analiz ekonomicznych/kosztów włączono 13 publikacji z lat 2007-2013. Zdecydowana większość analiz dotyczy stosowania LDR-BT lub BT w USA; odnaleziono tylko 3 analizy europejskie: hiszpańską, francuską i brytyjską. W 6 analizach uzyskano wyniki wskazujące, że BT lub LDR-BT może być metodą leczenia tańszą niż RP i EBRT (zwłaszcza IMRT) – w populacji pacjentów ze zlokalizowanym RGK niskiego do pośredniego ryzyka. W 4 innych analizach uzyskano jednak wyniki wskazujące na wyższy koszt leczenia BT w porównaniu z leczeniem chirurgicznym, przede wszystkim standardową RP z dostępu załonowego. W 1 analizie LDR-BT była terapia droższą od EBRT (3D-CRT), ale w bardzo krótkim horyzoncie czasowym (6 mies.). Ponadto we wszystkich analizach, w których jako jedną z opcji postępowania uwzględniono postępowanie zachowawcze najczęściej polegające na odroczeniu pierwotnego leczenia radykalnego (AS), postępowanie takie okazywało się najbardziej kosztowo efektywne lub tańsze od wszystkich metod leczenia radykalnego, w tym BT, a w 1 analizie odroczone BT była terapią droższą ale skuteczniejszą (w rozumieniu zysku w QALYs) niż natychmiastowa BT. W porównaniu z HDR-BT, w 1 analizie LDR-BT była bardziej kosztowo efektywna (względem referencyjnej technologii IMRT) a w innej koszt procedury LDR-BT był niższy z perspektywy świadczeniodawcy.

Odnalezione analizy kosztów i ekonomiczne wskazują, że LDR-BT lub – ogólnie – BT może być terapią tańszą od dwóch najważniejszych aktywnych komparatorów (tj. RP i EBRT), zwłaszcza w grupie niskiego do pośredniego ryzyka. Wniosek ten ma mocniejsze podstawy w odniesieniu do porównania z EBRT (zwłaszcza IMRT) niż w porównaniu z RP - w szeregu analiz techniki RP, zwłaszcza otwarta RP załonowa, wiązały się z niższymi kosztami niż BT. Jednocześnie analizy wykazują, że u pacjentów z korzystnym rokowaniem odroczenie leczenia radykalnego (AS) jest bardziej efektywne kosztowo lub tańsze od natychmiastowego podjęcia leczenia, tak więc odroczone BT powinna być bardziej kosztowo efektywna od BT natychmiastowej. Należy jednak mieć na uwadze, że opisywane wnioski można wyprowadzić z analiz przeprowadzonych prawie wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego lub świadczeniodawców w USA, co poważnie ogranicza możliwość ich uogólnienia. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztów stosowania LDR-BT u pacjentów z RGK polskich warunkach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację analizy wpływu na budżet zawężono do najważniejszego przewidywanego jej zastosowania, tj. w leczeniu pacjentów z RGK niskiego ryzyka (przeważająco), w monoterapii, kwalifikujących się do leczenia radykalnego. W podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 3400 pacjentów (warianty skrajne: 800-6000), a grupy pacjentów, którzy zostaną poddani leczeniu samodzielną LDR-BT w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – na ok. 100 do 300 osób rocznie (wariant minimalny: ok. 13-39; maksymalny: 400-1176), co odpowiada 3,3-9,8% udziału w rynku terapii radykalnych (warianty skrajne: dwukrotnie niższy i wyższy udział LDR-BT niż w wariantcie podstawowym). Pozostały „rynek” podzielono pomiędzy RP, EBRT i HDR-BT w stosunku, odpowiednio, 50%/40%/10%. Procedurę LDR-BT (125I) wyceniono na 19 979,47 zł, w czym 92% stanowił koszt planowania i założenia implantów stałych (dane otrzymane z pojedynczego ośrodka). Koszt jednostkowy poszczególnych terapii, oszacowany jako suma średnich rocznych kosztów procedur i hospitalizacji (z wyjątkiem RP rozliczanej z katalogu grup), ważonych udziałami poszczególnych produktów rozliczeniowych w 2012 roku, był najwyższy dla LDR-BT (20 588 zł) i EBRT (20 168 zł), niższy w przypadku HDR-BT (14 631 zł) i najniższy dla RP (8 299 zł).

Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że całkowite wydatki na zabiegi lecznicze i hospitalizacje w scenariuszu, w którym LDR-BT jest terapią finansowaną ze środków publicznych będą wyższe, niż w przypadku kontynuacji aktualnego scenariusza. Roczne koszty scenariusza „istniejącego” w wariantcie podstawowym oszacowano na 46,5 mln zł (zakres w wariantach skrajnych: 10,9 – 82,1 mln zł), a scenariusza „nowego” - na 47,2 i 48,8 mln zł, odpowiednio w 1. i 3. roku finansowania (zakres w wariantach skrajnych: 11,0 – 84,8 mln zł w 1. roku i 11,2 – 90,2 mln zł w 3. roku). Kwalifikacja LDR-BT w leczeniu pacjentów z RGK jako świadczenia gwarantowanego może wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ na refundację zabiegów i hospitalizacji, ponieważ terapia ta zastąpi w pewnym stopniu inne metody leczenia radykalnego, związane z niższymi łącznymi kosztami zabiegów i hospitalizacji. Koszt inkrementalny wg podstawowego wariantu analizy może wynieść od 800 tys. do 2,3 mln zł, odpowiednio w 1. i 3. roku finansowania. Zakres kosztów inkrementalnych w

3. roku finansowania, zgodnie z wynikami wariantów skrajnych, określono na od niespełna 300 tys. do 8,1 mln zł.

W wydanej na potrzeby kwalifikacji przedmiotowego świadczenia opinii, Prezes NFZ przewiduje, na podstawie danych przedstawionych przez zleceniodawcę, że wprowadzenie opiniowanego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych „nie powinno znacząco wpłynąć na zwiększenie wydatkowanych środków finansowych”. Wnioski z analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez Agencję nie są sprzeczne z tą oceną w zakresie początkowych wydatków NFZ, o ile rozwój sytuacji w zakresie liczebności populacji docelowej i stopnia upowszechnienia terapii będzie odpowiadał założeniom wariantu minimalnego do podstawowego. W kierunku zmniejszenia przewidywanych wydatków generowanych przez stosowanie LDR-BT może działać w przyszłości spadek cen źródeł promieniotwórczych w wyniku konkurencji cenowej pomiędzy producentami; do pewnego stopnia wyższe wydatki początkowe na LDR-BT mogą być w dłuższej perspektywie czasowej kompensowane przez niższe, w porównaniu z terapiami konkurencyjnymi, koszty obserwacji i leczenia powikłań (na co wskazują wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych i kosztów, zwłaszcza w porównaniu z EBRT).

Z uwagi na skrócony tryb oceny świadczenia istotne założenia analizy oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych a niektóre - przyjęto arbitralnie. Wśród ograniczeń analizy należy również wymienić nieuwzględnienie innych zastosowań LDR-BT niż w monoterapii pacjentów z grupy niskiego ryzyka progresji; w zakresie wartości i częstości stosowania poszczególnych świadczeń zasadniczo bazowano na danych NFZ, niemniej wymienione parametry w populacji pacjentów z rozpoznaniem C61 mogą nie w pełni odpowiadać parametrom docelowej populacji analizy (m.in. nie było możliwe również wyodrębnienie świadczeń rozliczanych w przypadku monoterapii od terapii skojarzonych, stosowanych u pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem progresji). Wstępna wycena procedury LDR-BT wykorzystana w analizie pochodzi od pierwotnego wnioskodawcy i dotyczy wyłącznie leczenia z zastosowaniem izotopu 125I. Wyniki analizy odzwierciedlają wyłącznie początkowe wydatki NFZ na leczenie (koszty zabiegów i hospitalizacji); modelowanie kosztów i oszczędności generowanych w dłuższym horyzoncie czasowym było przedmiotem większości opublikowanych analiz ekonomicznych/kosztów opisanych w ramach niniejszego raportu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych odnaleziono 24 publikacje spełniające przyjęte kryteria włączenia, w tym 2 opracowania polskie, 9 europejskich – międzynarodowych i krajowych, 9 z krajów Ameryki Północnej, 2 australijskie oraz 2 publikacje wydane przez Prescrire International.

Wszystkie opracowania włączone do przeglądu zawierały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania LDR-BT (lub ogólnie - brachyterapii) z założeniem radykalnym, u pacjentów z RGK ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym, bez przerzutów odległych, jako terapii opcjonalnej wobec prostatektomii radykalnej (RP) i teleradioterapii (EBRT) a także – w grupie z RGK niskiego ryzyka – wobec aktywnego nadzoru (AS). Różnice dotyczyły szczegółowych wskazań i przeciwwskazań do stosowania tej metody leczenia oraz interpretacji siły wniosków z dowodów naukowych w zakresie efektywności klinicznej. Za najlepszych kandydatów do samodzielnej LDR-BT uważa się na ogół pacjentów z RGK niskiego ryzyka progresji. Pacjenci z RGK pośredniego ryzyka stanowią niejednorodną grupę pacjentów, w której do opcji, którą można rozważyć, zalicza się LDR-BT w skojarzeniu (jako boost - miejscowe podwyższenie dawki) z EBRT, niemniej wybrani, dobrze rokujący pacjenci z tej grupy mogą być również kandydatami do samodzielnej LDR-BT; jednocześnie zauważa się, że jako boost częściej stosowana jest technika HDR-BT. W grupie wysokiego ryzyka/pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym preferowane jest na ogół leczenie skojarzone i LDR-BT stosowana jako boost z EBRT zgodnie z niektórymi wytycznymi – zwłaszcza z USA - może stanowić opcję w tym wskazaniu; inni autorzy uznają tę formę terapii jako metodę eksperymentalną, nie formułują zaleceń wobec jej stosowania lub nie wymieniają wśród metod zalecanych w RGK wysokiego ryzyka. LDR-BT może stanowić również opcję leczenia ratunkowego, u starannie wybranych pacjentów z miejscową wznową RGK po nieskutecznej pierwotnej EBRT lub BT.

Zarówno w starszych wytycznych, jak i w rekomendacjach wydanych w ostatnich latach, z uwzględnieniem większego zakresu danych naukowych, podkreśla się brak wysokiej jakości badań z randomizacją, które umożliwiałyby wiarygodne porównanie RP, EBRT i LDR-BT pod względem efektywności klinicznej. We wnioskach z przeglądów danych naukowych zauważa się, że dostępne badania obserwacyjne (w większości serie przypadków) nie wykazują konsekwentnych różnic w skuteczności – głównie definiowanej jako przeżycie bez wznowy biochemicznej - samodzielnie stosowanych RP, EBRT i BT w grupie pacjentów z korzystnym rokowaniem, widoczne są natomiast różnice w częstości poszczególnych powikłań. Na podstawie danych dostępnych w czasie formułowania rekomendacji uważano, że BT – pod warunkiem właściwej selekcji pacjentów – daje przeżycie swoiste dla nowotworu porównywalne do pozostałych opcji leczniczych, ponadto

każda z opcji charakteryzuje się specyficznym profilem działań niepożądanych, o czym powinien być informowany pacjent, podejmujący świadomą decyzję o wyborze terapii.

We wszystkich wytycznych, w których rozważano kwestię wyboru izotopów jako źródła stosowane/zalecane w LDR-BT, wymieniano ^{125}I i ^{103}Pd . W wytycznych EAU (2013) mianem źródła „standardowego” określono ^{125}I , natomiast ^{103}Pd wg autorów wytycznych może być stosowany w gorzej zróżnicowanych guzach, o szybkim czasie podwajania. Według PEBC/CCO (2012) oraz ABS (2012) zastosowanie ^{125}I i ^{103}Pd jest uzasadnione u chorych z RGK, natomiast stan badań naukowych nie umożliwia sformułowania rekomendacji w odniesieniu do stosowania ^{131}Cs . W ograniczonym zakresie był stosowany również izotop ^{198}Au ale obecnie nie jest on zalecany do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej (ABS, 2012). Ponadto wg EAU (2013) pierwszy wybór powinno stanowić zastosowanie ziaren połączonych polimerami (stranded seeds) – ze względu na mniejsze ryzyko migracji ziaren w porównaniu z ziarnami niepołączonymi (loose seeds).

Odnaleziono rekomendacje 2 instytucji publicznych – australijskiej (MSAC) i francuskiej (HAS) oraz stanowiska 6 prywatnych ubezpieczycieli działających w USA. Wszystkie odnalezione rekomendacje i stanowiska są pozytywne wobec finansowania brachyterapii (w tym LDR-BT) w leczeniu pacjentów z RGK spełniających określone kryteria lub – w przypadku rekomendacji dotyczących refundacji wyrobów medycznych – pozytywnie rekomendują refundację ziaren ^{125}I stosowanych w brachyterapii RGK metodą implantacji stałych źródeł. Australijska agencja MSAC (2011) w ostatniej rekomendacji zalecała finansowanie ze środków publicznych LDR-BT ^{125}I w leczeniu zlokalizowanego RGK (stadium zaawansowania klinicznego T1 lub T2), ze stężeniem PSA ≤ 10 ng/l i Gl.s. ≤ 7 ; w odniesieniu do finansowania LDR-BT w leczeniu pacjentów z rakiem Gl.s.=7 za właściwe uznano stosowanie LDR-BT w pierwszej linii monoterapii u pacjentów z Gl.s. $<(3+4)=7$ natomiast w przypadku Gl.s. $(4+3)=7$ LDR-BT powinna być w opinii MSAC elementem leczenia skojarzonego. W rekomendacjach HAS, dotyczących refundacji promieniotwórczych ziaren ^{125}I , z 2004 roku rekomendowano zawężenie refundacji ocenianych izotopów do leczenia pacjentów z RGK z korzystnym rokowaniem, definiowanym poprzez spełnienie następujących kryteriów: rak nie przekraczający torebki stercza, maksymalnie w stadium T2a (ograniczony do jednego płata); PSA < 10 ng/ml; mała objętość guza; rak dobrze zróżnicowany (Gl.s. < 7); objętość gruczołu krokowego < 50 cm³; brak zaburzeń mikcji, które mogłyby ulec zaostrzeniu po implantacji, a w 2006 roku wskazania refundacyjne definiowano jako „RGK w stadium T1-T2a, Gl.s. 2-7, PSA < 10 ng/ml, objętość gruczołu krokowego < 50 ml” albo „leczenie w monoterapii pacjentów ze zlokalizowanym RGK, z korzystnym rokowaniem”. W stanowiskach amerykańskich towarzystw ubezpieczeniowych brachyterapię (w tym LDR-BT) określa się jako leczenie „niezbędne ze wskazań medycznych” w leczeniu zlokalizowanego RGK, jako leczenie samodzielne lub w skojarzeniu z EBRT. Podkreśla się jednocześnie, że pozytywne stanowiska dotyczą brachyterapii całego gruczołu krokowego; brachyterapia ogniskowa (focal) lub nie obejmująca całego gruczołu (subtotal) uważana jest za terapię eksperymentalną.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM–DS–0430-21-2011, Leczenie raka stercza brachyterapią o niskiej mocy dawki (LDR), lipiec 2013 r.

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

1. Nie dotyczy



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne refundowanie leku Levemir we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu II leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne refundowanie leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA1c $\geq 8\%$), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%.

Uzasadnienie

Levemir (insulina detemir) należy do grupy insulin o zmodyfikowanych właściwościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowana w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. Ponadto u pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2013 r. znak MZ-PLR-460-16321-196/JM/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN: 5909990005741 we wskazaniu: Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie



muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr. 0 poz. 388).

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby. W porównaniu z insuliną NPH (Obojętna Protamina Hagedorna) profil działania produktu Levemir jest statystycznie istotnie mniej zmienny, a zatem bardziej przewidywalny, co potwierdzono porównując wewnątrzsobnicze współczynniki zmienności całkowitego i maksymalnego efektu farmakodynamicznego.

Alternatywne technologie medyczne

Modyfikacja stylu życia; terapia doustna skojarzona, insulinoterapia prosta; insulinoterapia złożona

Skuteczność kliniczna

[Redacted clinical effectiveness data]

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted safety data]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted risk sharing instrument proposals]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W wyniku analizy podstawowej [Redacted cost-effectiveness data]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levemir proponowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Przyjęto, że preparat Levemir będzie dostępny [Redacted]. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym. W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Levemir [Redacted]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (z których 2 dotyczyły leczenia cukrzycy u dzieci w wieku 2-5 lat) i jedną rekomendację negatywną.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-2/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie, lipiec 2013.

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

1. Przedstawienie stanowiska eksperckiego – 

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45 B, 02-146 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45 B, 02-146 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45 B, 02-146 Warszawa, Polska

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 147/2013 z dnia 29 lipca 2013

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557514, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”

Rada uważa za niezasadne finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557514, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD 10 N 18)”.

Uzasadnienie

Niedożywienie jest istotnym problemem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdyż związane jest z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności. Dane naukowe na skuteczność Renilonu są jednak bardzo skąpe i niewystarczające do wydania pozytywnej opinii. Oparte są na zaledwie dwóch badaniach pierwotnych, głównie badaniu Fouque i wsp. z 2008 r – kontrolowanym, ale o niskiej jakości (2 punkty w skali Jadad), niezaślepionym, obejmującym 46 chorych (w grupie kontrolnej 40), trwającym tylko 3 miesiące, przy czym utrata z badania wyniosła u 20%. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji ITT wskazują na nieefektywność kosztową suplementacji preparatem Renilon w każdej analizowanej perspektywie, w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR >121 tys zł).

Obserwacyjne badanie Małgorzewicz i wsp. obejmowało 27 pacjentów leczonych Renilonem i 25 z grupy kontrolnej (stanowili ją dobrze odżywieni chorzy) wykazało statystyczny wzrost stężenia albuminy i prealbuminy w surowicy krwi, bez zmian w innych badanych parametrach.

Charakterystyka populacji w obu badaniach jest inna niż w proponowanym programie lekowym (SGA, BMI). Badanie Fouque 2008 obejmowało chorych z BMI >23 kg/m²; natomiast badanie Małgorzewicz 2011 obejmowało pacjentów z SGA >4 oraz BMI >23 kg/m².

Narodowy Fundusz Zdrowia, opiniujący projekt programu lekowego, zauważył że opis świadczenia zawiera szereg nieprawidłowości. Zakwestionowane zostały kryteria włączenia do programu, a także stwierdzono, że proces monitorowania realizacji programu (wykonywany co 3 miesiące, oceniający wzrost poziomu BMI, stężenia albuminy we krwi i liczby punktów w skali SGA), nie zakłada



możliwości wyłączenia z udziału w programie w przypadku stwierdzenia nieskuteczności „terapii”.

Przedmiot wniosku

W dniu 15 maja 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 15 maja 2012 r., znak: MZ-PL-460-16088-66/KKS/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514 i Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg wytycznych The National Kidney Foundation Kidney Diseases Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) to stan, w którym spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- 1) Uszkodzenie nerek utrzymujące się ≥ 3 miesiące, definiowane jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości nerek, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, co objawia się nieprawidłowościami morfologicznymi lub markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w badaniach krwi lub moczu (albuminuria), bądź w badaniach obrazowych;
- 2) GFR <60 ml/min/1,73m² przez ≥ 3 miesiące, z uszkodzeniem nerek lub bez.

Obecnie coraz rzadziej używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN), które odnosi się do stadiów 2-5 PChN; stadium 5 nazywa się schyłkową niewydolnością nerek (SNN) lub mocnicą.

Pacjenci, u których zdiagnozowano 4 stadium choroby powinni rozpoczynać leczenie nerkozastępcze, natomiast chorzy z stadium 5 wymagają leczenia nerkozastępczego.

Niedożywienie to zespół objawów niedoboru podstawowych składników odżywczych (węglowodanów, tłuszczów, białek, witamin lub pierwiastków śladowych) spowodowany ich niedostateczną podażą (w sytuacji normalnego lub zwiększonego zapotrzebowania), zaburzeniami wchłaniania lub nadmierną utratą, w chorobie lub po urazie nasilany przez reakcję zapalną (ostrą lub przewlekłą).

Zachorowalność roczna na PChN wynosi ok. 15/100 000. W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30% >65 . r.), a PNN – u ok. 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce dla stadium 4 i 5 PChN wynosi odpowiednio 7,7/1 000 i 5,7/1 000 chorych.

Niedożywienie u chorych leczonych nerkozastępczo stanowi poważny problem kliniczny. Szacuje się, że (w zależności od stosowanej metody i badanej populacji) niedożywienie występuje u 23-76% pacjentów hemodializowanych i 18-50% pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Należy zwrócić uwagę na kontrowersje odnośnie przyczyn niedożywienia u pacjentów dializowanych. Uważa się, że niedożywienie w PChN ma dwa komponenty. Pierwszy, odnoszący się do niedostatecznej podaży składników odżywczych, który jest odwracalny pod wpływem leczenia dietetycznego i drugi odnoszący się do stanu zapalnego, w którym suplementacja składników odżywczych nie zmniejsza śmiertelności ani nie podwyższa stężenia albumin. Udział obu tych komponentów w obserwowanym u większości chorych procesie wyniszczania się może być różny, najczęściej jednak wydaje się on w dużo większej mierze konsekwencją stanu zapalnego niż niedostatecznego poboru pokarmów.

W mechanizmie niedożywienia w przebiegu stanu zapalnego biorą udział: nasilenie procesów katabolicznych w ustroju, z proteolizą w mięśniach szkieletowych, wzrost spoczynkowego zużycia energii, zmniejszenie syntezy albumin i niektórych innych białek, jak transferyna i hemoglobina.

Cytokiny hamują również apetyt i zwalniają opróżnianie się żołądka albo wskutek działania miejscowego albo za pośrednictwem centralnego układu nerwowego; niektóre badania sugerują również rolę podwyższonych stężeń leptyny.

Badania eksperymentalne wskazują, że niedożywienie może być nie tylko skutkiem, ale i przyczyną zapalenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego przeznaczony dla pacjentów poddanych dializoterapii w przewlekłej chorobie nerek.

Alternatywne technologie medyczne

Rekomendacje EBPB 2007, jak również opinie ekspertów wskazują jako standard postępowania poradnictwo żywieniowe. W terapii niedożywienia u pacjentów przewlekle dializowanych rekomenduje się również stosowanie suplementów diety dedykowanych tej grupie pacjentów: Renilon 7.5, Nutricia; Nepro Carb Steady, Abbott Nutrition (nieдоступny w Polsce); Novasource Renal, Nestle (nieдоступny w Polsce).

W przypadku poważnego niedożywienia i/lub braku uzyskiwania poprawy stosuje się żywienie dojelitowe, pozajelitowe lub leki anaboliczne.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje dotyczące stosowania preparatu Renilon 7.5 u pacjentów przewlekle dializowanych, u których wystąpiło niedożywienie. Spośród włączonych badań, jedno było niezaślepionym, randomizowanym badaniem z grupą kontrolną (Fouque 2008), pozostałe było badaniem obserwacyjnym (Małgorzewicz 2011). Z uwagi na różnice metodyczne pomiędzy włączonymi badaniami wyniki obu badań przedstawiono oddzielnie.

W badaniu Fouque 2008 statystycznie istotne różnice zaobserwowano dla punktów końcowych odnoszących się do przyjmowanych wartości odżywczych: energia (kalorie) w przeliczeniu na kg masy ciała (Renilon 7.5 vs. kontrola, $p < 0,001$ i $t=0$ vs. $t=3$ miesiące, $p=0,03$) i spożycia białek w przeliczeniu na kg masy ciała ($t=0$ vs. $t=3$, $p < 0,01$) (dane przedstawione w formie graficznej) oraz spożycia tłuszczu ($7,4 \pm 17,3$ (kontrola) vs. $1,8 \pm 21,3$ (Renilon)) [g/dzień].

Powyższe różnice zaobserwowano tylko w grupie suplementowanej w porównaniu wyników przed i po rozpoczęciu badania (analiza *per protocol* – PP). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych (analiza PP i *intention-to-treat* – ITT).

Jakość życia oceniono w oparciu o kwestionariusz SF-36. Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano pomiędzy grupą przyjmującą analizowany preparat a grupą kontrolną (analiza PP) dla dwóch domen kwestionariusza (ogólny stan zdrowia, ból). Nie zaobserwowano różnic dla pozostałych domen (analiza PP oraz ITT).

W badaniu Małgorzewicz 2011, porównując wyniki sprzed rozpoczęcia i po zakończeniu badania, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę dla stężenia albumin ($p=0,02$) i prealbumin ($p=0,03$). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla pozostałych analizowanych parametrów.

W opinii analityka AOTM, wyniki analizy klinicznej należy traktować z bardzo dużą ostrożnością. Za takim wnioskiem przemawia niewielka liczba badań, ich jakość oraz jakość syntezy wyników w analizie Wnioskodawcy. W kontekście analizowanego wskazania i kryteriów wnioskowanego programu lekowego, wyniki nie wskazują skuteczności preparatu Renilon 7.5 w terapii niedożywienia u pacjentów przewlekle dializowanych.

Odmianą kwestią jest interpretacja wyników w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego i poruszanych w literaturze naukowej kontrowersji odnośnie przyczyny niedożywienia, która jest związana nie tylko z nieodpowiednią podażą składników żywieniowych, ale również z procesami zapalnymi występującymi u pacjentów poddanych dializie.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii raportowano tylko w jednym badaniu.

Raportowano 43 działania niepożądane, z których 21 uznano za poważne (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica przetoki, niedokrwienie kończyn dolnych i sepsa). Żaden z raportowanych efektów niepożądanych nie został uznany za związany z przyjmowaniem suplementu oraz nie zaobserwowano różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy badanymi grupami. Zidentyfikowano 6 działań niepożądanych, które zidentyfikowano, jako potencjalnie związane z przyjmowaniem preparatu Renilon 7.5 – hiperglikemia (n=1), wymioty (n=2), łagodny ból brzucha (n=2) oraz luźny stolec (n=1).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Renilon 7.5 stosowanego w terapii niedożywienia u przewlekle dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Przeprowadzono analizę efektywności kosztów, w oparciu o prosty model ekonomiczny (model Markowa), w którym wykorzystano dostępne dane z badania Fouque 2008 dotyczące zmiany jakości życia pacjentów leczonych preparatem Renilon. Dodatkowo, w analizie wrażliwości wykorzystano dane z badania Małgorzewicz 2011 dotyczące zmiany poziomu albumin, przekładające się bezpośrednio na ryzyko zgonu w badanej populacji. Analizę przeprowadzono uwzględniając dwa modele finansowania świadczenia: finansowanie w ramach programu lekowego oraz finansowanie w ramach listy leków refundowanych. W przypadku modelu finansowania w ramach programu lekowego, w analizie uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Dla modelu finansowania w ramach listy leków refundowanych analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Niezależnie od modelu finansowania świadczenia analizę przeprowadzono w 3-miesięcznym i rocznym horyzoncie obserwacji, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem preparatu Renilon oraz w przypadku modelu finansowania w ramach programu lekowego, zryczałtowane koszty monitorowania leczenia.

Wnioskodawca założył, że komparatorem w analizowanym wskazaniu jest standardowa dieta i za jej koszt przyjął 0 zł. Przyjęcie takiego założenia jest uproszczeniem, gdyż pacjenci dializowani stosują dietę, a wystąpienie u nich niedożywienia powoduje jej zmianę, co przekłada się na odmienne koszty standardowej diety osoby dializowanej i koszty diety u pacjenta z niedożywieniem. W opinii analityków AOTM, zasadnym rozwiązaniem byłaby próba oszacowania kosztów diety osoby niedożywionej i uwzględnienie jej w analizie.

Analiza wykazała, że niezależnie od przyjętego modelu finansowania świadczenia oraz perspektywy analizy suplementacja diety preparatem Renilon jest w wariantach podstawowym strategią efektywną kosztowo.

Dla modelu finansowania świadczenia w ramach listy leków refundowanych oszacowane roczne koszty leczenia wyniosą [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Zysk QALY związany ze stosowaniem preparatu Renilon oszacowano na poziomie od 0,08827 do 0,12592, co przekłada się na ICUR na poziomie od [redacted] i od [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym ICUR dla 12-miesięcznego horyzontu analizy wynosi [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, tj. blisko dwukrotnie mniej niż ustawowy próg opłacalności (3xPKB per capita). Dla modelu finansowania świadczenia w ramach programu lekowego oszacowane roczne koszty leczenia wyniosą

[REDAKTOWANE], a wartość ICUR dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniesie [REDAKTOWANE].

Analiza wrażliwości wykazała, że suplementacja preparatem Renilon w horyzoncie 3 miesięcy i perspektywie programu lekowego jest nieefektywna kosztowo w przypadku uwzględnienia w analizie populacji ITT (ICUR = 121 775,23 PLN/QALYG) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równego 3 miesiące (ICUR = 127 507,01 PLN/QALYG). W przypadku perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie równym 3 miesiące, otrzymano zbliżone wyniki – suplementacja preparatem Renilon okazała się nieefektywna kosztowo przy uwzględnieniu w analizie populacji ITT (ICUR = 129 873,32 PLN/QALYG) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równego 3 miesiące (ICUR = 135 986,27 PLN/QALYG).

W analizie wrażliwości w perspektywie wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta, terapia preparatem Renilon okazała się nieefektywna kosztowo w przypadku uwzględnienia w analizie populacji ITT w 3-miesięcznym (ICUR = 141 940,53 PLN/QALYG) i 12-miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR = 114 627,33 PLN/QALYG) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równego 3 miesiące w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR = 148 621,46 PLN/QALYG).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801,00 zł, cena progowa zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 wynosi [REDAKTOWANE].

Ograniczenia analizy

W opinii analityków Agencji, do najważniejszych ograniczeń analizy należy oparcie analizy o ograniczone dowody naukowe. W szczególności, dotyczy to oparcia analizy podstawowej na wynikach badania Fouque 2008 dla populacji PP, z której utrata z badania wyniosła 20%. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji ITT wskazują na nieefektywność kosztową suplementacji preparatem Renilon w każdej analizowanej perspektywie w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym.

W analizie wrażliwości uwzględniono wpływ stosowania preparatu Renilon na ryzyko zgonu. Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Małgorzewicz 2011, w którym oceniano wpływ suplementacji preparatem Renilon na poziom albumin w surowicy krwi, przy czym należy podkreślić, że było to badanie obserwacyjne, w którym grupą kontrolną byli pacjenci dobrze odżywieni.

W opinii Wnioskodawcy, ograniczeniem analizy są założenia dotyczące dynamiki zmiany wartości użyteczności między 1. a 4. miesiącem. W analizie podstawowej przyjęto, że zmiana jakości życia jest stała i zmienia się liniowo w czasie, podczas gdy w analizie wrażliwości testowano scenariusze skokowej zmiany jakości życia – po 1. lub po 3. miesiącu leczenia. Zmienność tego parametru nie wpłynęła w sposób istotny na wyniki analizy dla 12-miesięcznego horyzontu obserwacji, ale miała istotny wpływ na wyniki dla 3 miesięcznego horyzontu obserwacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym, koszty inkrementalne przedstawione w analizie Wnioskodawcy wyniosły 3 012 932 zł dla 1 roku, 5 489 074 zł dla 2 roku i 5 939 566 zł dla 3 roku finansowania. W wariantcie minimalnym, koszty inkrementalne kształtują się następująco: 927 261 zł dla 1 roku, 1 689 051 zł dla 2 roku i 1 835 958 zł dla 3 roku; natomiast w wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne wyniosły 11 158 890 zł dla 1 roku, 20 322 729 zł dla 2 roku i 22 009 890 zł dla 3 roku finansowania.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym, w porównaniu do wyników analizy Wnioskodawcy, obliczone przez Agencję kwoty są ok. dwukrotnie niższe. Analitycy Agencji swoje obliczenia oparli o dane Narodowego Funduszu Zdrowia odnoszące się do dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ICD 10 N 18).

W przypadku wariantu minimalnego, kwoty obliczone przez Agencję są ok. 5-krotnie niższe, a w przypadku wariantu maksymalnego ok. 2-krotnie wyższe. Różnice w obliczeniach w przypadku wariantów skrajnych wynikają głównie z wielkości populacji wskazanych przez ekspertów.

W opinii analityków AOTM, z uwagi na trudność w oszacowaniu populacji oraz niepewność wniosków płynących z analizy ekonomicznej, jako wariant najbardziej prawdopodobny należy przyjąć, że zakres dodatkowych kosztów płatnika publicznego będzie odpowiadał otrzymanym w obliczeniach Wnioskodawcy i Agencji, tj. 3 012 932 – 5 251 375 zł dla 1 roku; 5 489 074 – 9 419 672 zł dla 2 roku i 5 939 566 – 9 909 239 zł dla roku 3 finansowania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Narodowy Fundusz Zdrowia w piśmie skierowanym do Agencji, opiniując projekt programu lekowego zauważył, że opis świadczenia zawiera szereg nieprawidłowości. Zakwestionowane zostały kryteria włączenia do programu, a także stwierdzono, że „proces monitorowania realizacji programu (wykonywany co 3 miesiące, oceniający wzrost poziomu BMI, stężenia albumin we krwi i liczby punktów w skali SGA), nie zakłada możliwości wyłączenia z udziału w programie w przypadku stwierdzenia nieskuteczności „terapii””.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-6, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514 i Renilon 7.5 o smaku karmelowym; płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 w ramach programu lekowego: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”, 8 lipca 2013.

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

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nutricia Polska Sp. z o.o.o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 148/2013 z dnia 29 lipca 2013

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557439, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”

Rada uważa za niezasadne finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557439, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD 10 N 18)”

Uzasadnienie

Niedożywienie jest istotnym problemem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdyż związane jest z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności. Dane naukowe na skuteczność Renilonu są jednak bardzo skąpe i niewystarczające do wydania pozytywnej opinii. Oparte są na zaledwie dwóch badaniach pierwotnych, głównie badaniu Fouque i wsp. z 2008 r – kontrolowanym, ale o niskiej jakości (2 punkty w skali Jadad), niezaślepionym, obejmującym 46 chorych (w grupie kontrolnej 40), trwającym tylko 3 miesiące, przy czym utrata z badania wyniosła u 20%. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji ITT wskazują na nieefektywność kosztową suplementacji preparatem Renilon w każdej analizowanej perspektywie, w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR >121 tys zł).

Obserwacyjne badanie Małgorzewicz i wsp. obejmowało 27 pacjentów leczonych Renilonem i 25 z grupy kontrolnej (stanowili ją dobrze odżywieni chorzy) wykazało statystyczny wzrost stężenia albuminy i prealbuminy w surowicy krwi, bez zmian w innych badanych parametrach.

Charakterystyka populacji w obu badaniach jest inna niż w proponowanym programie lekowym (SGA, BMI). Badanie Fouque 2008 obejmowało chorych z BMI >23 kg/m²; natomiast badanie Małgorzewicz 2011 obejmowało pacjentów z SGA >4 oraz BMI >23 kg/m².

Narodowy Fundusz Zdrowia, opiniujący projekt programu lekowego, zauważył że opis świadczenia zawiera szereg nieprawidłowości. Zakwestionowane zostały kryteria włączenia do programu, a także stwierdzono, że proces monitorowania realizacji programu (wykonywany co 3 miesiące, oceniający wzrost poziomu BMI, stężenia albuminy we krwi i liczby punktów w skali SGA), nie zakłada



możliwości wyłączenia z udziału w programie w przypadku stwierdzenia nieskuteczności „terapii”.

Przedmiot wniosku

W dniu 15 maja 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 15 maja 2012 r., znak: MZ-PL-460-16088-66/KKS/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514 i Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 147/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 147/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-6, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514 i Renilon 7.5 o smaku karmelowym; płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 w ramach programu lekowego: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”, 8 lipca 2013.

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

1. Nie dotyczy



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 149/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we
wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół
Cushinga

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga.

Uzasadnienie

Metopirone jest rzadko stosowany, ale skutecznie obniża poziom kortyzolu u pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga. Lek także jest przydatny w celach diagnostycznych (testy czynnościowe przysadki). Lek powinien być refundowany w razie wystąpienia konieczności importu docelowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 14.06.2013 r. dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

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

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga (ZC; ICD 10: E24) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GKS).

Endogenny ZC

- ZC niezależny od wydzielania kortykotropiny (ACTH), czyli postać nadnerczowa (pierwotna nadczynność nadnerczy), stanowi 15-20% przypadków endogennego ZC. Przyczyny:
 - autonomiczny guz albo mnogie guzy kory nadnerczy (KN), gruczolak albo rak;
 - zmiany rozrostowe nadnerczy (makro- i mikroguzkowe);
 - aktywująca mutacja receptora melanokortynowego MC2 (bardzo rzadko).
- ZC zależny od ACTH - wtórna nadczynność nadnerczy, Choroba Cushinga. Jest to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem ACTH przez gruczolak przysadki. Około 70% przypadków endogennego ZC. Przyczyny:



- o postać przysadkowa (najczęściej);
- o zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (rzadziej);
- o zespół ektopowego wydzielania podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH, najrzadziej).

Egzogenny ZC

- ZC spowodowany lekami glikokortykosteroidowymi.

Hiperkortyzolemia wywołuje bardzo charakterystyczny obraz zaburzeń. Do klasycznych zmian somatycznych należą:

- otyłość centralna;
- zaokrąglenie i zaczerwienienie (plethora) twarzy;
- zaniki mięśni;
- czerwono sine rozstępy skóry.

Częste zaburzenia metaboliczne to:

- upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca;
- dyslipidemia;
- osteoporoza;
- hipokaliemia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Metopirone (metyraponum, metyrapon), Kod ATC: V04CD01; Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki diagnostyczne, Testy czynnościowe przysadki.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (FDA): 4-12-1961

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Farmakologiczny mechanizm działania preparatu Metopirone polega na blokowaniu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy przemiany 11-deoksykortyzolu (11DK) do kortyzolu oraz przemiany deoksykortykosteronu (DOC) do kortykosteronu. Metopirone hamuje enzymatyczną hydroksylację w pierścieniu steroidowym (przy udziale 11 β -hydroksylazy), a tym samym obniża stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększa wydzielanie ACTH, który stymuluje syntezę steroidów nadnerczowych. Ponieważ dalszy metabolizm steroidów nadnerczowych jest zablokowany przez obecność metopirone, następuje ich nagromadzenie w organizmie.

Alternatywne technologie medyczne

Ketokonazol, mitotan, pasireotyd, kabergolin, radioterapia, leczenie operacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono łącznie 10 publikacji dotyczących terapii ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga za pomocą metopirone. Są to badania obserwacyjne i opisy przypadków.

Metopirone był skutecznie stosowany do obniżania poziomu kortyzolu u pacjentów cierpiących na ACTH-zależny i ACTH-niezależny zespół Cushinga. Dawka leku była dostosowywana do pacjenta na podstawie odpowiedzi na leczenie, jak i występujących działań niepożądanych, i wynosiła od 0,5 do 6 g/d (w 3-4 dawkach, najlepiej po posiłku w celu uniknięcia zaburzeń ze strony układu pokarmowego). Preparat stosowany jest w trakcie przygotowania pacjentów do zabiegu operacyjnego, jak i jako leczenie podstawowe u osób z przeciwwskazaniami do tego typu zabiegów. Zastosowanie preparatu

Metopirone skutecznie obniżało stężenie kortyzolu we krwi pacjentów, niezależnie od etiologii leczonego zespołu Cushinga.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Metopirone (metyraponum) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych. Dotychczas (dane dotyczą roku 2012 i 2013) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia procedował w sprawie Metopirone w liczbie jak poniżej:

Tabela 1. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Metopirone (metyraponum) za lata 2012 i 2013

Rok	Wskazanie	Liczba sprowadzonych opakowań	Kraj pochodzenia	Łączna kwota zgód na import docelowy (PLN, netto)
2012	ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga	15 op. á 100 sztuk	Wielka Brytania	8 690,00
2013	ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga	17 op. á 100 sztuk	Wielka Brytania	42 281,00

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-RK-0431-10/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Metopirone (metyraponum) tabletki á 250 mg we wskazaniach: ACTH-zależny zespół Cushinga, ACTH-niezależny zespół Cushinga” Warszawa, lipiec 2013r.

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

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości
nr 239/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię w sprawie odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Uzasadnienie

Odejście od określania materiałów stomatologicznych przy udzielaniu świadczeń spowodowałyby znaczącą zmianę w sposobie ich realizacji – brak współpłacenia przez pacjenta.

Decyzja taka powinna zostać podjęta na podstawie analizy pełnych danych, po rozważeniu wszystkich jej aspektów, w tym oszacowania skutków finansowych wynikających z niniejszych zmian. Brak jest danych niezbędnych do oceny, np. informacji o liczbie świadczeń realizowanych w poszczególnych zakresach.

Wyjaśnienia wymaga wiele kwestii, m.in.:

- czy pacjent będzie mógł oczekiwać wykonania świadczenia za pomocą dowolnie wybranego materiału stomatologicznego, o ile nie będzie ku temu przeciwwskazań natury medycznej,*
- na jakiej podstawie pacjent będzie mógł dochodzić swoich praw w przypadku odmowy wykonania takiego świadczenia,*
- czy po usunięciu pkt 1 z załącznika 12 w/w rozporządzenia Ministra Zdrowia nie dojdzie do spadku jakości świadczonych usług stomatologicznych.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15.07.2013 r., znak: MZ-OLG-400-31887-7/ES/13, dotyczyło przygotowania opinii Prezesa AOTM w sprawie odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz. U. z 2009 r. Nr 140, poz. 1144 z późn. zm.) i wiążących się z tym skutków finansowych.

Skierowano pismo do NFZ w celu przedstawienia źródeł oszacowania kosztu dla NFZ w kwocie 420 mln PLN przytoczonego w zleceniu MZ. Do dnia 25.07.2013 r. nie otrzymano odpowiedzi.



Poproszono również Ministra Zdrowia o wyjaśnienia, na jakiej podstawie oszacowano, że po usunięciu pkt. 1 załącznika 12 nie dojdzie do wzrostu kosztów świadczeń stomatologicznych oraz czy w opinii Ministerstwa Zdrowia, po usunięciu pkt. 1 załącznika 12, nie dojdzie do spadku jakości świadczonych usług stomatologicznych przez świadczeniodawców.

Następnie w toku prac wystąpiono do Konsultantów Krajowych w dziedzinie stomatologii zachowawczej z endodoncją, ortodoncji, periodontologii oraz chirurgii stomatologicznej z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej. Do dnia 25.07.2013 r. nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

Prezes AOTM przekazał Radzie zebrane materiały z prośbą o wydanie opinii Rady.

Problem decyzyjny

Obecnie w koszyku świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego znajdują się świadczenia, określone w załącznikach od 1 do 12 w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz. U. z 2009 nr 140 poz. 1144 z późn. zm.). Świadczenia wymienione w tych załącznikach są w 100% refundowane dla pacjentów. Dodatkowo potwierdzone jest to w zarządzeniu Nr 55/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2010 r z późn. zmianami w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie stomatologiczne w § 15 pkt 6 „Świadczenia gwarantowane, o których mowa w Rozporządzeniu MZ, są w całości finansowane ze środków pochodzących z umów zawartych z Narodowym Funduszem Zdrowia i nie podlegają współfinansowaniu przez świadczeniobiorców”.

Możliwość współpłacenia za świadczenia stomatologiczne wynika z zapisu §15 pkt 7 tego samego zarządzenia prezesa NFZ - „Świadczenia wykonywane w innym standardzie niż określone w Rozporządzeniu MZ, w całości finansowane są przez świadczeniobiorcę”.

Wydanie opinii Prezesa AOTM, na prośbę Ministra Zdrowia, dotyczy odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz. U. z 2009 r. Nr 140, poz. 1144 z późn, zm.) i wiążących się z tym skutków finansowych.

Proponowana przez Ministra Zdrowia zmiana może spowodować zarówno duży wzrost wydatków NFZ, jak i diametralną zmianę sposobu realizacji świadczeń stomatologicznych – brak współpłacenia przez pacjenta.

Jednak wobec braku odpowiedzi na pisma skierowane zarówno do Ministerstwa Zdrowia, NFZ jak i Konsultantów Krajowych trudno jednoznacznie rozstrzygnąć jak duży wpływ na budżet NFZ będą miały proponowane przez Ministra Zdrowia zmiany rozporządzenia i czy przewidywane skutki wprowadzenia tej zmiany faktycznie będą miały miejsce.

Oceniana technologia medyczna

Opis ocenianych technologii medycznych zawiera Załącznik 12, w brzmieniu:

pkt 1. Wykaz materiałów stomatologicznych stosowanych przy udzielaniu gwarantowanych świadczeń zdrowotnych:

- materiał do wypełnień czasowych;
- cementy podkładowe na bazie wodorotlenku wapnia, cement fosforanowy;
- cementy glasonomerowe;
- kompozytowy materiał chemoutwardzalny do wypełniania ubytków w zębach przednich górnych i dolnych (od 3+ do +3, od 3- do -3);
- amalgamat kapsułkowy typu non gamma 2;
- materiały do wypełnień kanałów korzeniowych;
- ćwieki gutaperkowe;
- masa wyciskowa alginatowa;
- masa do wycisków czynnościowych przy bezzębiu;
- nici chirurgiczne;
- szyny unieruchamiające, drut ligaturowy.

pkt 2. Wykaz dodatkowych materiałów stomatologicznych stosowanych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych przysługujących dzieciom i młodzieży do ukończenia 18. roku życia

- światłoutwardzalny materiał kompozytowy do wypełniania ubytków w zębach siecznych i kłach w szczęce i żuchwie;

- laki szczelinowe;
- lakiery;
- cement chirurgiczny jako opatrunek przy zabiegach w obrębie przyzębia.

pkt 3. Wykaz dodatkowych materiałów stomatologicznych stosowanych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych przysługujących kobietom w ciąży i w okresie połogu

- cement chirurgiczny jako opatrunek przy zabiegach w obrębie przyzębia.

Argumenty za usunięciem pkt 1 załącznika 12:

- Archaiczny koszyk świadczeń stomatologicznych

Koszyk świadczeń stomatologicznych w obecnym kształcie zawiera w sobie małą ilość świadczeń które są gwarantowane świadczeniobiorcom. Usunięcie pkt. 1 z załącznika 12 nie powinno w istotny sposób ograniczyć liczby dostępnych świadczeń.

- Brak potrzeby współpłacenia przez świadczeniobiorcę

Usunięcie spowoduje, że wszelkiego rodzaju materiały stomatologiczne będą dostępne bez konieczności współpłacenia - nie będzie żadnego standardu, który przewidywałby co jest świadczeniem gwarantowanym, stad też założyć można, iż konieczne będzie usunięcie zapisu z zarządzenia Prezesa NFZ nr 55/2010 w którym jest mowa o płaceniu przez świadczeniobiorców za świadczenia przewyższające standard opisany w rozporządzeniu Ministra Zdrowia

- Mała liczba odwołań w pozostałych załącznikach do załącznika 12

W momencie usunięcia pkt. 1 z załącznika 12 pozostałe załączniki znajdujące się w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz. U. z 2009 r. Nr 140, poz. 1144 z późn. zm.) ulegną zmianie jedynie w niewielkim stopniu, w rozporządzeniu jest niewielka liczba bezpośrednich odwołań do materiałów stomatologicznych ujętych w pkt.1 załącznika 12.

- Świadczeniodawcy będą w stanie stosować materiały lepszej jakości

Lekarz dentysta będzie miał większą swobodę wyboru najbardziej odpowiedniego materiału ze wszystkich dostępnych, co może przełożyć się na lepszą jakość wykonywanej procedury zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej

- Lepsze finansowanie umów zawieranych między świadczeniodawcą, a płatnikiem publicznym z powodu lepszej jakości użytych materiałów stomatologicznych.

W sytuacji gdy nie będzie ściśle określonego standardu związanego z materiałami stomatologicznymi dostępnymi nieodpłatnie pacjentowi, może to powodować, iż lekarze w celu możliwości stosowania lepszych jakościowo materiałów (a co za tym idzie również i droższych) będą negocjować z NFZ korzystniejsze rozliczanie procedur stomatologicznych Pacjenci w większym stopniu będą mogli współdecydować o wyborze najbardziej optymalnych materiałów medycznych

Obecnie świadczeniobiorcy są ograniczeni gwarantowanymi świadczeniami, w momencie usunięcia pkt. 1 załącznika 12 lekarz wraz z pacjentem będą mieli szerszy pogląd na dostępne materiały stomatologiczne a co za tym idzie również możliwość wyboru najbardziej optymalnego sposobu leczenia w ramach świadczeń gwarantowanych

- Usunięcie pkt. 1 z załącznika 12 nie wygeneruje dodatkowych kosztów dla NFZ

W opinii zawartej w zleceniu Minister Zdrowia określił, iż zmiany spowodowane usunięciem pkt. 1 załącznika 12 nie wygenerują dodatkowych wydatków w budżecie NFZ.

Argumenty przeciw usunięciu pkt 1 załącznika 12

- Diametralna zmiana w sposobie realizacji świadczeń stomatologicznych

Obecnie zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 55/2010, za świadczenia stomatologiczne wykonane w innym standardzie (w tym przy wykorzystaniu innych niż w załączniku 12 materiałów stomatologicznych), pacjent zobowiązany jest zapłacić. Usunięcie zapisów pkt. 1 z załącznika 12 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń stomatologicznych prawdopodobnie skutkować będzie koniecznością dokonania zmiany w części zarządzenia Prezesa NFZ nr 55/2010 dotyczącej opłat za innych standard wykonania świadczeń i tym samym spowoduje diametralną zmianę w sposobie realizacji świadczeń stomatologicznych (pacjent nie będzie współpłacić za świadczenia stomatologiczne tak jak było to realizowane do tej pory. Pacjent mógł decydować, czy chce otrzymać świadczenie gwarantowane wykonane przy wykorzystaniu materiałów opisanych w zał. 12 czy też decyduje się na inne materiały i tym samym pokryje ich koszty).

- Wzrost kosztów kontraktowania świadczeń stomatologicznych

Usunięcie pkt. 1 w załączniku 12 spowoduje szerszy dostęp do różnego typu materiałów stomatologicznych, których w ramach świadczeń gwarantowanych świadczeniodawca do tej pory nie mógł stosować. Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż świadczeniodawcy będą domagać się od NFZ rekalkulacji ich kontraktów ze względu na wyższe koszty wykonywanych świadczeń podniesionych przez zastosowanie nowych (droższych) materiałów stomatologicznych. W opinii NFZ cytowanej w zleceniu MZ wzrost kosztów poprzez wprowadzenie zmiany jaką jest usunięcie pkt. 1 z załącznika 12 wygeneruje wzrost kosztów o 420 mln PLN. Należy mieć na uwadze, iż całkowity budżet jaki przeznacza płatnik publiczny na świadczenia stomatologiczne to ok 1,7 mld PLN w skali roku, a co za tym idzie, zmiana zasugerowana przez MZ spowoduje wzrost wydatków o ok. 24%.

- Jakość świadczonych procedur stomatologicznych pod znakiem zapytania

Istnieje prawdopodobieństwo, iż świadczeniodawcy mając wolną rękę przy wyborze materiałów stomatologicznych będą, przy wyborze danego materiału stomatologicznego, kierować się przede wszystkim jego kosztem. Tym samym świadczeniodawcy będą preferować tańsze odpowiedniki, których jakość może być niższa niż obecnie stosowanych i dostępnych na rynku.

- Konieczność wprowadzenia zmian w pozostałych załącznikach Rozporządzenia

W załącznikach 1-5 oraz w załączniku 9 istnieją wprost wymienione materiały stomatologiczne znajdujące się w pkt. 1 załącznika 12. Są one bezpośrednio przypisane do danego świadczenia. Powstaje pytanie, czy zgodnie z założeniem wskazanym przez Ministra Zdrowia, dążąc do tego aby lekarz stomatolog miał możliwość swobodnego wyboru najbardziej odpowiedniego sposobu leczenia, te materiały również zostaną usunięte. Ponadto w zleceniu Minister Zdrowia nie uzasadnił powodu, dla którego pozostawia w zał. 12 pkt.2 i 3 oraz jak zmieni się ich brzmienie – obecnie w tych punktach wymienione są materiały które „dodatkowo” stosuje się u dzieci i młodzieży oraz kobiet w ciąży i połogu. Brak ściśle określonego standardu jakości świadczonych usług stomatologicznych

Brak pkt. 1 załącznika 12 będzie skutkować brakiem przejrzystości odnośnie jakości świadczonych usług stomatologicznych, a tym samym istnieje prawdopodobieństwo, iż ucierpią na tym świadczeniobiorcy (obniży się jakość).

- Uniemożliwienie dochodzenia roszczeń na skutek złamania praw pacjenta

Wydaje się, iż w sytuacji dobrowolności co do doboru materiału stomatologicznego, poza ścisłymi wskazaniami klinicznymi, to świadczeniobiorca powinien mieć ostatecznie zdanie w kwestii wyboru materiału który ma być zastosowany w trakcie jego leczenia. W tym miejscu należy uwzględnić kilka okoliczności:

- Czy NFZ zgodzi się na podwyższenie ceny za punkt rozliczeniowy tak, aby wycena świadczenia pokrywała wykorzystanie najlepszych dostępnych na rynku materiałów stomatologicznych?
- Jaka będzie świadomość pacjentów co do możliwości wyboru materiałów stomatologicznych?

Można jedynie domniemywać, iż lekarz stomatolog, zawsze z zachowaniem wskazań klinicznych będzie dążyć do ograniczenia kosztów realizowanego świadczenia. Pacjent natomiast (po usunięciu zał. 12) będzie miał prawo oczekiwać, iż podczas jego leczenia w ramach świadczenia refundowanego wykorzystane zostaną najlepsze materiały stomatologiczne. Brak jasno sprecyzowanych standardów co do użycia materiałów stomatologicznych może powodować konflikty lekarz – pacjent. Rozstrzygnięcie ich na gruncie prawa może być kłopotliwe

W Anglii NHS oraz w Nowej Zelandii (ARDS) posiadają określony załącznik wraz z wymienionymi materiałami (wypełnieniami) używanymi podczas procedur stomatologicznych.

W przypadku materiałów stomatologicznych dostępnych w ramach gwarantowanej opieki medycznej odnaleziono informacje z Anglii oraz Nowej Zelandii. W krajach tych, określono jakie materiały stomatologiczne można wykorzystać w ramach realizacji świadczeń gwarantowanych.

ARDS 2010- Auckland Regional Dental Service	<p>Zapewnia darmową opiekę dentystyczną dla dzieci do 17. roku życia. Używane są 4 rodzaje materiałów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – cementy głasjonomerowe – materiały kompozytowe – amalgamat – materiały do wypełnień czasowych - tymczasowe wypełnienie (białe) używane do wypełnień krótkotrwałych. Zawiera: tlenek cynku, Eugenol <p>Wybór materiału wypełniającego zależy od kilku czynników, które ocena dentysta. Czynniki te to:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rozmiar ubytku – siła i trwałość materiału – wiek dziecka.
--	--

NHS 2013	Wypełnienia w NHS mogą być wykonane z: <ul style="list-style-type: none">– amalgamatu (srebrne)– kompozytowego materiału chemoutwardzalnego (w kolorze zęba)– cementy głasjonomerowe (w kolorze zęba)
----------	---

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W opinii NFZ cytowanej w zleceniu MZ wzrost kosztów poprzez wprowadzenie zmiany jaką jest usunięcie pkt. 1 z załącznika 12 wygeneruje wzrost kosztów o 420 mln PLN. Należy mieć na uwadze, iż całkowity budżet jaki przeznacza płatnik publiczny na świadczenia stomatologiczne to 1,7 mld PLN w skali roku, a co za tym idzie, zmiana zasugerowana przez MZ spowoduje wzrost wydatków o 24%.

W opinii MZ zmiany spowodowane usunięciem pkt. 1 z załącznika 12 nie spowodują wzrostu wydatków płatnika publicznego (NFZ).

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) oraz raportu skróconego AOTM nr AOTM-DS-434-3/2013; „Przygotowanie opinii dotyczącej odejścia od określania materiałów stomatologicznych, stosowanych przy udzielaniu świadczeń dla świadczeniobiorców, zawartych w załączniku nr 12 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego (Dz. U. z 2009 r. Nr 140, poz. 1144 z późn. zm.)”, lipiec 2013 r.

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

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafilum i bosentanum (leków Tracleer i Revatio) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Uzasadnienie

Z klinicznego punktu widzenia objęcie refundacją leków wymienionych w Tabeli poniżej w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” jest zasadne. Wnioskowanie dotyczy poszerzenia wskazań o choroby, które należy traktować jako sieroce. Liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań jest uprawnione na podstawie przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości, oceniających zastępcze punkty końcowe. Takie postępowanie potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że zgodnie z założeniami aktualnie przyjętego programu leczenia nadciśnienia płucnego, bosentan stosowany jest jako lek I rzutu wyłącznie u chorych z wadami wrodzonymi serca/zespołem Eisenmengera. Po przyjęciu wnioskowanej zmiany bosentan będzie mógł być stosowany jako lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Istotna różnica kosztów leczenia sildenafilem i bosentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego



„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, wymienionych w załączniku do pisma zlecającego (pismo z dnia 8 lipca 2013 r. o sygnaturze MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13). Odpowiednie substancje czynne i wnioskowane kryteria włączenia do programu lekowego przedstawia poniższa tabela.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Proponowane kryteria włączenia świadczeniobiorcy do leczenia I rzutu	Wskazania pozarejestacyjne
1	Bosentan	Tracleer, tabl. powł., 0,125 g, 56 tabl. (blist.), EAN 5909990213771, grupa limitowa 1056.0 Bosentan	Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria: 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych standardów leczenia) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek: 18 lat i powyżej.	Inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego postaci nadciśnienia tętniczego płucnego, według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS
2	Sildenafil	Revatio, tabl. powł., 20 mg, 90 tabl., EAN 5909990423040, grupa limitowa 1076.0 Sildenafilum	Do leczenia I rzutu sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria: 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych standardów leczenia) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek: 18 lat i powyżej.	Inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego postaci nadciśnienia tętniczego płucnego, według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.) w związku z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

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

1. Nie dotyczy