



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Protokół nr 8/2015
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 17 marca 2015 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Lucjusz Jakubowski
3. Andrzej Kokoszka
4. Agata Maciejczyk
5. Aleksandra Michowicz
6. Michał Myśliwiec
7. Zbigniew Szawarski
8. Andrzej Śliwczyński
9. Marek Wroński

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Piotr Szymański

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku MENOPUR (menotropinum) we wskazaniu: brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Disease PCOD) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu hormon antymullerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) refundacja do 3 cykli. Stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem - refundacja do 3 cykli.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xgeva we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rocaltrol (Calcitriolum) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna.



7. Przygotowanie opinii w sprawie projektu programu polityki zdrowotnej Ministra Obrony Narodowej „Program profilaktyki chorób pasożytniczych przewodu pokarmowego wśród żołnierzy Wojska Polskiego”.
8. Losowanie składu Zespołu na 13 kwietnia 2015 r.
9. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

Ad.2. Prowadzący posiedzenie zaproponował poszerzenie porządku obrad o krótkie wystąpienie Dyrektora Biura Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji w sprawie zawartości prezentacji, przedstawianych członkom Rady podczas posiedzeń.

Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

Ad.3. Na wniosek jednego z członków Rady, z powodu konfliktu interesów, został on jednomyślnie wyłączony z prac i głosowania w sprawie tematu objętego pkt 5 porządku obrad.

W tym miejscu prowadzący posiedzenie oddał głos Dyrektor Biura Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Poinformowała ona, że zgodnie z zaleceniem Ministra Zdrowia, w ramach przygotowywania materiałów na posiedzenie Rady, analitycy AOTMiT, na końcu każdej prezentacji przedstawiają inkrementalny wpływ na budżet płatnika publicznego wszystkich technologii, rekomendowanych przez AOTMiT do objęcia refundacją (rekomendacje pozytywne i warunkowe), w ciągu ostatnich 12 miesięcy poprzedzających datę posiedzenia oraz łączny koszt inkrementalny wszystkich technologii, które były oceniane przez AOTMiT i zostały następnie przez Ministra Zdrowia objęte refundacją w ciągu ostatnich 12 miesięcy poprzedzających datę posiedzenia.

Po krótkiej dyskusji, czemu i komu mają służyć te informacje i stwierdzeniu jednego z członków Rady, że pismo Ministra Zdrowia z tym zaleceniem jest bezprzedmiotowe, dopóki nie będą transparentne działania Komisji Ekonomicznej w Ministerstwie Zdrowia, przystąpiono do omawiania tematu objętego kolejnym punktem porządku obrad.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4350-2/2015 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Menopur (menotropinum) we wskazaniu: brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym”.

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

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

- 1) Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812981 - w wyniku głosowania, 9 głosów za projektem stanowiska Rady, 0 głosów przeciw projektowi stanowiska Rady;
- 2) Menopur, menotropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 1200+1200 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812905 - w wyniku głosowania, 9 głosów za projektem stanowiska Rady, 0 głosów przeciw projektowi stanowiska Rady.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-32/2014 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Xgeva (denosumab) we

wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości”.

Następnie członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu stanowiska, zaznaczył, że przedmiotowy wniosek, z uwagi na liczne rozbieżności w analizach dołączonych do wniosku, nie powinien zostać przekazany do oceny AOTMiT przez Ministra Zdrowia i powinien zostać zwrócony wnioskodawcy do poprawy, po czym przedstawił projekt stanowiska.

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

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-BP-431-27-2014 „Rocaltrol (Calcitriolum), kapsułki á 0,5 μ g oraz krople á 1mg/ml we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna”.

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

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

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTMiT-OT-440-1/2015 „Program profilaktyki chorób pasożytniczych przewodu pokarmowego wśród żołnierzy Wojska Polskiego”.

W tym miejscu, Rada jednogłośnie postanowiła wykreślić ostatnie zdanie z uzasadnienia uchwalonego stanowiska dot. Rocaltrol (Calcitriolum).

Następnie Rada powróciła do omawiania 7 punktu porządku obrad. Projekt opinii przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi opinii Rady, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 13 kwietnia 2015 r.

Ad.9. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:10.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 23/2015 z dnia 17 marca 2015 roku

w sprawie oceny leku Menopur (menotropinum),

EAN 5909990812905, we wskazaniu brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Menopur (menotropinum) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200+1200 j.m. FSH, 1 fiol. z prosz. + 2 amp.-strz. a 1 ml, kod EAN: 5909990812905, we wskazaniu:

- *brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli,*
- *stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli,*

w ramach istniejącej grupy limitowej 69.1-hormony płciowe-gonadotropiny i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo menotropiny w porównaniu do technologii alternatywnych.

Większość spośród wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji (m.in. PTG 2012, PTMR 2011, ESHRE 2008, NICE 2013, PCOS 2011, SOGC 2010, ACOG 2009,



ASRM 2008) nie różnicuje gonadotropin na ich poszczególne preparaty, przypisując im tę samą lub zbliżoną efektywność kliniczną.

W randomizowanym badaniu (Platteau 2006 oraz Arce 2011), obejmującym 184 pacjentki z niepłodnością typu II wg WHO testowano, czy menotropina nie jest mniej skuteczna od rekombinowanej folitropiny alfa w zakresie współczynnika owulacji (hipoteza non-inferiority) oraz nadrzędności menotropiny w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (hipoteza superiority). W badaniu dotyczącym tylko 1 cyklu, przedstawione wyniki wskazują na brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oraz w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych, w tym szansy wystąpienia ciąży potwierdzonej klinicznie. Stwierdzono jedną istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w postaci niższego ilorazu szans przedwczesnego porodu. Zastosowanie menotropiny wiąże się z istotnie statystyczną, niższą w porównaniu z rekombinowaną folitropiną alfa, szansą wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników lub koniecznością wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono natomiast niższą skuteczność menotropiny, w porównaniu do rekombinowanej folitropiny alfa, względem liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy 12-16 mm i 15-16 mm.

W randomizowanym badaniu (Carone 2012), obejmującym 35 pacjentek, testowano skuteczność stosowania menotropiny w odniesieniu do rekombinowanej folitropiny alfa, skojarzonej z hormonem luteinizującym w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Wyniki wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie współczynnika owulacji (pierwszorzędowego punktu końcowego).

Zbliżoną skuteczność menotropiny i rekombinowanej folitropiny alfa, skojarzonej z hormonem luteinizującym, wykazano w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych. Brak statystycznie znamiennych różnic odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania tych technologii.

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych dostarczających wyniki efektywności klinicznej dla porównania menotropiny z pozostałymi spośród zdefiniowanych komparatorów, tj. folitropiny beta oraz urofolitropiny w rozpoznaniu brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.

.....
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 (Dz. U. z 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4350-2/2015 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Menopur (menotropin) we wskazaniu: brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym”, 09.03.2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 24/2015 z dnia 17 marca 2015 roku

w sprawie oceny leku Menopur (menotropinum),

EAN 5909990812981, we wskazaniu brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Menopur, (menotropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 600+600 j.m. FSH; 1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. a 1 ml; kod EAN: 5909990812981, we wskazaniach:

- *brak owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników) u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli,*
- *stymulacja rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym – refundacja do 3 cykli,*

w ramach istniejącej grupy limitowej 69.1-hormony płciowe- gonadotropiny i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Dostępne dowody naukowe, odnalezione rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo menotropiny w porównaniu do technologii alternatywnych.

Większość spośród wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji (m.in. PTG 2012, PTMR 2011, ESHRE 2008, NICE 2013, PCOS 2011, SOGC 2010, ACOG 2009,



ASRM 2008) nie różnicuje gonadotropin na ich poszczególne preparaty, przypisując im tę samą lub zbliżoną efektywność kliniczną.

W randomizowanym badaniu (Platteau 2006 oraz Arce 2011), obejmującym 184 pacjentki z niepłodnością typu II wg WHO testowano, czy menotropina nie jest mniej skuteczna od rekombinowanej folitropiny alfa w zakresie współczynnika owulacji (hipoteza non-inferiority) oraz nadrzędności menotropiny w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (hipoteza superiority). W badaniu dotyczącym tylko 1 cyklu, przedstawione wyniki wskazują na brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego oraz w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych, w tym szansy wystąpienia ciąży potwierdzonej klinicznie. Stwierdzono jedną istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w postaci niższego ilorazu szans przedwczesnego porodu. Zastosowanie menotropiny wiąże się z istotnie statystyczną, niższą w porównaniu z rekombinowaną folitropiną alfa, szansą wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników lub koniecznością wstrzymania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono natomiast niższą skuteczność menotropiny, w porównaniu do rekombinowanej folitropiny alfa, względem liczby pęcherzyków pod koniec stymulacji o średnicy 12-16 mm i 15-16 mm.

W randomizowanym badaniu (Carone 2012), obejmującym 35 pacjentek, testowano skuteczność stosowania menotropiny w odniesieniu do rekombinowanej folitropiny alfa, skojarzonej z hormonem luteinizującym w populacji kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Wyniki wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie współczynnika owulacji (pierwszorzędnego punktu końcowego).

Zbliżoną skuteczność menotropiny i rekombinowanej folitropiny alfa, skojarzonej z hormonem luteinizującym, wykazano w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych. Brak statystycznie znamiennych różnic odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania tych technologii.

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych dostarczających wyniki efektywności klinicznej dla porównania menotropiny z pozostałymi spośród zdefiniowanych komparatorów, tj. folitropiny beta oraz urofolitropiny w rozpoznaniu brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.

.....
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 (Dz. U. z 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4350-2/2015, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Menopur (menotropinum) we wskazaniu: brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym”, 09.03.2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 25/2015 z dnia 17 marca 2015 roku

w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab), EAN 5909990881789, we wskazaniu *leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości*

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 120mg/1,7 ml, 1 fiol., kod EAN: 5909990881789, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.

Uzasadnienie

Podstawą wydania negatywnej opinii Rady Przejrzystości jest brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w oparciu o własne założenia Agencji odnośnie do oceny klinicznej, analizy ekonomicznej oraz oceny wpływu na budżet. Założenia te w istotny sposób różnią się od założeń przyjętych w wymienionych zakresach przez wnioskodawcę. Przede wszystkim dotyczy to braku porównania denosumabu z bisfosfonianami.

Wnioskodawca występuje z propozycją objęcia ocenianej technologii odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej, przedstawiając jednocześnie analizy z uwzględnieniem jedynie bezpłatnego wydawania leku. Przy odpłatności ryczałtowej należy wskazać również wyniki analizy z perspektywy wspólnej, czego wnioskodawca nie uczynił. Ze względu na niekonsekwencję autorów BIA wnioskodawcy względem poziomu odpłatności denosumabu, w analizie weryfikacyjnej przedstawiono dwie alternatywne wersje obliczeń, uwzględniających zarówno odpłatność ryczałtową (zgodną z wnioskiem refundacyjnym) oraz bezpłatną dostępność dla pacjenta (zgodną z analizami przedłożonymi przez wnioskodawcę).

Podkreślenia wymaga również niezgodność między stanowiskiem AOTMiT wskazującym na istnienie trzech refundowanych technologii opcjonalnych (bisfosfoniany: kwas zoledronowy, kwas pamidronowy, kwas klodronowy), z którymi należałoby porównać produkt leczniczy Xgeva, a podtrzymywanym systematycznie stanowiskiem wnioskodawcy, że dla wnioskowanej populacji



chorych nie istnieje alternatywa terapeutyczna i że jedynym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest leczenie objawowe. Podnoszony jest fakt, także w ramach uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT, że wniosek ma dotyczyć jedynie nowo zdiagnozowanych chorych z przerzutami guzów litych do kości, przy jednoczesnym rozpoznaniu u tych pacjentów zaburzeń funkcji nerek, wyrażonym klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Wnioskodawca przywołuje opinie ekspertów, że w przypadkach takich leczenie bisfosfonianami w ogóle nie jest wdrażane celem uniknięcia pogłębienia niewydolności nerek. Zwraca uwagę, że stosowanie bisfosfonianów może mieć miejsce u chorych z klirensem kreatyniny w przedziale 30-60 ml/min jedynie w przypadkach, w których leczenie takie wdrożono przed wystąpieniem zaburzeń funkcji nerek, z systematycznym monitorowaniem wówczas funkcji nerek oraz zmianą schematu podawania leków. Nie widząc w tym sprzeczności, wnioskuje się dalej, na podstawie niczym nieudokumentowanych danych, że populacja pacjentów z wnioskowanym wskazaniem liczyć będzie 550-600 osób, a terapia denosumabem obejmie 90% tej grupy, z testowaniem także wariantów 80% i 100% udziału w rynku.

W ocenie skuteczności dokonanej na podstawie przeglądów systematycznych stwierdzono, że częstość występowania powikłań zależnych od przerzutów guzów litych do kości jest nieco niższa podczas stosowania denosumabu w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym, z różnicami istotności statystycznej zależnymi od typu nowotworu pierwotnego. Następuje również istotna poprawa jakości życia, mierzona czasem do pogorszenia stanu w zakresie odczuwania bólu. Terapia denosumabem nie wpływa natomiast na przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

W ocenie bezpieczeństwa, wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC wykazały, że istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących DEN, w porównaniu do PLC, występowała hipokalcemia oraz ból kości, oraz dodatkowo kaszel (9-12 msc); nudności (6,9-9 msc; 9-11,7 msc); ból w nadbrzuszu (11,7-12 msc) oraz zmęczenie w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (11,7-15 msc). Z kolei, nudności (15-17 msc) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie DEN.

Na podstawie dostępnych badań bezpośrednio porównujących DEN vs ZOL można stwierdzić, że niewydolność nerek istotnie statystycznie częściej była odnotowywana u pacjentów stosujących ZOL. W przypadku pacjentów otrzymujących ZOL i.s. częściej występowało podwyższone stężenie kreatyniny i konieczna była redukcja dawki leku. Natomiast, u pacjentów stosujących DEN częściej odnotowywano martwicę kości szczęki oraz hipokalcemię. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obydwu grupach, wyniki istotne statystycznie odnotowano w badaniu Fizazi 2011 dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Dodatkowo, w badaniu Stopeck

2010 umieszczono informację, że wśród pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie ZOL (20,0%) niż w grupie DEN (5,9%).

Na podstawie ChPL Xgeva do działań niepożądanych bardzo często zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zalicza się: duszność, biegunkę oraz ból mięśniowo-szkieletowy. Wśród częstych działań niepożądanych ChPL wymienia: hipokalcemię, hipofosfatemię, martwicę kości szczęki, ekstrakcję zęba oraz nadmierną potliwość. Do rzadko występujących działań niepożądanych należą: nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna oraz atypowe złamania kości udowej.

Odnaleziono dodatkowo komunikaty firmy Amgen do pracowników polskiej ochrony zdrowia, odnoszące się do ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, hipokalcemii oraz atypowego złamania kości udowej oraz dokument FDA wymieniający najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu leku Xgeva takie jak: zmęczenie, osłabienie, hipofosfatemia oraz nudności. Z kolei, martwica kości szczęki oraz hipokalcemia były zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva.

Reasumując, można stwierdzić, że na podstawie analizy weryfikacyjnej, mimo niewątpliwych zalet wnioskowanej technologii, konieczne są dalsze badania pod kątem oceny jej skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej w porównaniu z dostępnymi komparatorami.

.....
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 (Dz. U. z 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTM-OT-4350-32/2014 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości”, 09 marca 2015



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 26/2015 z dnia 17 marca 2015 roku

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku
Rocaltrol (calcitriolum) we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc,
krzywica hipofosfatemiczna

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leku Rocaltrol (calcitriolum), kapsułki á 0,5 µg oraz krople á 1mg/ml, we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie

W wyżej wymienionych stanach stosuje się preparaty witaminy D. W Polsce obecnie dostępne są cholekalcyferol oraz alfacalcidol. Wyjątkowo, w przypadkach opornych stosuje się Calcitriol (Rocaltrol), który jest najbardziej aktywną formą witaminy D.

Niedoczynność przytarczyc to rzadka choroba, ujawniająca się czasami po urodzeniu i polegająca na upośledzeniu czynności gruczołów przytarczycznych, w następstwie czego dochodzi do niedoboru PTH. Hormon ten bierze udział w regulacji poziomu wapnia we krwi i, wraz z witaminą D oraz kalcytoniną, odpowiada za gospodarkę wapniowo-fosforanową w organizmie. Leczenie choroby jest przewlekłe, trudne (nie ma leczenia substytucyjnego; stąd stosowane jest leczenie oboczne, które nie w pełni zastępuje działanie PTH), trwa całe życie. W opinii wielu ekspertów, w tym Konsultanta Krajowego, aczkolwiek calcitriol jest wielokrotnie droższy od komparatora, którym jest analog witaminy D alfacalcidol, to jednak powinien być dostępny szczególnie dla niemowląt i małych dzieci. Calcitriol w kroplach pozwala na skuteczne i precyzyjne dawkowanie. Grupa tych chorych dzieci nie jest wielka. Ogółem eksperci ocenili, że rocznie mogłoby podlegać leczeniu ok. kilkuset dzieci, przy 20-30 nowych przypadkach rocznie. W ciągu ostatnich 3 lat wydano zaledwie 22 zgody na sprowadzenie Rocaltrolu w ramach importu docelowego. Nie odnaleziono rekomendacji i standardów postępowania w niedoczynności przytarczyc.



Krzywice hipofosfatemiczne to zespół bardzo rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie (ok 5 nowych pacjentów rocznie) i prowadzących do zwiększonej utraty fosforanów przez nerki. Patomechanizm chorób spowodowany jest nadmiarem fosfatonin (zaburzenie dotyczy bądź zmienionej cząsteczki FGF-23 bądź mutacji inaktywującej cząsteczki PHEX, która katabolizuje FGF-23). W konsekwencji, w organizmie występuje niedobór fosforu, którego następstwem są zaburzenia mineralizacji tkanki kostnej (krzywica). Ze względu na przebieg choroby charakteryzujący się występowaniem uszkodzenia nerek (o różnym nasileniu), calcitriol może być lepszym lekiem w porównaniu do innych preparatów witaminy D, takich jak alfacalcidol.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31e* ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), 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. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu skróconego ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-BP-431-27-2014, „Rocaltrol (Calcitriolum), kapsułki á 0,5 µg oraz krople á 1mg/ml we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hypofosfatemiczna”, Warszawa, 11 marzec 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 75/2015 z dnia 17 marca 2015 roku
o projekcie programu Ministra Obrony Narodowej
*„Program profilaktyki chorób pasożytniczych przewodu
pokarmowego wśród żołnierzy Wojska Polskiego”*

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu Ministra Obrony Narodowej „Program profilaktyki chorób pasożytniczych przewodu pokarmowego wśród żołnierzy Wojska Polskiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady i niedublowania świadczeń obecnie finansowanych ze środków publicznych MON.

Uzasadnienie

Program dotyczy istotnego problemu zdrowotnego i epidemiologicznego, jakim są choroby pasożytnicze szczególnie u żołnierzy Wojska Polskiego pełniących służbę poza granicami kraju. Zgodnie z rekomendacjami WHO żołnierze pełniący służbę poza krajem są grupą szczególnie zagrożoną występowaniem chorób pasożytniczych. Natomiast w Polsce od roku 2009 brakuje danych populacyjnych na temat zarażeń ludności wywołanych pasożytami jelitowymi. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi w GIS nie jest w stanie ocenić wskaźników zachorowań na choroby inwazyjne przenoszone drogą pokarmową w polskiej populacji, a Stacje Sanitarно-Epidemiologiczne nie są zobowiązane do monitorowania zarażeń ludności. Stąd realizacja tego programu nabiera wyjątkowego znaczenia również dla oceny danych epidemiologicznych dla populacji w Polsce.

Program jest kontynuacją, finansowanego przez MON w latach 2010-2014 „Programu profilaktycznego chorób pasożytniczych przewodu pokarmowego wśród uczestników operacji wojskowych poza granicami państwa, prowadzonego w Siłach Zbrojnych RP w latach 2010-2014”. Program ten wówczas nie został zgłoszony do oceny AOTM.

Główne cele oraz założenia tego programu zostały opublikowane w czasopiśmie International Maritime Health w roku 2011. Wnioskodawca przekazał także raport z realizacji poprzedniej edycji tego programu. Wynika z niego, że przebadano 24 638 uczestników operacji wojskowych, stwierdzając zarażenie chorobami pasożytniczymi u 1396 osób (5,7 %). W pierwszym roku funkcjonowania tego programu (2010) wskaźnik zarażeń jelitowych przekraczał 15%, po wprowadzeniu licznych działań edukacyjnych i epidemiologicznych



spadł on w roku piątym (2014) do poziomu 0,8%. Jest to bezsprzecznie spektakularny dowód na skuteczność zastosowanych działań w trakcie funkcjonowania tego programu.

Opiniowany program zakłada kompleksowość działań: edukacyjne w zakresie chorób pasożytniczych, diagnostykę chorób pasożytniczych i ich leczenie. Posiada budżet całkowity i jednostkowy.

Natomiast z drugiej strony Rozporządzenie Ministra Obrony Narodowej z dnia 23 grudnia 2010 r w sprawie świadczeń zdrowotnych przysługujących żołnierzom zawodowym gwarantuje żołnierzom wykonywanie badań w zakresie chorób pasożytniczych, które są finansowane z budżetu państwa, a pokrywają się z interwencjami zaproponowanymi w programie. Wyjaśnienia wymaga także liczebność żołnierzy zaplanowanych do udziału w programie - 4000 rocznie, skoro w misjach zagranicznych bierze udział 1450 żołnierzy i liczba ta systematycznie spada. Czy pozostała grupa aż 2550 osób to żołnierze biorący udział w „ćwiczeniach poligonowych przy niskich standardach higienicznych”?

Brak uzasadnienia merytorycznego dla wyboru diagnozowanych zakażeń pasożytniczych przewodu pokarmowego – brak badań w kierunku zakażenia *Cryptosporidium parvum* czy schistosomatozy wykrywanej w poprzedniej edycji programu.

Zarówno praca Taamasri 2002, jak i ekspert, zwracają uwagę na niezwykle istotny aspekt edukacji zdrowotnej żołnierzy. W programie dla tej grupy zaplanowano jedynie akcję informacyjną w postaci ulotek.

Brak kosztów akcji informacyjno-edukacyjnej, a eksperci zgłaszają uwagi także odnośnie do wysokich kosztów sumarycznych programu, szczególnie „kosztów pośrednich”, wymagających wyjaśnienia, a zaplanowanych w wysokości 40 tys. zł rocznie .

Brak jest przedstawienia kolejności działań proponowanych w programie.

W ocenie efektywności nie odniesiono się do planowanych szkoleń, a działania monitorujące wymagają uzupełnienia chociażby o liczbę lekarzy i diagnostów, biorących udział w szkoleniach, liczbę przeprowadzanych szkoleń, a także ich wpływ na dobór metody diagnostycznej.

Wybór realizatora programu powinien być dokonany w drodze konkursu ofert zgodnie z wymogami prawa.

Wnioskodawcy programu powinni skomentować wyniki badań zakażeń pasożytniczych przewodu pokarmowego żołnierzy i ich rodzin (Korzeniewski 2014), z których wynika, że rodziny żołnierzy mieszkające w Polsce mogą stanowić źródło zakażenia chorobami pasożytniczymi przewodu pokarmowego dla żołnierzy wyjeżdżających na misje wojskowe.

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu: AOTMiT-OT-440-1/2015, „Program profilaktyki chorób pasożytniczych przewodu pokarmowego wśród żołnierzy Wojska Polskiego” realizowany przez: Ministra Obrony Narodowej, Warszawa, marzec 2015 r.