



Rekomendacja nr 32/2017

z dnia 2 czerwca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek
i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania
do pęcherza moczowego, 1 fiołka z proszkiem + 1 system
do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml
we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego
pęcherza moczowego**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiołka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818 we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Wyniki w zakresie analizy klinicznej potwierdzają skuteczność immunoterapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego, jednakże aktualnie brak jest dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę któregośkolwiek z dostępnych szczepów BCG. Wyniki porównania stosowania BCG-RIVM w miejsce BCG-Tice wskazują na istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, jednak wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem brodawkowatym. Analogicznie, w analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem (za wyjątkiem częstości występowania objawów grypopodobnych, chociaż przedział ufności dla tego punktu końcowego znajdował się na granicy istotności statystycznej).

Wytyczne wskazują terapię z zastosowaniem szczepów BCG jako standard postępowania we wnioskowanym wskazaniu, jest to także metoda leczenia ugruntowana w polskiej praktyce



klinicznej. Prezes Agencji uważa za zasadne podkreślić, że stosowanie prątków BCG w leczeniu raka nabłonkowego pęcherza moczowego jest już w Polsce refundowane w ramach świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) – grupa zabiegowa Z107 „wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”. Wycena zabiegu obejmuje koszt szczepionki i koszt jej podania. Całkowite pokrycie kosztu udzielania świadczenia leży po stronie płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zakup szczepionek celem realizacji ww. świadczenia odbywa się w ramach przetargów. W odniesieniu do powyższych informacji należy wziąć pod uwagę, że ceny szczepionek kupowanych w ramach przetargu są istotnie niższe od wnioskowanej ceny szczepionki BCG-medac. Ponadto warto zaznaczyć, że proponowana cena wnioskowanej technologii, przewyższa cenę obecnie dostępnego świadczenia, w które wliczone są zarówno koszt zakupu jak i podania szczepionki.

Wyniki analizy ekonomicznej sugerują, że stosowanie BCG-medac w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w miejsce stosowania BCG w ramach świadczenia Z107 jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Należy jednak jednocześnie podkreślić, że proponowana przez wnioskodawcę cena szczepionki BCG-medac może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków płatnika publicznego w zakresie 10-20 mln zł rocznie.

Na podstawie przedstawionego modelu analizy wpływu na budżet wskazano, że oceniany sposób finansowania podania szczepionki ma funkcjonować obok obecnego sposobu finansowania. Oznacza to jednoczesne realizowanie dwóch świadczeń w podobnym zakresie oraz stwarza ryzyko podwójnego finansowania.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych francuskiego HAS pozytywnie odniesiono się do produktu BCG-medac, jednak w treści rekomendacji zaznaczono, że szczepionka nie zapewnia dodatkowych korzyści względem pozostałych, aktualnie zarejestrowanych szczepionek.

Także polscy eksperci zwracają uwagę na fakt, iż na polskim rynku dostępnych jest kilka szczepionek, zawierających różne rodzaje szczepów BCG, lecz nie różniących się skutecznością. Natomiast ceny innych preparatów są niższe niż cena wnioskowana dla ocenianego produktu.

Ponadto, warto odnotować, że oceniany wniosek refundacyjny oznacza zmianę sposobu finansowania leku i umożliwienie pacjentowi nabycie szczepionki we własnym zakresie. Jednakże obecnie brak jest odpowiednich procedur, które obejmowałyby wyłącznie podanie pacjentowi produktu zakupionego w aptece. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej konieczne byłoby utworzenie świadczenia obejmującego: koszty związane z konsultacją lekarską, opieką pielęgniarską, koszty cewnikowania, sprzętu i jego sterylizacji, utylizacji odpadów, tj. wszystkie koszty poza kosztem samej szczepionki. W innym przypadku koszty podania leku będą obciążały samego pacjenta.

Ważnym aspektem, o którym warto wspomnieć, są kwestie bezpieczeństwa, związane z właściwym przechowywaniem szczepionki, jak też zachowanie ostrożności podczas kontaktu z produktem w czasie przygotowywania, podania go pacjentowi oraz utylizacji odpadów. Z uwagi na powyższe, w ocenie Prezesa Agencji, przemawia to za zachowaniem dotychczasowej formy finansowania w ramach świadczenia, gdyż wtedy za wszystkie etapy procedury, w tym odpowiednie warunki przechowywania, odpowiada wykwalifikowany personel.

Ponadto, istotny wydaje się być problem związany z dostępnością do immunoterapii BCG, na który zwrócili uwagę także eksperci kliniczni. Aktualnie realizacja świadczenia podania

immunoterapii podlega limitom wynikającym z umów z rodzaju AOS zawieranych pomiędzy płatnikiem a świadczeniodawcami. Z uwagi na fakt, że jest to świadczenie związane z leczeniem przeciwnowotworowym, zasadne wydaje się zniesienie barier w dostępie, np. poprzez jego wydzielenie z aktualnego katalogu i umożliwienie rozliczania wykonania bez limitów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818, z ceną zbytu netto w wysokości [] zł, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to dostępność w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń z wnioskowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie. We wniosku nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak pęcherza moczowego najczęściej ma pochodzenie nabłonkowe. W większości przypadków to rak brodawkczakowaty, który lokalizuje się przede wszystkim na powierzchni pęcherza. Podstawowe objawy choroby obejmują krwimocz oraz niedrożność ze współistniejącym bólem. Za główny czynnik ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego uznaje się palenie tytoniu, a także m. in.: narażenie na kontakt z aminami aromatycznymi (np. benzydyna, β -naftylamina), stosowanie fenacetyny i jej pochodnych oraz bisakodylu, stosowanie niektórych leków (np. Pioglitazon) lub suplementów ziołowych (np. zawierające kwas arystolochowy), przewlekłe podrażnienia i infekcje pęcherza, uwarunkowania genetyczne lub rak pęcherza moczowego w wywiadzie rodzinnym.

Powierzchniowy rak pęcherza (łac. *in situ*, oznaczające: w miejscu, przez co należy rozumieć stwierdzenie w danej zmianie komórek nowotworowych, ale nie wykazujących jeszcze inwazyjności do innych tkanek), choć nie rozprzestrzenia się na inne tkanki, jest wysoce złośliwy i często nawracający. Jednocześnie rzadko jest śmiertelny. Dużo gorsze rokowanie występuje w przypadku raków naciekających, gdzie przeżycia 5-letnie stanowią ok. 50%. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości.

Choroba występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.), a rocznie odnotowuje się ok. 4 tys. nowych przypadków. Rak pęcherza moczowego jest 3 lub 4 (w zależności od źródła) najczęstszym nowotworem u mężczyzn. Stosunek zachorowalności kobiet do mężczyzn wynosi 1:3 – 1:4.

Według danych NFZ w Polsce liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 C67 wyniosła odpowiednio w 2016 r. ok. 105 tys., w 2015 r. ok. 100 tys., w 2014 r. ok. 95 tys. i w 2013 r. ok. 92 tys., co wskazuje na tendencję wzrostową.

Alternatywna technologia medyczna

Międzynarodowe rekomendacje kliniczne przedstawiają podobny schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania u pacjenta nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego. Leczenie należy zawsze rozpocząć od przeprowadzenia zabiegu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego (TURBT) z natychmiastową dopęcherzową wlewką chemioterapii (najczęściej wskazywana jest mitomycyna C), natomiast dalsze postępowanie zależne jest od oceny ryzyka nawrotu choroby:

- pacjenci w grupie niskiego ryzyka poddawani są jedynie obserwacji,

- u chorych średniego ryzyka zaleca się stosowanie dopęcherzowej terapii (chemio- bądź immunoterapii BCG) w ramach indukcji, a następnie terapii podtrzymującej (w przypadku chemioterapii zalecana jest roczna terapia, natomiast dla terapii prątkami BCG zaleca się okres od 1 roku do 3 lat),
- u chorych w grupie wysokiego ryzyka zalecane jest przeprowadzenie radykalnej cystektomii.

Niektóre rekomendacje (m.in. CUA 2015) wskazują terapię prątkami BCG jako standard postępowania leczniczego w raku pęcherza moczowego.

Przedstawiony w wytycznych sposób postępowania terapeutycznego znajduje także potwierdzenie w otrzymanych przez Agencję opiniach eksperckich.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.01.2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 357), obecnie w ramach omawianego wskazania finansowane ze środków publicznych jest świadczenie zdrowotne z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS): Z107 Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG.

Na rynku dostępnych jest kilka szczepionek BCG, różniących się między sobą wykorzystanym szczepem bakterii. Tym samym, komparatorami dla produktu leczniczego BCG-medac (szczep BCG-RIVM) są inne aktualnie stosowane i finansowane w ramach procedury AOS szczepionki BCG: OncoTICE (szczep Tice) i Onko BCG (szczep Moreau).

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wymienił także terapię BCG ograniczoną wyłącznie do leczenia indukcyjnego lub brak leczenia. Należy podkreślić, że porównanie szczepionek BCG względem braku leczenia wykracza poza zakres rozpatrywanego problemu decyzyjnego, ponieważ technologia ta jest już objęta finansowaniem (choć w ramach AOS, nie zaś w ramach refundacji otwartej) i od dawna powszechnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce. Z tych samych przyczyn za niezasadne uznano przedstawianie dodatkowych porównań okresów leczenia immunoterapią dopęcherzową.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt BCG-medac jest liofilizowaną zawiesiną żywych bakterii *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), zawierających szczep RIVM. Jego działanie polega na pobudzeniu układu immunologicznego i wykazaniu aktywności przeciwnowotworowej. Szczepionka BCG-medac występuje w postaci proszku wraz z rozpuszczalnikiem do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt BCG-medac jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, obejmujące:

- leczenie raka *in situ*;
- leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom:
 - raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej:
 - Ta (nieinwazyjny guz brodawczakowaty) G1-G2* jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający;
 - Ta G3*;
 - raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego T1 (guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną);

* Stopień zróżnicowania: G1 – komórki dobrze zróżnicowane; G2 – komórki średnio zróżnicowane; G3 – komórki niezróżnicowane

- o raka in situ.

Wskazanie z wniosku refundacyjnego pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym (leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego), choć nie zostało ono opisane w tak szczegółowy sposób jak w ChPL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o 28 badań pierwotnych oraz 16 opracowań wtórnych, jednak z uwagi na charakter problemu decyzyjnego odstąpiono od prezentacji wszystkich wyników.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej w porównaniu z właściwymi komparatorami oparto na 3 badaniach pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla danego problemu decyzyjnego (które porównywały szczep BCG-RIVM z innym szczepem BCG i uwzględniały dopęcherzową drogę podania):

- Witjes 1992 - badanie RCT porównujące szczep BCG-RIVM ze szczepem BCG-Tice oraz mitomycyną (MMC):
 - o hipoteza: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej;
 - o ocena ryzyka błędu wg Cochrane: wysokie ryzyko błędu (niepoprawna metoda randomizacji, brak zaślepienia badaczy, pacjentów oraz osób oceniających efekty zdrowotne), nieznane ryzyko błędu (ukrycie kodu randomizacji), niskie ryzyko błędu (niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie);
 - o populacja: grupa BCG-RIVM: 159, grupa BCG-Tice: 154, grupa MMC: 156;
 - o okres leczenia: grupa BCG-RIVM: 1 x tyg. przez 6 tyg., grupa BCG-Tice: 1 x tyg. przez 6 tyg., grupa MMC: 1 x tyg. przez 4 tyg., następnie 1 x m-c przez 6 m-cy;
- Farah 2014 - badanie non-RCT obserwacyjne, jednoramienne umożliwiające ocenę skuteczności praktycznej:
 - o ocena jakości w skali NICE: 6/8 punktów;
 - o populacja: 60 osób; okres leczenia: BCG-RIVM: 1 x tyg. przez 6 tyg. (indukcja) + 1 x m-c przez 1 rok (terapia podtrzymująca);
 - o okres obserwacji: mediana (Me) 3,98 lat, średnia (M) 4,1 lat;
- Lamm 1992 - badanie non-RCT retrospektywne, oceniające profil bezpieczeństwa szczepu BCG-RIVM w porównaniu z innymi szczepami BCG (Armand, Frappier, Tice, Connaught, Pasteur):
 - o ocena jakości w skali NICE: 3/8 punktów;
 - o populacja: 2 602 osób;
 - o okres obserwacji: brak danych.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również dane pochodzące z następujących dowodów naukowych:

- Ströck 2011 – badanie retrospektywne, jednoramienne, opis serii przypadków, oceniające ryzyko wystąpienia późnej infekcji BCG związanej z wrzodzeniem pęcherza moczowego u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego (Ta-T1 i G2-G3 oraz rak in situ - nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza):
 - ocena jakości w skali NICE: 4/8 punktów;
 - populacja: 858 osób;
 - okres leczenia BCG: kilkanaście tygodni, okres obserwacji: do 3 lat;
- Huang 2000 – przegląd systematyczny dotyczący postępowania w przypadku działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących immunoterapii BCG stosowanej w leczeniu raka pęcherza moczowego (baza Medline, okres wyszukiwania: styczeń 1983 – styczeń 1999);
- Koya 2006 – przegląd systematyczny dotyczący powikłań dopęcherzowej terapii BCG w urotelialnym raku pęcherza moczowego (baza Medline, artykuły anglojęzyczne z okresu 25 lat przed opublikowaniem przeglądu, ocena jakości przeglądu: 1/11 punktów w skali AMSTAR);
- Tinazzi 2006 – przegląd systematyczny mający na celu ocenę ryzyka wystąpienia reaktywnego zapalenia stawów podczas immunoterapii BCG w leczeniu raka pęcherza moczowego (baza Medline, 47 włączonych publikacji, ocena jakości przeglądu: 2/11 punktów w skali AMSTAR).

Skuteczność kliniczna

W badaniu Witjes 1992 raportowano wyniki w odniesieniu do pacjentów z rakiem brodawczakowatym oraz chorych z rakiem *in situ*. Ze względu na dobór komparatora odstąpiono od analizy wyników dla grupy otrzymującej mitomycynę.

Wyniki w populacji pacjentów z rakiem brodawczakowatym

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść interwencji ocenianej BCG-RIVM vs. BCG-Tice uzyskano w przypadku nawrotu choroby, gdzie stosowanie BCG-RIVM wiązało się z niższym o 28% ryzykiem jego wystąpienia (ryzyko względne, ang. risk ratio, wynosiło RR (95% CI) = 0,72 (0,57; 0,90).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą BCG-RIVM w porównaniu z grupą BCG-Tice w odniesieniu do oceny progresji choroby. W grupie otrzymującej BCG-RIVM progresja wystąpiła u 8/134 pacjentów w porównaniu z 7/117 pacjentów w grupie BCG-Tice.

W przypadku wyników dla przeżycia wolnego od choroby, brak odpowiednich danych z badania uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej wyników. Większy odsetek osób z przeżyciem wolnym od choroby odnotowano u chorych otrzymujących szczepionkę BCG-RIVM względem chorych otrzymujących BCG-Tice, odpowiednio było to więcej o 13 punktów procentowych dla 3-letniego oraz po 18 punktów procentowych dla 4- i 5-letniego przeżycia wolnego od choroby w grupie BCG-RIVM względem BCG-Tice.

Wyniki w populacji pacjentów z rakiem *in situ*

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BCG-RIVM i BCG-Tice dla następujących parametrów:

- zgon z powodu choroby,
- odpowiedź na leczenie,
- progresja,
- współczynnik cystektomii.

Nie przeprowadzono analizy statystycznej lub nie zamieszczono wyników w przypadku punktów końcowych:

- czas do zgonu,
- czas do progresji,
- czas do cystektomii.

W odniesieniu do badanych punktów końcowych dla pacjentów z rakiem *in situ* raportowano więcej zgonów w grupie BCG-RIVM (20%) względem grupy BCG-Tice (9%), a średni czas do zgonu wynosił odpowiednio 36 i 41 miesięcy. Zastosowanie szczepu BCG-RIVM w porównaniu do BCG-Tice skutkowało mniejszym odsetkiem chorych, u których otrzymano odpowiedź na leczenie w okresie 36 miesięcy obserwacji, jednak w dłuższym okresie (45 m-cy) odsetek ten był wyższy. W grupach BCG-RIVM oraz BCG-Tice wśród pacjentów, u których doszło do progresji (odpowiednio 47% i 32%), następowała ona średnio po 20 miesiącach. W grupie stosującej wnioskowaną technologię medyczną odnotowano większy odsetek wykonanych cystektomii (33%) w porównaniu do BCG-Tice (18%).

Skuteczność praktyczna

W badaniu Farah 2014 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera prezentujące przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, nawrotu oraz cystektomii wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego stosujących BCG-RIVM. Przeżycie całkowite badano w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4 lata i odnotowano 2 zgony w grupie 60 chorych (1 z powodu zawału serca; 2 - wtórnej posocznicy wywołanej perforacją zastępczego pęcherza jelitowego). Wystąpienie progresji choroby odnotowano u 8% (5/60) pacjentów w okresie od 1 do 4 lat. Nawrót choroby wystąpił u 27% chorych (16/60), w tym u 5 pacjentów w 1-szym roku, u 10 pacjentów w latach 1-5 oraz u 1 chorego po 5-ciu latach. W 4-letnim okresie obserwacji u 7 chorych konieczny był zabieg cystektomii, w tym w 4 przypadkach wcześniej odnotowano nawrót choroby.

Bezpieczeństwo

Badanie Witjes 1992

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dla porównywanych technologii medycznych w badaniu Witjes 1992 wykazano istotną statystycznie różnicę między technologią ocenianą a BCG-Tice w odniesieniu do częstości występowania objawów grypopodobnych: 2,7% w grupie BCG-RIVM vs. 7,9% w grupie BCG-Tice, iloraz szans (OR – ang. odds ratio) wynosił OR (95% CI) = 0,34 (0,12; 0,99), aczkolwiek przedział ufności dla tego punktu końcowego znajdował się na granicy istotności statystycznej.

W grupach BCG-RIVM oraz BCG-Tice najczęściej występowały chemiczne zapalenie pęcherza (odpowiednio u 32% i 30% chorych), bakteryjne zapalenie pęcherza (23% i 27% chorych) oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane, takie jak krwiomocz, zapalenie prostaty i zapalenie najądrza (18% i 27% chorych), jednak dla porównywanych technologii nie odnotowano różnic wykazujących istotność statystyczną.

Badanie Lamm 1992

W badaniu oceniano profil bezpieczeństwa kilku szczepów bakterii BCG, jednakże nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników. Wśród wszystkich pacjentów najczęściej występowała gorączka (2,9%), w tym najwięcej zdarzeń odnotowano u pacjentów, u których zastosowano szczepy Tice, Connaught oraz Armand Frappier.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego publikację Ströck 2011 oceniającą bezpieczeństwo stosowania szczepu BCG-RIVM i prezentującą wyniki pacjentów, u których rozpoznano duży, gruźliczopodobny wrzód pęcherza moczowego w 13 przypadkach na 858 chorych. U 10 z 13 zdiagnozowanych pacjentów stosowano szczep BCG-RIVM, a w pozostałych 3 przypadkach szczep BCG-Tice. Odnosząc te wartości do całej populacji z badania, należy zaznaczyć, że u 3% chorych leczonych BCG-RIVM rozwinęła się przewlekła infekcja BCG (10 przypadków z 320 chorych), podczas gdy u chorych leczonych BCG-Tice odsetek pacjentów z infekcją wynosił 0,7% (3 przypadki z 454 chorych).

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono następujące wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii BCG na podstawie trzech odnalezionych przeglądów systematycznych (Huang 2000, Tinazzi 2006 i Koya 2006):

- większość pacjentów otrzymujących immunoterapię BCG dobrze toleruje leczenie, gdyż u ponad 95% chorych nie występują znaczące działania/zdarzenia niepożądane, a najczęściej obserwuje się zapalenie pęcherza, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, przykurcz pęcherza oraz niedrożność moczowodów (Huang 2000);
- do częstych powikłań należą także bolesne oddawanie moczu, częstomocz i gorączka (Koya 2006);
- jako główne zdarzenia/działania niepożądane towarzyszące terapii BCG, oprócz tych występujących najczęściej, wymienia się również zapalenie jąder i najądrza oraz zagrażające życiu ziarniniakowe zapalenie wątroby i płuc, posocznicę BCG czy też reakcje alergiczne (Koya 2006, Huang 2000);
- w przeglądzie Tinazzi 2006 oceniającym ryzyko występowania reaktywnego zapalenia stawów podczas immunoterapii BCG przedstawiono odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne objawy autoimmunologiczne: ból stawów i/lub zapalenie stawów (64%), zespół Reitera (24%), zapalenie stawów i gorączka (4%), zapalenie stawów obwodowych w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (4%), zespół Sjogrena (2%) oraz łuszczykową artropatię (2%).

Informacje zawarte na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki BCG-RIVM.

Odnaleziono natomiast wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego, zgodnie z którymi poważne działania/zdarzenia niepożądane występujące podczas immunoterapii BCG występują u <5% pacjentów i mogą pojawić się po systemowej absorpcji leku. W związku z powyższym bezwzględnie przeciwwskazaniami do stosowania terapii BCG są: okres pierwszych dwóch tygodni po zabiegu TURBT, występowanie krwiomoczu, traumatyczne cewnikowanie oraz występowanie objawów zapalenia dróg moczowych.

Informacje zawarte w ChPL produktu leczniczego BCG-medac

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego BCG-medac, działania niepożądane występujące bardzo często (tj. $\geq 1/10$) to: zapalenie pęcherza moczowego i reakcje zapalne (ziarniniak); przejściowa reakcja na bakterie BCG (gorączka $< 38,5^{\circ}\text{C}$, objawy grypopodobne: złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, ogólne poczucie dyskomfortu); nudności; częste oddawanie moczu z uczuciem dyskomfortu i bólu; bezobjawowe, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego.

Ciężkie ogólnoustrojowe zakażenia zdarzają się rzadko i opisywane są jako wzrost temperatury ciała $> 39,5^{\circ}\text{C}$ przez co najmniej 12 godzin oraz $> 38,5^{\circ}\text{C}$ przez co najmniej 48 godzin, a także prosówkowe zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie wątroby, zmiany w wynikach badań oceniających czynność wątroby, zaburzenia funkcji narządów (innych niż układ moczowo-płciowy) z zapaleniem ziarniniakowym stwierdzonym w materiale biopsyjnym, zespół Reitera. Należy wziąć także pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich infekcji ogólnoustrojowych, a w przypadku urazu podczas podawania bakterii BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym oraz śmierć.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące przygotowania preparatu przez personel medyczny. Produkt nie powinien być przygotowywany przez ten sam personel i w tym samym pomieszczeniu, w którym podawane są inne dożylnie leki cytotoksyczne. BCG-medac nie powinien być przygotowywany przez osoby z obniżonym poziomem odporności. Należy także unikać kontaktu produktu BCG-medac ze skórą lub błonami śluzowymi, gdyż może to prowadzić do reakcji nadwrażliwości lub zakażenia zanieczyszczonego miejsca.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- podstawowa ocena wnioskowanej technologii medycznej została przeprowadzona z wykorzystaniem wyników 3 badań, z czego 2 dotyczyły skuteczności, w jedno skuteczności klinicznej; pozostałe badania włączone przez wnioskodawcę nie odpowiadały analizowanemu problemowi decyzyjnemu pod względem ocenianej interwencji lub komparatora.
- większość wykorzystanych w analizie badań zostało opublikowanych ponad 20 lat temu, co wpływa na ich jakość. Badania te zostały zaprojektowane w sposób nieodpowiadający obecnym standardom (m.in. brak analizy wyników w populacji ITT czy też mało szczegółowe opisy metodologii badań, a w szczególności nieprzedstawienie schematu dawkowania analizowanej interwencji czy też brak definicji punktów końcowych);
- nie odnaleziono badań, które oceniałyby wnioskowaną technologię względem wybranego komparatora (inny szczep BCG) stosowaną w ramach indukcji wraz z terapią podtrzymującą, co byłoby zgodne z wnioskowanym wskazaniem; częściowe porównanie (tylko w zakresie indukcji, na podstawie jednego badania) było możliwe wyłącznie ze szczepem BCG-Tice, a zgodnie z danymi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, najczęściej stosowanym szczepem w Polsce, tuż po BCG-RIVM, jest szczep BCG-Moreau;
- badanie Witjes 1992 zostało opisane w dziewięciu publikacjach, z czego część wyników odnoszących się do tych samych punktów końcowych nieznacznie różniła się w zależności od publikacji, co obniża wiarygodność prezentowanych danych;
- w jedynym badaniu dot. skuteczności praktycznej (Farah 2014) nie oceniano profilu bezpieczeństwa szczepionki BCG, tym samym niemożliwe jest wnioskowanie o bezpieczeństwie w warunkach praktyki klinicznej na podstawie niniejszej analizy;
- badanie Lamm 1992 oceniające profil bezpieczeństwa zawiera porównanie 5-ciu różnych szczepów bakterii BCG (Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur oraz RIVM), a wyniki przedstawione są w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Nie przeprowadzono analizy statystycznej otrzymanych wyników, a więc nie jest możliwe stwierdzenie czy wykazane różnice są istotne statystycznie, co skutkuje brakiem możliwości wiarygodnej oceny

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest jasności czy z badań wykluczano pacjentów niskiego ryzyka, którzy w warunkach polskiej praktyki klinicznej i aktualnych wytycznych nie są kandydatami do ocenianej terapii, nie ma także pewności czy charakterystyka badanej populacji była zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla BCG-medac
- w większości badań nie podano pełnych informacji na temat tego jak definiowano pacjentów odciętych oraz jak byli leczeni chorzy w momencie nawrotu, co utrudnia właściwą interpretację wyników;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów porównując produkt BCG-medac finansowany w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę z aktualną praktyką podawania szczepionki BCG, rozliczaną w ramach świadczenia AOS Z107. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ + pacjent), aczkolwiek, ze względu na brak kosztów po stronie pacjenta (zakładany poziom odpłatności szczepionki – bezpłatnie) uzyskane wyniki są tożsame dla obydwu perspektyw. Zastosowany horyzont czasowy obejmuje najmniejszą jednostkę czasu, powtarzającą się w okresie stosowania porównywanych interwencji tj. jedno podanie BCG dopęcherzowo.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono medyczne koszty bezpośrednio dotyczące stosowania preparatu BCG-medac, podania szczepionki zakupionej w aptece oraz realizacji świadczenia AOS Z107 (zakup i podanie szczepionki BCG).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie BCG-medac w ramach wykazu leków dostępnych na receptę w miejsce stosowania BCG w ramach świadczenia Z107 jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Obliczona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy różnica kosztów między interwencjami wyniosła w obu perspektywach [] zł w przeliczeniu na jedno podanie leku.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi 228,89 zł, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Konkluzje wynikające z deterministycznej analizy wrażliwości są zbieżne z wnioskami z analizy podstawowej, mianowicie wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii – BCG-medac w wykazie jest droższe od stosowania immunoterapii BCG w ramach AOS Z107.

Wzrost kosztu z perspektywy płatnika publicznego świadczenia umożliwiającego podawanie dopęcherzowe szczepionki BCG zakupionej w aptece, powoduje zwiększenie, w porównaniu do analizy podstawowej, różnicy w kosztach między interwencjami do poziomu: [] zł (średnia z opinii ekspertów) lub [] zł (maksymalna z opinii ekspertów).

Z kolei brak możliwości zastosowania wnioskowanej technologii w obrębie publicznej ochrony zdrowia tj. konieczność podania szczepionki w ramach praktyki prywatnej, wpływa na zmniejszenie obserwowanych w analizie podstawowej różnic w kosztach między interwencjami z perspektywy

płatnika publicznego do poziomu [redacted] zł, ale zwiększa te różnice z perspektywy wspólnej do poziomu [redacted] zł (koszt podania na poziomie 100 zł) lub [redacted] zł (koszt podania na poziomie 200 zł).

Ponadto uwzględniony zakres wysokości ceny punktu za świadczenia AOS w urologii wpływa na zmianę różnicy w kosztach między interwencjami w przedziale od [redacted] zł do [redacted] zł.

Oprócz omówionej powyżej analizy ekonomicznej przeprowadzonej techniką minimalizacji kosztów wnioskodawca przeprowadził także dwa dodatkowe porównania metodą efektywności kosztów, jednak odstąpiono od prezentacji ich wyników z uwagi na charakter problemu decyzyjnego (zmiana sposobu finansowania) oraz niewłaściwy komparator (porównanie z brakiem leczenia bądź samą indukcją BCG).

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływają następujące czynniki:

- w zakresie danych wejściowych do modelu uwzględniono koszt podania szczepionki BCG na poziomie 60 zł, co jest wartością minimalną wskazaną przez ekspertów klinicznych i budzi zastrzeżenia. Parametr był testowany w analizie wrażliwości, gdzie wykazano, że przyjęcie założeń średnich (122,84 zł) powoduje wzrost różnicy w kosztach porównywanych interwencji – zmiana o ok. 20%, natomiast przyjęcie założeń maksymalnych (264,81 zł) to zmiana o ok. 63% w stosunku do oszacowań podstawowych;
- parametrem istotnym, zwłaszcza z perspektywy pacjenta, jest przyjęty przez wnioskodawcę koszt podania szczepionki w ramach prywatnej opieki medycznej. Wartość takiej procedury oszacowano na 100 – 200 zł. Potwierdza to również uzyskana przez Agencję opinia jednego z ekspertów klinicznych, który wskazał, że procedura w ramach AOS tj. wlewka dopęcherzowa leku ma szacunkową wartość ok. 200 zł. Należy wziąć to pod uwagę przy wnioskowaniu z przeprowadzonej analizy, ponieważ nie ma obecnie świadczenia, które umożliwiłoby chorym bezpłatne podanie zakupionego w aptece leku;
- w oszacowaniach wnioskodawcy przyjęto cenę szczepionki BCG-medac, która jest wyższa od cen innych dostępnych na rynku preparatów zawierających szczepy BCG (np. zgodnie z danymi z portalu medycynapraktyczna.pl cena Onko BCG w zależności od opakowania waha się od 185 zł do 225 zł), a także wyższa niż wycena świadczenia AOS Z107 (cena 338,55 zł obejmująca koszt podania i zakupu leku). Zatem aktualny koszt świadczenia AOS Z107 jest niewystarczający do pokrycia wnioskowanej ceny samej szczepionki BCG-medac. Jednocześnie, zgodnie z danymi udostępnionymi przez URPL na temat cen hurtowych szczepionek BCG sprzedawanych w Polsce w 2016 r. wynika, że cena hurtowa wnioskowanego preparatu była znacznie niższa i wynosiła ok. [redacted] zł.

Ponadto, w odniesieniu do analizy ekonomicznej wnioskodawcy warto podkreślić, że pozytywna decyzja dotycząca refundacji BCG-medac w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę wiąże się z koniecznością utworzenia nowego świadczenia gwarantowanego umożliwiającego podanie dopęcherzowe w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zakupionego przez pacjenta preparatu. W innym wypadku koszty podania leku będą obciążały samego pacjenta. W konsekwencji prowadzi to do sytuacji, gdy refundowana obecnie w ramach AOS technologia, jaką jest szczepionka BCG, stanie się interwencją znacznie droższą i tylko hipotetycznie bardziej dostępną dla chorego. Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt wysokiej ceny wnioskowanej technologii, która przewyższa nawet wycenę obecnego świadczenia, w które wliczony jest zarówno koszt zakupu, jak i podania szczepionki. Ponadto, co ważne zwłaszcza z perspektywy pacjenta, uzyskane w ramach analizy wyliczenia dotyczą jednorazowego zastosowania leku. Przerzucenie kosztów przyjęcia pełnej terapii na chorego, bez utworzenia świadczenia umożliwiającego podanie leku, jest z punktu widzenia świadczeniobiorcy rozwiązaniem niekorzystnym. Niezasadne wydaje się być również udostępnienie leku w aptece przy zaproponowanej cenie (zdecydowanie wyższej niż inne preparaty zawierające BCG, a także wyższej niż koszt wnioskowanej technologii stosowanej w ramach obowiązującego świadczenia, na co wskazują dane z URPL).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie klinicznej uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym w populacji pacjentów z rakiem brodawczakowym wykazano przewagę ocenianej technologii nad komparatorem (produkt zawierający inny szczep bakterii - BCG-Tice), finansowanym ze środków publicznych (w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu AOS). Tym samym nie zachodzą przesłanki określone art. 13 ww. ustawy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o wpisaniu do części A1 wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produktu BCG-medac we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt BCG-medac, koszt podania BCG-medac dopęcherzowo, koszt BCG-medac dla grupy Z107 w ramach AOS oraz koszty opieki nad pacjentem przed i po nawrocie lub progresji choroby.

Populację docelową pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją, oszacowano na poziomie: 3 733 w pierwszym, 3 735 w drugim i 3 788 osób w trzecim roku refundacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego BCG-medac z przyjętej perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków (wariant min/max) o 11,0 mln zł (9,1/21,5 mln zł) w pierwszym, 10,4 mln zł (9,0/18,3 mln zł) w drugim i 10,5 mln zł (9,4/16,8 mln zł) w trzecim roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące:

- cen progowych wnioskowanej technologii (zmiana kosztów inkrementalnych w zakresie od - 96% do +1 862% w stosunku do stanu podstawowego) oraz

- przyjęcie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby świadczeń szpitalnych grupy L26 (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. $\leq 144\%$).

W przypadku pozostałych analizowanych wariantów odnotowano zmiany kosztów inkrementalnych o maksymalnie $\pm 64\%$ względem analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

Wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest także uzależniona od następujących aspektów:

- przyjęto założenie dotyczące sposobu refundacji wnioskowanej technologii, które są niejasne i wzbudzają wątpliwości, mianowicie w zaproponowanym modelu analizy wpływu na budżet wskazano, że w scenariuszu nowym immunoterpia BCG ma być nadal finansowana w ramach:
 - świadczenia Z107, z którego skorzysta ok. 1 000 pacjentów rocznie, oraz
 - w wykazie leków refundowanych, z czego skorzysta ok. 2 500 pacjentów rocznie.

Jak wskazano w analizach, zakup leku w aptece przez pacjenta spowoduje konieczność utworzenia nowego świadczenia medycznego, jakim jest podanie szczepionki BCG dopęcherzowo. Należy podkreślić, że oznacza to jednoczesne realizowanie dwóch świadczeń w podobnym zakresie oraz podwójne finansowanie procedury podania leku;

- przyjęto założenie dotyczące kosztu podania szczepionki BCG dopęcherzowo na poziomie 60 zł, co wydaje się wątpliwe. Jest to minimalny koszt wskazany przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę. Według opracowania Agencji w analizie podstawowej zasadne byłoby uwzględnienie wartości średniej tj. 122,84 zł, zwłaszcza że podanie leku w ramach prywatnej praktyki w analizie wnioskodawcy oszacowano na ok. 100-200 zł;
- prognozowana liczba pacjentów leczonych BCG-medac wynosi od 3733 do 3788 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Mając na uwadze strukturę aktualnej praktyki i możliwość jej zmian w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BCG-medac, oszacowanie to należy uznać za mniej prawdopodobne, niż scenariusz maksymalny analizy.

Na niepewność oszacowań analizy mają wpływ następujące czynniki:

- przybliżenia w oszacowaniu wielkości populacji docelowej spowodowane faktem, iż ze względu na charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet nie można jednoznacznie potwierdzić wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oraz
- ograniczenia wskazane w ramach analizy ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem BCG-medac w ramach wykazu A1, stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych, po terminie wygaśnięcia ochrony patentowej dla preparatu oryginalnego Herceptin (Trastuzumabum).

Wprowadzenie powyższego rozwiązania miałyby doprowadzić do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 70 mln zł., które przewyższają oszacowane maksymalne wydatki inkrementalne wynikające z refundacji preparatu BCG-medac wynoszące w kolejnych latach refundacji odpowiednio ok. 48,3 mln zł w 1, 51,5 mln zł w 2 oraz 53,2 mln zł w 3 roku.

Opisane przez wnioskodawcę założenia obejmują wprowadzenie do refundacji odpowiedników biopodobnych (od 1 lipca 2017 r.) po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego (upłynął w 2014 r.). Jednakże brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki zostaną wprowadzone na rynek w terminie podanym przez wnioskodawcę, zatem zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania dotyczące refundacji leków wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, w których wymieniony jest produkt BCG-medac (szczep BCG-RIVM) w leczeniu raka pęcherza moczowego. Poniżej przedstawiono podsumowanie 11 odnalezionych rekomendacji zagranicznych dotyczących stosowania szczepionek BCG w leczeniu raka pęcherza moczowego bez odniesienia do rodzaju szczepu BCG:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017, w zależności od rodzaju guza:
 - dla guzów Ta (nieinwazyjny guz brodawczakowaty) wysokiego ryzyka – w przypadku stwierdzenia niecałkowitej resekcji zaleca powtórzenie zabiegu TURBT, a następnie terapię BCG (zalecana), chemioterapię dopęcherzową lub obserwację,
 - dla guzów T1 (guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną) niskiego i wysokiego ryzyka – silnie zaleca powtórzenie zabiegu TURBT (w przypadku guzów wysokiego ryzyka należy rozważyć cystektomię), a następnie:
 - w przypadku utrzymywania się choroby: terapię BCG lub cystektomię,
 - w przypadku braku choroby: terapię BCG (zalecana) lub chemioterapię dopęcherzową lub w niektórych przypadkach obserwację;
 - dla guzów Tis (rak in situ) – zaleca terapię BCG;
- The European Association of Urology (EAU) 2017 wskazuje, że u pacjentów z guzami o pośrednim oraz wysokim ryzyku, dopęcherzowa terapia BCG, po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu TURBT, redukuje ryzyko progresji guza oraz jest bardziej skuteczna od samego zabiegu TURBT lub zabiegu TURBT z dopęcherzową chemioterapią; dla optymalnej skuteczności, terapia BCG u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka powinna być podawana w ramach terapii podtrzymującej przez okres 1 roku (indukcja + terapia podtrzymująca po 3, 6 i 12 miesiącach); w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka zaleca się 3-letnią terapię podtrzymującą; u pacjentów z rakiem in situ należy rozważyć przezcewkową resekcję stercza, a następnie dopęcherzową wlewkę BCG; radykalną cystektomię należy rozważyć u pacjentów z najwyższym ryzykiem progresji guza oraz po niepowodzeniu terapii BCG;
- American Urological Association (AUA) 2016, wskazuje, że pacjenci z grupy pośredniego ryzyka powinni otrzymać 6-tygodniowy kurs chemio- lub immunoterapii w ramach indukcji; pacjenci

z grupy wysokiego ryzyka, z nowo rozpoznanym rakiem in situ, guzami wysokiego ryzyka T1 lub Ta powinni otrzymać 6-tygodniowy kurs BCG w ramach indukcji; u pacjentów pośredniego ryzyka, którzy całkowicie odpowiedzieli na indukcję BCG należy zastosować roczną terapię podtrzymującą;

- The National Institutes of Health (NIH) 2016 zaleca leczenie, które obejmuje: obserwację (w przypadku niskiego ryzyka nawrotu), rok terapii dopęcherzowej z zastosowaniem BCG (guzy pośredniego ryzyka), dodatkową chemioterapię dopęcherzową (guzy wysokiego ryzyka);
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015 wskazuje, że w grupie chorych wysokiego ryzyka należy zastosować terapię BCG bądź radykalną cystektomię; w przypadku terapii BCG należy zastosować zarówno leczenie indukcyjne jak i podtrzymujące;
- The Canadian Urological Association (CUA) 2015 wskazuje leczenie BCG w ramach indukcji oraz terapii podtrzymującej jako standard postępowania medycznego w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego; pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być poddani 3-letniej terapii prątkami BCG w ramach leczenia podtrzymującego, natomiast u chorych opornych na leczenie prątkami BCG należy przeprowadzić radykalną cystektomię;
- European Society For Medical Oncology (ESMO) 2014 wymienia zabieg TURBT jako leczenie z wyboru w przypadku każdego raka pęcherza moczowego z następującą instylacją (chemioterapia lub BCG) zaś w przypadku guzów wysokiego ryzyka i/lub niepowodzeniu terapii BCG powinno się przeprowadzić zabieg cystektomii;
- British Uro-Oncology Group; British Association of Urological Surgeons; Action on Bladder Cancer (BUG-BAUS-ABC) 2013 wskazuje, że dla guzów pośredniego ryzyka należy rozważyć roczną terapię podtrzymującą (chemioterapia lub BCG podawane dopęcherzowo) lub 3-letnią (BCG podawane dopęcherzowo); guzy wysokiego ryzyka stanowią podstawę do wdrożenia dopęcherzowej terapii BCG przez okres 1-3 lat i/lub przeprowadzenie radykalnej cystektomii;
- Alberta Health Services (AHS) 2013 rekomenduje w przypadku nawrotu ponowny zabieg TURBT oraz rozważenie terapii BCG, natomiast dla pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka zaleca zastosowanie leczenia indukcyjnego z terapią podtrzymującą (mitomycyna lub BCG);
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2011 zaleca u pacjentów wysokiego ryzyka z rakiem in situ zastosowanie dopęcherzowej, 6-tygodniowej terapii BCG w celu prewencji lub opóźnienia wystąpienia nawrotów; terapia adjuwantowa BCG nie jest rekomendowana w przypadku guzów niskiego ryzyka z powodu niezadowalającej odpowiedzi na leczenie;
- The Italian Association of Urologists (AURO) 2010 wskazuje, że po przeprowadzeniu zabiegu TURBT, jeśli stwierdza się brak obecności zmian nowotworowych, wskazane jest leczenie BCG w ramach indukcji, a w przypadku stwierdzenia obecności zmian należy przeprowadzić cystektomię.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje francuskiego Haute Autorité de Santé (HAS), w tym 1 dla szczepu BCG-RIVM i 2 dla innego szczepu BCG:

- HAS 2015: rekomendacja pozytywna dla produktu BCG-medac (szczep BCG-RIVM) w leczeniu raka pęcherza moczowego; proponowany poziom refundacji: 100%; Jednocześnie w treści rekomendacji zaznaczono w odniesieniu do produktu BCG-medac, że nie zapewnia on dodatkowych korzyści względem szczepionek aktualnie zarejestrowanych;
- HAS 2010, 2006: rekomendacje pozytywne dla produktu Immucyst 81g (inny szczep BCG) dotyczące refundacji/kontynuacji refundacji we wskazaniu zgodnym z ChPL (leczenie nowotworu pęcherza moczowego); proponowany poziom refundacji: 100%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym, BCG-medac, opakowanie fiolka z proszkiem + system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w dwóch krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita (Słowacja oraz Węgry). Dodatkowo wskazano 3 kraje z poziomem refundacji 0%, co może oznaczać jedynie dostępność leku na rynku, jednak bez finansowania przez płatnika publicznego. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane ograniczenia refundacji oraz instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4600.154.2017.3.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 54/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii), kod EAN: 5909991021818, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii), kod EAN: 5909991021818, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii) we wskazaniu: Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.1.2017; data ukończenia: 17.05.2017 r.