



**Protokół nr 5/2012
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 27 lutego 2012 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

[Redacted names of council members]

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

[Redacted names of absent council members]

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

[Redacted names of AOTM staff]

[Redacted names of AOTM staff]

[Redacted name] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[Redacted name] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[Redacted name] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[Redacted name] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej RK)

[Redacted name] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[Redacted name] (Dział Kwalifikacji Technologii Medycznych w Wydziale do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia - DS)

[Redacted name]

[Redacted name] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[Redacted name] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[Redacted name] (Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń RK)

[Redacted name] (Dział Rekomendacji BP)



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[REDAKTOWANE] (Dział Weryfikacji Technologii Medycznych DS)

[REDAKTOWANE] (Dział Weryfikacji Technologii Medycznych DS)

[REDAKTOWANE] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[REDAKTOWANE] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

[REDAKTOWANE] (Dział Weryfikacji Technologii Medycznych DS)

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (Dział Raportów i Oceny Raportów OT)

Lista obecności stanowi załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Valdoxan (agomelatine), jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Zahron (rosuvastatin), jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania, jako świadczenia gwarantowanego leku Pradaxa (dabigatran etexilate) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa, frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40% objawowa niewydolność serca, II kl. wg NYHA, wiek 75 lat, wiek 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania, jako świadczenia gwarantowanego leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanych z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwieny w wywiadzie.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania, jako świadczenia gwarantowanego leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG dorosłych, jako świadczenia gwarantowanego.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia protonowa w nowotworach oka”, jako świadczenia gwarantowanego.
11. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10: 00, otworzył [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] prowadzący posiedzenie, w obecności 6 członków Rady.

Biorący udział w posiedzeniu członkowie Rady złożyli Deklaracje o braku konfliktu interesów, za wyjątkiem [REDAKTOWANO], który z powodu spóźnienia zrobił to później.

Ad.2. Rada w drodze głosowania przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez prowadzącego posiedzenie [REDAKTOWANO].

Ad.3. Konflikt interesów dotyczący firmy Roche zgłosił [REDAKTOWANO], który w wyniku głosowania:

- 1) 0 głosów za wyłączeniem – nie został wyłączony z prac nad tematem związanym z lekiem Mabthera,
- 2) 0 głosów za wyłączeniem – nie został wyłączony z głosowania nad tematem związanym z lekiem Mabthera.

Ad.4. [REDAKTOWANO] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-433-22 „Valdoxan (agomelatinum) Leczenie dużych epizodów depresyjnych.”

Z kolei swoje zdanie na temat omawianego zlecenia przedstawił prowadzący temat członek Rady [REDAKTOWANO].

Następnie, zaproszony w charakterze eksperta [REDAKTOWANO], który pomimo zgłoszonego konfliktu interesów został dopuszczony do udziału w posiedzeniu, przedstawił swoje stanowisko i odpowiadał na pytania członków Rady.

Następnie prowadzący otworzył dyskusję nad omawianym tematem.

Ponieważ dyskusja przedłużała się, prowadzący posiedzenie przesunął na później sformułowanie uchwały i głosowanie nad jej przyjęciem.

Ad.5. [REDAKTOR] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-433-29/2011 „Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia.”

Następnie [REDAKTOR] prowadzący temat członek Rady, przedstawił zebranym swoje stanowisko.

W dalszej kolejności ekspert, [REDAKTOR] którego prowadzący dopuścił do udziału w telekonferencji pomimo niezłożenia Deklaracji Konflikty interesów, przedstawił swoje stanowisko i odpowiadał na pytania członków Rady.

Po przeprowadzeniu dyskusji prowadzący posiedzenie poddał pod głosowanie treść uchwały.

Rada 7 głosami za, przyjęła uchwałę o następującej treści:

- Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego.

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 2 do protokołu.

W tym miejscu posiedzenia Rada powróciła do omówienia tematu objętego pkt 4 porządku obrad.

Po długiej i ożywionej dyskusji Rada 7 głosami za, przyjęła uchwałę o następującej treści:

- Rada nie rekomenduje umieszczenia w wykazie leków refundowanych produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w oddzielnej grupie limitowej z odpłatnością 50%.

Rada rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w obwieszczeniu MZ, jako drugi lub dalszy rzut leczenia po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, po włączeniu do grupy limitowej dla leków przeciwdepresyjnych innych, w której znajduje się wenlafaksyna (187).

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 3 do protokołu.

Ad.6. [REDAKTOR] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-433-30/2011 „Xarelto® (rywaroksaban) w leczeniu zakrzepicy żył

głębokich (ZŻG) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych.”

Następnie, swoje stanowisko przedstawił prowadzący temat członek Rady [REDACTED].

Jeden z członków Rady, zwrócił uwagę na fakt, że w USA wskazanie to nie jest zaakceptowane.

Prowadzący posiedzenie oznajmił, że po przedstawieniu przez analityków AOTM, tematów objętych 6, 7 i 8 punktem porządku obrad (tj. Pradaxy i Xarelto), przeprowadzona zostanie telekonferencja z ekspertem zaproszonym do wypowiedzenia się na te tematy.

Po wysłuchaniu eksperta odbędzie się dyskusja i głosowanie.

Ad.7. [REDACTED] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-433-27/2011 „Xarelto® (rywaroksaban) 15 mg, 20 mg w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.”

Następnie, swoje stanowisko przedstawił prowadzący temat członek Rady [REDACTED].

W tym miejscu wywiązała się długa i ożywiona dyskusja.

Prowadzący posiedzenie przerwał dyskusję proponując kontynuowanie jej po wysłuchaniu eksperta.

Ad.8. [REDACTED] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-DS-433-1 „Pradaxa® (dabigatran etexilate) 110 mg i 150 mg Prewencja udarów i zatorowości systemowe.”

Na wstępie głos zabrał jeden z członków Rady, który poinformował zebranych o różnych doniesieniach znalezionych w internecie nt. zwiększonej ilości zgonów u pacjentów powyżej 75 roku życia, którym podawano lek.

Z kolei, swoje stanowisko przedstawił prowadzący temat [REDACTED].

W dalszej części posiedzenia kontynuowano dyskusję, w której wielu członków Rady zwracało uwagę na wysoką cenę leku.

W tym miejscu, prowadzący zaproponował, aby przeprowadzić telekonferencję z zaproszonym na dzisiejsze posiedzenie w charakterze eksperta [REDACTED].

Ekspert, przedstawił szczegółowo swoje stanowiska w zakresie tematów objętych 6, 7 i 8 punktem porządku obrad i odpowiadał na pytania członków Rady.

Po wysłuchaniu eksperta rozgorzała dyskusja na temat informacji pochodzących m.in. ze strony internetowej nowozelandzkiej agencji centrum monitorowania leków o krwawieniach i zgonach występujących w ciągu pierwszego miesiąca podawania leku.

Prowadzący posiedzenie poprosił członków Rady, aby zapoznali się z tymi doniesieniami i przełożył głosowanie w sprawie tematów objętych 7 i 8 punktem porządku obrad na później.

Następnie [REDACTED] poddał pod głosowanie uchwałę dotyczącą 6 punktu porządku obrad.

Rada 7 głosami za, przyjęła uchwałę o następującej treści:

- Rada uważa za niezasadne zakwalifikowania leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 4 do protokołu.

Ad.9. Prowadzący posiedzenie poinformował, że według członka Rady prowadzącego temat Mabthera powinna być finansowana we wszystkich czterech wskazaniach a nawet rozszerzona do białaczki limfatycznej.

Wyjaśnienia złożył członek Rady będący przedstawicielem Narodowego Funduszu Zdrowia.

Z kolei analitycy AOTM przedstawili:

██████████ – przy pomocy prezentacji najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-0291 „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) - leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze Chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.”

██████████ – przy pomocy prezentacji najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-0447 „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) - leczenie podtrzymujące, po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.”

██████████ – przy pomocy prezentacji najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-0449 „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) - rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze Chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.”

W tym miejscu wywiązała się dyskusja i ponownie obszernie wyjaśnienia złożył przedstawiciel Narodowego Funduszu Zdrowia.

Dalej, ██████████ na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-0448 „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) - leczenie chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.”

Następnie przeprowadzona została telekonferencja z ekspertem ██████████ w dziedzinie hematologii, który dopuszczony do udziału w telekonferencji pomimo niezłożenia Deklaracji konfliktu interesów, przedstawił swoje stanowisko i odpowiadał na pytania członków Rady.

Prowadzący temat członek rady ██████████ przedstawił swoje stanowisko.

W wyniku pozyskanych informacji oraz dyskusji Rada 7 głosami za, przyjęła uchwałę o następującej treści:

- Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)“:

- Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)“:

- Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią;
- Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe;
- Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 5 do protokołu.

Ad.10. [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM–DS–DKTM-431-01-2011 „Terapia protonowa nowotworów oka”.

Z kolei [REDAKTOWANE], członek Rady, przedstawiła swoje stanowisko.

Telekonferencja z zaproszonym ekspertem nie doszła do skutku z powodu nie uzyskania połączenia. Próby połączenia odbyły się 35 min przed umówioną godziną.

Prowadzący posiedzenie polecił połączenie z członkiem Rady [REDAKTOWANE], którego dopuścił do udziału w telekonferencji pomimo niezłożenia Deklaracji konfliktu interesów.

[REDAKTOWANE] wypowiedział się na temat objęty tym punktem porządku obrad.

W wyniku pozyskanych informacji oraz dyskusji Rada 7 głosami za, przyjęła uchwałę o następującej treści:

- Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego w kształcie zaproponowanym w zleceniu. Jednocześnie Rada rekomenduje finansowanie terapii protonowej w czerniaku błony naczyniowej oka.

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 6 do protokołu.

W tym miejscu posiedzenia Rada ponownie przystąpiła do omówieniem tematu objętego pkt 7 i 8 porządku obrad.

Po krótkim omówieniu przez [REDAKTOWANE] doniesień na temat bezpieczeństwa stosowania leku Pradaxa i dyskusji, Rada przyjęła uchwały o następującej treści:

1) w wyniku głosowania: 5 głosów za, 2 głosy przeciw

- Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Pradaxa (dabigatran etexilate) 110 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek i Pradaxa (dabigatran etexilate) 150 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek, we wskazaniu: „Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa (ang. SEE - Systemic Embolism); frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca, ≥II kl. wg NYHA (New York Heart Association); wiek ≥75 lat; wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze”, jako świadczenia gwarantowanego.

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 7 do protokołu.

2) w wyniku głosowania: 6 głosów za, 1 głos przeciw

- Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienności w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego

Pełny tekst stanowiska stanowi załącznik nr 8 do protokołu.

Ad.11. Prowadzący posiedzenie [REDACTED] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:25.

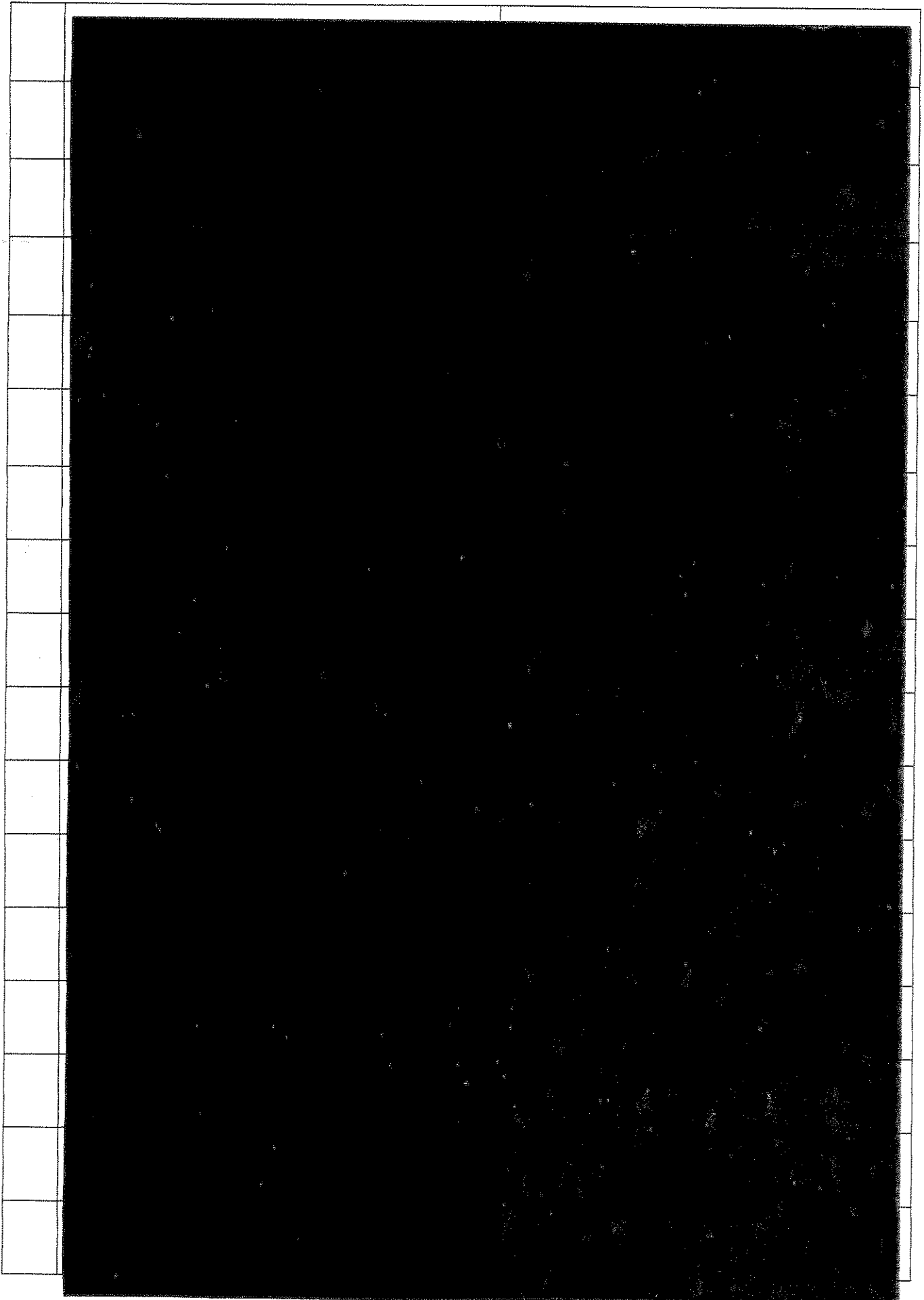
Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....
[REDACTED]
[REDACTED]

LISTA OBECNOŚCI
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 5/2012
dnia 27 lutego 2012 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Podpis
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		

18.	
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	





Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.

w zakresie zakwalifikowania leku Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego

Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosku o umieszczenie produktu leczniczego Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych) w wykazie leków refundowanych, wydawanych za odpłatnością 30% limitu.

W rozpatrywanym wniosku o refundację wymieniono dwa zarejestrowane wskazania, w których miałyby być finansowany wnioskowany lek:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające;
- rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.



Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego produkt Zahron może być również stosowany we wskazaniu: zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

Aktualnie żaden z produktów zawierających rozuwastatynę nie znajduje się w wykazach leków refundowanych, ale inne produkty lecznicze zawierające rozuwastatynę były już przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej (Crestor - Stanowisko nr 29/10/2010 z dn. 26 kwietnia 2010 r.; Rosucard - Stanowisko nr 76/23/2010 z dn. 8 listopada 2010 r.; Zaranta - Stanowisko nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.; Roswera – Stanowisko nr 13/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.). Produkty Crestor, Rosucard, Zaranta i Roswera uzyskały pozytywne stanowiska Rady w sprawie finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach określonych w poszczególnych stanowiskach. Poszczególne produkty lecznicze zawierające rozuwastatynę różnią się pod względem wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych wskazań do stosowania, występowały również różnice w zakresie wskazań będących przedmiotem poszczególnych wniosków o objęcie refundacją.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) ≥ 115 mg/dl (≥ 3 mmol/l) oraz cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl (≥ 5 mmol/l) w osoczu. Zaburzenia lipidowe, stwierdzone u ponad 60% dorosłych Polaków (prawie 18 mln), są w polskiej populacji najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, stanowiących w Polsce jedną z głównych przyczyn zgonów.

Hipercholesterolemia pierwotna jest najczęściej uwarunkowana genetycznie i obejmuje: hipercholesterolemię rodzinną, w postaci homozygotycznej (związanej z bardzo dużym stężeniem cholesterolu i rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie) i heterozygotycznej (niższe stężenie cholesterolu niż postaci homozygotycznej, późniejszy rozwój miażdżycy); rodzinny defekt apolipoproteiny B100 (stężenie LDL-C podobne do występującego w rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej, przedwczesny rozwój miażdżycy) oraz hipercholesterolemię wielogenową (stężenie LDL-C mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenowej; ryzyko chorób sercowo-naczyniowych 3-4 krotnie wyższe od średniej w populacji ogólnej). Termin „dyslipidemia mieszana (typu IIb)” odnosi się do postaci dyslipidemii, w której podwyższonemu stężeniu cholesterolu całkowitego towarzyszy podwyższone stężenie trójglicerydów.

Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej ocenia się na 1/1 mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500-700 osób, rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000 osób, hipercholesterolemii wielogenowej – 1/10-20 osób (w zależności od wieku).

Rodzaj leczenia wybiera się w zależności od ustalonego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pierwszym rzutem leczenia łagodnych postaci hipercholesterolemii jest modyfikacja diety.

W cięższych postaciach hipercholesterolemii stosuje się farmakoterapię:

- statyny: atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rozuwastatyna – leki z wyboru;
- żywice jonowymienne: kolestypol, cholestyramina, kolesewelam, stosowane w sytuacjach przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności leczenia statynami;
- inhibitor wchłaniania cholesterolu – ezetymib, stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn, a u osób z ciężką hipercholesterolemią w skojarzeniu ze statyną;
- kwas nikotynowy.

Możliwe jest również leczenie z pomocą aferezy LDL, czyli pozaustrojowego usuwania LDL-C. Technika ta jest stosowana u osób z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną. Jest to metoda najskuteczniejsza, lecz bardzo droga. Dodatkowo chorzy powinni przyjmować silną statynę w dużej dawce.

Opis ocenianego świadczenia

Rozuwastatyna (kod ATC: C10A A07; inhibitory reduktazy HMG-CoA) jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3 hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna

działa poprzez zwiększenie ilości receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie leku należy ustalić indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie. Dawka początkowa to: 5 lub 10 mg/dobę zarówno dla wcześniej nieleczonych, jak i leczonych innymi statynami. Po 4 tyg. leczenia dawkę można zwiększyć. Lek ma postać doustnych tabletek powlekanych.

Produkt leczniczy Zahron jest lekiem generycznym, dopuszczonym do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w 2010 r.

Alternatywne świadczenia

Obecnie ze środków publicznych są finansowane inne statyny: atorwastatyna, symwastatyna, lowastatyna i fluwastatyna. Leki te finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, poziom odpłatności pacjenta: 30% limitu. Wszystkie refundowane statyny znajdują się we wspólnej grupie limitowej „46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA”.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego – w części dotyczącej oceny skuteczności – włączano badania z randomizacją, ocenione w skali Jadad na co najmniej 2 punkty (na 5 możliwych). W przeglądzie uwzględniano badania, w których porównywano rozuwastatynę w monoterapii (ROZ) do atorwastatyny w monoterapii (ATO), symwastatyny w monoterapii (SYM) oraz placebo, w zakresie wybranych punktów końcowych, w tym ryzyka zgonu, w populacji pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii typu IIa, mieszanej dyslipidemii typu IIb lub rodzinnej hipercholesterolemii (jednak w przeglądzie uwzględniono również badanie JUPITER, niespełniające wymienionych kryteriów, dotyczących rozpoznania).

W opracowaniu Agencji wyniki przedstawionego przeglądu systematycznego podsumowano następująco:

W populacji pacjentów głównie z pierwotną hipercholesterolemią IIa i IIb/hipercholesterolemią:

- ROZ vs ATO, w zależności od porównywanych dawek była równie skuteczna lub istotnie skuteczniejsza, w obniżeniu stężenia frakcji: LDL-C, TC, nie-HDL-C, TG i zwiększeniu stężenia frakcji HDL-C. Z wyjątkiem porównań niskich dawek ROZ do wysokich dawek ATO, kiedy to ATO istotnie skuteczniej redukowało stężenie LDL-C, TC i nie-HDL-C oraz najwyższych dawek ROZ do wysokich dawek ATO, gdy ATO zamiennie skuteczniej redukowało stężenie TG.
- ROZ vs SYM była istotnie skuteczniejsza w odniesieniu do redukcji stężenia frakcji: LDL-C (5-40 vs 10-80 mg) i TC (z wyjątkiem dawki 10 vs 40 mg) oraz w zależności od porównywanych dawek była równie skuteczna lub istotnie skuteczniejsza w redukcji stężenia frakcji nie-HDL-C, TG oraz wzrostu frakcji HDL-C.
- wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ROZ vs placebo (5-40 mg) w odniesieniu do: redukcji stężenia LDL-C, TC, nie-HDL, TG (wyjątek 1 RCT dla 10 mg) oraz wzrostu HDL (wyjątek 20 mg).
- W grupie ROZ vs ATO, ROZ vs SYM i ROZ vs placebo większy odsetek pacjentów osiągał założone cele terapeutyczne dotyczące redukcji LDL-C i TC wg zaleceń klinicznych europejskich (JFEOS z 1998 r. i 2003 r.) oraz amerykańskich (NCEP ATP II i III).

W populacji pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią ROZ 80 mg (dawka niezarejestrowana do stosowania w Polsce) wykazywała skuteczność porównywalną do ATO 80 mg w zmniejszaniu stężenia LDL-C, TC i zwiększaniu HDL-C oraz istotnie mniejszą skuteczność od ATO 80 mg w redukcji stężenia TG.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności oraz badań niższej jakości (bez randomizacji).

W pojedynczych badaniach z randomizacją, w populacji pacjentów głównie z pierwotną hipercholesterolemią IIa i IIb/hipercholesterolemią, odnotowano następujące istotne statystyczne różnice względem interwencji opcjonalnych:

- większe ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych ogółem (odpowiednio po 12 i 8 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs ATO i ROZ vs SYM; rezygnacji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (po 12 tyg. obserwacji), krwiomoczu (po 24 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs ATO; poważnych działań niepożądanych (po 12 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs SYM; oraz nudności (po 12 tyg. obserwacji) i wzrostu stężenia ALT (po 2 lata obserwacji) w grupie ROZ vs placebo;
- mniejsze ryzyko wystąpienia: poważnych działań niepożądanych w grupie ROZ vs ATO (po 8 i 12 tyg. obserwacji) i ROZ vs placebo (po 12 tyg. obserwacji); rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem (po 6 tyg. obserwacji), bólów głowy (po 12 tyg. obserwacji), wzrostu stężenia ALT i wzrostu stężenia AST (po 52 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs ATO; bólów stawów, nadciśnienia (po 12 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs SYM; oraz sztywności mięśni (po 2 lata obserwacji) w grupie ROZ vs placebo.

Ponadto istotną różnicę odnotowano w populacji pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią (po 6 tyg. okresie leczenia – 1 RCT): stosowanie ROZ 80 mg (dawka niezarejestrowana w Polsce) było związane z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w porównaniu z ATO 80 mg.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, opartą na porównaniach kosztów rozuwastatyny (Zahron) do kosztów stosowania atorwastatyny i symwastatyny, w dawkach równoważnych, tj. pozwalających na uzyskanie podobnej redukcji LDL-C, w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii. Analizę przeprowadzono w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem kosztów nabycia leków. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, stosowanie produktu leczniczego Zahron w dawce 5 mg, 10 mg, 20 mg, jest tańsze z perspektywy NFZ od stosowania równoważnych dawek atorwastatyny, o – odpowiednio - █████; █████ i █████ zł, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Stosowanie produktu Zahron w dawkach 5 mg i 10 mg jest również tańsze dla NFZ, w porównaniu ze stosowaniem równoważnych dawek symwastatyny, o odpowiednio █████ zł i █████ zł, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Wszystkie przedstawione porównania wskazują również, że leczenie produktem Zahron w ww. dawkach jest tańsze również z perspektywy pacjenta.

Nie przedstawiono analizy minimalizacji kosztów dla produktu Zahron w dawce 40 mg (wnioskodawca uzasadnił takie postępowanie brakiem równoważnych klinicznie dawek atorwastatyny i symwastatyny); 12-tygodniowa terapia produktem Zahron w dawce 40 mg jest droższa od mniej skutecznego leczenia atorwastatyną w dawce 60 mg o █████ zł i o █████ zł droższa od mniej skutecznego leczenia symwastatyną w dawce 60 mg (perspektywa NFZ). Nie analizowano kosztów uzyskania dodatkowego efektu rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg, w porównaniu do leczenia mniej skutecznego, ani nie przeprowadzono minimalizacji kosztów rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg w porównaniu do innego komparatora, dającego porównywalny efekt kliniczny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), zgodnie z którą wprowadzenie produktu leczniczego Zahron do wykazu leków refundowanych, wydawanych z odpłatnością 30% limitu, będzie związane z oszczędnościami rzędu od █████ (w pierwszym roku refundacji), do █████ zł (w 3 roku refundacji); prognozuje się również oszczędności po stronie pacjentów. W cytowanej analizie nie wzięto pod uwagę możliwości jednoczesnego objęcia refundacją

innych preparatów rozuwastatyny – rozpatrzono jedynie scenariusz, w którym refundacją zostaje objęty produkt Zahron, jako jedyna rozuwastatyna.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W rekomendacjach praktyki klinicznej rozuwastatyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczniczych w hipercholesterolemii, razem z pozostałymi statynami. We wspólnych wytycznych *European Society of Cardiology* i *European Atherosclerosis Society* (2011) wskazano rozuwastatynę i atorwastatynę jako zalecane do stosowania u chorych z rozpoznaniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, ze szczególnie wysokim poziomem LDL-C. Z kolei w opinii *Prescrire* (2004) rozuwastatyna nie wnosi nowych korzyści do terapii, a w przeciwieństwie do znanych wcześniej statyn (simwastatyna, prawastatyna i atorwastatyna) nie ma udowodnionej skuteczności dla twardych punktów końcowych; podkreślono również ryzyko wystąpienia rabdomiolizy. W celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z hipercholesterolemią *Prescrire* zaleca stosowanie statyn o lepiej udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie.

Odnalezione przez Agencję zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, są w większości pozytywne wobec finansowania dla pacjentów z hipercholesterolemią (Francja – HAS 2009; Australia – PBAC 2006; Holandia – CVZ 2003; Szkocja – SMC 2003). Negatywną rekomendację wydała jedna z instytucji brytyjskich (Anglia - *East Lancashire Medicines Management Board*, 2010), w odniesieniu do stosowania rozuwastatyny w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, powołując się na brak przewagi klinicznej nad dotychczas stosowaną atorwastatyną, ograniczenia związane ze stosowaniem rozuwastatyny w dawce 40 mg (konieczny nadzór specjalisty) oraz wysokie koszty leczenia, w związku z patentem (ostatni z przytoczonych argumentów nie odnosi się do obecnej sytuacji na Polskim rynku, na którym dostępne są generyczne preparaty rozuwastatyny). Agencja szwedzka (TLV 2011) wydała rekomendację pozytywną wobec dawek 10 mg i 20-40 mg, z dodatkowymi ograniczeniami (finansowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg zalecono u pacjentów, u których tańsze opcje terapeutyczne nie zapewniły osiągnięcia celu terapeutycznego, a w dawce 20-40 mg – u pacjentów wymagających znacznego obniżenia poziomu LDL-C); nie rekomendowano finansowania dawki 5 mg, ze względu na brak efektywności kosztów (względem simwastatyny w dawce 40 mg, której zastosowanie pozwala na uzyskanie podobnego efektu klinicznego niższym kosztem).

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-29/2011 „Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia”, luty 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.

w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leku
Valdoxan® (agomelatinum) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów
depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego

Rada nie rekomenduje umieszczenia w wykazie leków refundowanych produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w oddzielnej grupie limitowej z odpłatnością 50%.

Rada rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w obwieszczeniu MZ, jako drugi lub dalszy rzut leczenia po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, po włączeniu do grupy limitowej dla leków przeciwdepresyjnych innych, w której znajduje się wenlafaksyna (187).

Uzasadnienie

Nie udowodniono wyższej skuteczności klinicznej produktu leczniczego Valdoxan nad innymi produktami stosowanymi w leczeniu depresji obecnie finansowanymi ze środków publicznych. Jednakże, ze względu na unikalny mechanizm działania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa może on stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu dużych epizodów depresji przebiegających z zaburzeniami snu bez zwiększenia obciążenia dla płatnika publicznego.

Przedmiot zlecenia

Wniosek dotyczy umieszczenia produktu leczniczego Valdoxan® (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) na wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte przy kategorii odpłatności w wysokości 50%. Agomelatylna nie stanowiła dotąd przedmiotu oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Objawy „depresji dużej” (w systemie DSM-IV) przejawiają się jako: depresyjny nastrój, wyraźne zmniejszenie zainteresowań lub satysfakcji z wykonywanych czynności, wyraźna zmiana masy ciała, bezsenność lub zahamowanie ruchowe, zmęczenie, poczucie małej wartości, zaburzenia koncentracji, trudności z podejmowaniem decyzji, nawracające myśli o śmierci, samobójstwie. Do zdiagnozowania depresji dużej konieczne jest współwystępowanie w tym samym czasie co najmniej pięciu spośród wymienionych powyżej objawów przez niemal całą dzień, przez okres co najmniej dwóch tygodni.

W Polsce w 2002 roku z powodu zaburzeń afektywnych w Poradniach Zdrowia Psychicznego leczonych było 230 813 chorych (603,7/100 tys. mieszkańców). Badanie przeprowadzone w 2001



roku przez 155 lekarzy rodzinnych w Polsce na 3 379 pacjentach wykazało, że niemal co piąty (20,5%) pacjent POZ cierpi na jeden z rodzajów depresji (epizod depresyjny (F32), nawracające zaburzenia depresyjne (F33) lub dystymię (F34)). 63,5% spośród tych pacjentów wymagało podania leków przeciwdepresyjnych, a 48,1% leczenia u lekarza psychiatry. Według szacunków WHO rozpowszechnienie depresji wśród pacjentów podstawowej opieki medycznej wynosi około 12,5%. Eksperci szacują rozpowszechnienie depresji okresowo nawracającej w Polsce na ok. [REDAKTOWANO] osób, a zachorowalność na ok. [REDAKTOWANO]. Na zaburzenia afektywne może cierpieć [REDAKTOWANO] osób, na zaburzenia lękowe [REDAKTOWANO] osób, a na organiczne zaburzenia nastroju [REDAKTOWANO] osób

Opis ocenianego świadczenia

Agomelatyna (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne; kod ATC: N06AX22) jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT2C. Agomelatyna oprócz działania przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego, agomelatyna uważana jest za lek regulujący rytm dobowy. Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem. Aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni przez wystarczający okres przynajmniej 6 miesięcy.

Agomelatynę dopuszczono do obrotu 19.02.2009 r. W Polsce nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Należy zauważyć, że wnioskodawca we wniosku wystąpił o poziom odpłatności 50% dla agomelatyny. Jednak Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ściśle określa kategorie odpłatności, w zależności od czasu stosowania produktu leczniczego oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy, zatem obecny poziom odpłatności pacjenta może wynosić 30%. Wskazania do stosowania agomelatyny obejmują: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Wskazanie wnioskowane jest zatem szersze niż zarejestrowane, gdyż nie zawęża populacji wyłącznie do dorosłych.

Alternatywne świadczenia

Leczenie dużych epizodów depresyjnych jest dostępne w Polsce przy pomocy leków z grupy: trój- i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków z grupy SSRI i SNRI, selektywnych i odwracalnych inhibitorów MAO, elektrowstrząsów, psychoterapii. Obecnie w Polsce finansowanych jest 10 substancji czynnych stosowanych jako leki przeciwdepresyjne: Amitriptylinum, Clomipraminum (grupa limitowa: 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe; wydawane bezpłatnie lub przy odpłatności 30% w zależności od wskazania); Fluoxetinum, Paroxetinum, Sertralinum (grupa limitowa: 184.0, Leki przeciwdepresyjne – SSR; kategoria odpłatności 30%); Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum (grupa limitowa: 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne; kategoria odpłatności 30%); Mianserinum (grupa limitowa: 225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna; kategoria odpłatności 30%); Moclobemidum (grupa limitowa: 227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO – moklobemid; kategoria odpłatności 30%).

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w porównaniu z placebo oraz innymi lekami antydepresyjnymi stosowanymi w tym wskazaniu [REDAKTOWANO]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę bezpieczeństwa opartą na [REDACTED]. Uzyskano następujące istotne statystycznie wyniki:

[REDACTED]

[REDACTED]

Producent leku został zobowiązany przez EMA do informowania lekarzy o potencjalnym ryzyku dotyczącym zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz interakcjach z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksaminą, cyprofloksacyną).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego do często występujących działań niepożądanych agomalatyny ($\geq 1\%$ i $< 10\%$) zaliczono: lęk, bóle głowy, zawroty głowy, senność, bezsenność, migreny, nudności, biegunkę, zaparcie, bóle brzucha, wzmożone pocenie się, ból pleców, zmęczenie i zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę ekonomiczną, której celem była [REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczyła analizę, której celem była [REDACTED]

[REDACTED]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono 4 rekomendacje odnoszące się do stosowania agomelatyny. W polskich standardach leczenia farmakologicznego chorób afektywnych agomelatyna wymieniana jest jako lek pierwszego rzutu w depresji z bezsennością. Ponadto wytyczne kanadyjskie rekomendują agomelatynę jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dużych epizodów depresyjnych, podkreślają także odmienny mechanizm działania leku. Pozostałe wytyczne zwracają uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa leku.

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych, w tym 5 negatywnych. Główną przyczyną negatywnej rekomendacji był brak wystarczających dowodów naukowych nt. skuteczności leku.

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

.....
[Redacted signature]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-22/2011 „*Valdoxan (agomelatinum). Leczenie dużych epizodów depresyjnych*”. Warszawa, luty 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.**

**w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku Xarelto®
(rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl.
i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu:
„leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka
nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u
dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada uważa za niezasadne zakwalifikowania leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

1. lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach,
2. jest mało przebadany,
3. jest bardzo drogi.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy wniosku o refundację produktu leczniczego: Xarelto® (rywaroksaban) 15 mg (w opakowaniach po 14 tabl. i 42 tabl.) oraz 20 mg (w opakowaniach po 14 tabl. i 98 tabl.) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych.

Rywaroksaban w dawce 10 mg był przedmiotem Stanowiska Rady Konsultacyjnej dnia 19.20.2009 r. RK rekomendowała wówczas finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto®) w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach WLR. W uzasadnieniu Rada powoływała się na wyższą skuteczność leku od enoksaparyny, zadowalający profil bezpieczeństwa oraz doustne podawanie, ułatwiające jego stosowanie w praktyce klinicznej.

Problem zdrowotny

Ocenia się, że rocznie w Polsce zapada na ZŻG około 57 tys. osób, a zatory płucne ok. 36 tys.

Opis ocenianego świadczenia

Rywaroksaban (Xarelto15 i 25) jest podawany doustnie i nie stwarza konieczności powtarzanych badań układu krzepnięcia (INR).

Alternatywne świadczenia



Heparyna drobnocząsteczkowa i w leczeniu przewlekłym warfaryna i acenokumarol – wtedy niezbędne jest okresowe badanie układu krzepnięcia (INR).

Skuteczność kliniczna

Na podstawie dostępnych danych (porównanie bezpośrednio RVX vs HDCz (VKA)/VKA) w badaniu EINSTEIN-DVT) nie wykazano przewagi rywaroksabanu nad zalecanym i aktualnie stosowanym leczeniem zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna i VKA stosowanymi w leczeniu fazy ostrej ZZG oraz VKA w profilaktyce wtórnej).

Bezpieczeństwo stosowania

Powikłania krwotoczne ze zbliżoną częstością jak w alternatywnych sposobach leczenia. Zwraca uwagę ryzyko krwawienia podczas nagłych operacji w toku leczenia Xarelto.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę ekonomiczną, której celem była ocena kosztów stosowania rywaroksabanu w porównaniu ze schematami:

- Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) i antagoniści witaminy K (VKA) w fazie ostrej, następnie VKA w profilaktyce wtórnej – schemat oznaczany dalej jako HDCz (VKA)/VKA;
- HDCz w fazie ostrej i w profilaktyce wtórnej – schemat oznaczany dalej jako HDCz;
- Fondaparynuks i antagoniści witaminy K (VKA) w fazie ostrej, następnie VKA w profilaktyce wtórnej – schemat oznaczany dalej jako FN(X)VKA/VKA.

Należy podkreślić, że w analizie ceny refundowanych leków przeciwzakrzepowych określono na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. a nie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena obciążeń budżetowych NFZ (i pacjentów) związanych z finansowaniem ze środków publicznych rywaroksabanu w perspektywie 3 kolejnych lat dla dorosłych pacjentów z ostrą, objawową ZZG niepowikłaną ZP. Analizowano scenariusz aktualny, w którym finansowane są produkty lecznicze zawierające HDCz, HNF (heparynę niefrakcjonowaną), VKA i in. oraz nowy, który zakłada także finansowanie rywaroksabanu od 1 lipca 2012 r., z odpłatnością ryczałtową. Nie analizowano sytuacji, w której rywaroksabanu mógłby zostać włączony do grupy limitowej: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych lub ew. do grupy limitowej: 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (pod warunkiem zmiany nazwy grupy). Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione dla dwóch wariantów, zakładających trwanie terapii ZZG 3 miesiące albo 6 miesięcy.

Finansowanie rywaroksabanu oznaczałoby dla scenariusza z 3-miesięczną terapią [redacted] dla NFZ (w nawisie w perspektywie wspólnej płatnika i pacjenta) o [redacted] zł ([redacted] zł) w 2012 r., [redacted] zł ([redacted] zł) w 2013 r. i [redacted] zł ([redacted] zł) w 2014 r. Z kolei dla scenariusza z 6-miesięczną terapią finansowanie rywaroksabanu oznaczałoby [redacted] dla NFZ (w nawisie w perspektywie wspólnej płatnika i pacjenta) o [redacted] zł ([redacted] zł) w 2012 r., [redacted] zł ([redacted] zł) w 2013 r. i [redacted] zł ([redacted] zł) w 2014 r. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki inkrementalne mają parametry związane z rozkładem zastępowania leków przeciwzakrzepowych przez rywaroksabanu oraz wydłużeniem czasu trwania terapii ZZG do 12 miesięcy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia i profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej: polskie wytyczne (2009 r.), polskie wytyczne opisane w Konsensusie Polskim (2011 r.), wytyczne szkockie (SIGN, 2010 r.), a także dwie rekomendacje amerykańskie (ACCP, 2008 r.; ACP&AFP, 2007 r.). W wymienionych wytycznych nie odniesiono się do kwestii stosowania rywaroksabanu w dawkach 15 i 20 mg w leczeniu fazy ostrej i profilaktyce wtórnej ZZG, ponieważ w wymienionych dawkach i wskazaniu preparat Xarelto® został zarejestrowany w grudniu 2011 r. W odnalezionych wytycznych, u chorych z potwierdzoną ZZG kończyn dolnych lub ZP zaleca się niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji: heparyna drobnocząsteczkowa, heparyna

niefrakcjonowana lub fondaparynuks do uzyskania INR $\geq 2,0$ utrzymującego się przez dwa kolejne dni. Dodatkowo, należy zastosować leczenie antagonistą witaminy K (acenokumarol, warfaryna). Zarówno w polskich, jak i w zagranicznych wytycznych zaznaczono, że podanie leków przeciwzakrzepowych powinno być kontynuowane co najmniej przez okres 3 lub 6 miesięcy.

Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe (PBAC, 2012 r.; SMC, 2012 r.). W rekomendacji szkockiej podkreślono, że doświadczenie z rywaroksabanem w analizowanym wskazaniu w okresie dłuższym niż 12 miesięcy jest ograniczone, dlatego też opłacalność terapii nie została określona. PBAC rekomenduje finansowanie Xarelto 15 mg w leczeniu fazy ostrej potwierdzonej, objawowej ZŻG bez objawowej ZP oraz Xarelto® 20 mg ramach kontynuacji leczenia fazy ostrej potwierdzonej objawowej ZŻG bez objawowej ZP i w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żyłnej o odpowiednim czasie terapii (do dwóch lat), w zależności od ryzyka nawrotu ŻChZZ.

Według opinii eksperta, korzyści kliniczne leczenia ostrej zakrzepicy żył głębokich i zapobieganie jej nawrotom nie są wystarczająco udokumentowane. Zdaniem eksperta finansowanie ze środków publicznych nie jest jeszcze zasadne.

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

.....
[Redacted signature block]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-30/2011 „Xarelto® (rywaroksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”. Warszawa, luty 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012
w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy
wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”

Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”

- Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”:

- Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.
- Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.
- Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.

Uwaga

Rada nie procedowała nad oceną Mabthera we wskazaniu: leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej, gdyż obecny Terapeutyczny Program Zdrowotny nie obejmuje tego wskazania.

Uzasadnienie

Lek nie ma udowodnionej skuteczności we wskazaniu: monoterapia u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Lek jest skuteczny i kosztowo-efektywny w pozostałych z wyżej wymienionych wskazaniach.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)” – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Doprecyzowanie zlecenia zgodnie z dalszą korespondencją z MZ: „Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na

nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią”; „Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe; „Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii”; „Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP”.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NonHodgkin's Lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Stanowią one ok. 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce, ale rzeczywista zapadalność w Polsce jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie, zaś w Polsce o ok.9% i jest to jeden z największych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Klasyfikacja WHO z 2008 r. ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarnicznych:

- I. Nowotwory z komórek B
 - a. nowotwór komórki prekursorowej linii B
 - b. nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym **chłoniak grudkowy** (C82, FL) i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B (C83, DLBCL)
- II. Nowotwory z komórek linii T i NK

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarnicznych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VII dekadzie życia (mediana 59-60 lat). Wyjątkiem są chłoniaki limfoblastyczne, które są najczęstszym typem u dzieci i młodych dorosłych. Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82, przy liczbie zgonów średnio 150 rocznie. Z kolei według tych samych danych w roku 2009 w Polsce rejestrowano średnio ok. 1432 przypadki zachorowań na chłoniaka rozlanego zgodnie z kodem C83.

Opis ocenianego świadczenia

- Produkt leczniczy **MabThera (rytuksymab)**, kod ATC:L01X C02, to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.
- Produkt leczniczy **MabThera** po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu w dniu 2 czerwca 1998 r. Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakiem grudkowym lub u chorych na

chłoniak grudkowy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała (p.c. przeciętnie to 1,81 m²) na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

- Rytuksymab (**MabThera**) w leczeniu pacjentów chorych na FL i DLBCL stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia MZ z dnia 31 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. z 2009 r. nr 140, poz. 1148 z późn. zm.) (w załączniku w części I "Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji"). Warunki realizacji świadczenia określa zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - "Leczenie chłoniaków złośliwych".
- W ramach tego programu mogą być leczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem złośliwym typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii - pacjenci, u których wystąpiła oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii oraz pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka.
- Według danych DGL NFZ z 2011 r., rocznie w ramach TPZ "Leczenie chłoniaków złośliwych" leczonych jest ok. 1800 pacjentów, a wartości wykonanych świadczeń wynoszą ok. 55 mln. zł.

Alternatywne świadczenia

Produkty chemioterapeutyczne (leki) w zestawie leczniczym takie jak cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (**CHOP**) oraz cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (**CVP**), które służyły jako komparatory dla MabThera.

Jest także możliwość zastosowania innych zestawów leczniczych leków przeciwnowotworowych w tym: **CHVP-IFN α** (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon + interferon α), **MCP** (mitoksantron, chlorambucyl, prednizon), **CHOP-Bleo** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna), **CHOP-Bleo-IFN α** : (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna + interferon α), **CNOP** (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), **FCM** (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), **FND** (fludarabina, mitoksantron, deksametazon), **COP** (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), **FC** (fludarabina, cyklofosfamid), monoterapia (fludarabina, chlorambucyl, cyklofosfamid, kładrybina).

Skuteczność kliniczna

Lek jest skuteczny co wykazano w wielu badaniach klinicznych (w tym 4 randomizowane wśród 14): przedłużał przeżycie miedialne (w niektórych podgrupach nawet dwukrotnie) jak również statystycznie istotnie zwiększał liczbę pacjentów, u których nastąpiło całkowite cofnięcie się choroby (CR). Przy monoterapii lek wydaje się wykazywać taką samą skuteczność w długim okresie stosowania u pacjentów, u których zazwyczaj brak jest reakcji na konwencjonalną chemioterapię. Nie jest jednak bardziej skuteczny u pacjentów z dużymi guzami > 5cm i 7 cm.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze objawy niepożądane to: mielosupresja, neutropenia (11%), oraz różnorodnego charakteru infekcje: w tym infekcje dróg oddechowych; gorączka, dreszcze, zmęczenie, bóle pleców jak również zaburzenia żołądkowo-jelitowe,

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Na podstawie analiza krzywej akceptacji opłacalności terapii dla oceny obu schematów leczenia wynika, że przy obecnym progu opłacalności, wynoszącym około ██████████ zł za dodatkową jednostkę efektu, jest prawdopodobne, że schematy z zastosowaniem rytuksymabu (R-CVP i R-CHOP) są opłacalną opcją w stosunku do chemioterapii CVP i CHOP :

1. W leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.
2. W leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej.
3. W leczeniu podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.
4. W monoterapii (tylko Rytuksymab) u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.
5. W leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.

Lek jest drogi ale efektywny kosztowo w porównaniu do komparatorów. Przy założonym horyzoncie czasowym 10 lat ICUR do wartości [REDACTED] zł/QALY (w przypadku porównania R-CHOP vs. CHOP) oraz do [REDACTED] zł/QALY (R-CVP vs. CVP).

Uwzględniając aktualną wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt./mg.): dla porównania R-CVP vs. CVP różnica kosztów całkowitych wynosi [REDACTED] zł, ICER = [REDACTED] zł/LYG, ICUR = [REDACTED] zł/QALY; dla porównania R-CHOP vs. CHOP różnica kosztów całkowitych wynosi 43 tys. zł, ICER = [REDACTED] zł/LYG, ICUR = [REDACTED] zł/QALY.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Koncentrat do sporz. roztw. do infuzji i.v. 10 mg/ml (100 mg/10 ml) 2 fiol. 10 ml kosztuje [REDACTED] zł zaś koncentrat do sporz. roztw. do infuzji i.v. 10 mg/ml (500 mg/50 ml) 1 fiol. 50 ml kosztuje [REDACTED] zł.

Przy rozszerzeniu wskazań do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 (zgodnie z obecną wiedzą medyczną) całkowite koszty wzrosną do [REDACTED] złotych w I roku, [REDACTED] w II roku i [REDACTED] w III roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Produkt MabThera we wskazaniu: leczenie chłoniaków grudkowych, w tym: leczenie chorych uprzednio nieleczonych, Leczenie podtrzymujące po I linii, leczenie chorych z nawrotem choroby i chorych, u których wystąpiła oporność na leczenie, leczenie podtrzymującego co najmniej II linii terapii indukcyjnej oraz leczenie chłoniaków rozlanych, jest refundowany w następujących krajach: Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy.

Siedmiu ekspertów klinicznych uważa że lek powinien być finansowany w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia, jak również powinna istnieć możliwość stosowania go w skojarzeniu z innymi protokołami chemioterapii niż CHOP, a zwłaszcza w skojarzeniu z protokołem DHAP i pochodnymi. Inni również uważają, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych.

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

.....
[REDACTED]
[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportów ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-0291; AOTM-OT-0447; AOTM-OT-0448; AOTM-OT-0449 „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”: „Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią”; „Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe; „Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii”; „Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP, styczeń 2012.

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

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 7/2012 z dnia 27 lutego 2012
w sprawie zakwalifikowania terapii protonowej nowotworów oka
jako świadczenia gwarantowanego

Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego w kształcie zaproponowanym w zleceniu. Jednocześnie Rada rekomenduje finansowanie terapii protonowej w czerniaku błony naczyniowej oka.

Uzasadnienie

Wśród nowotworów oka jedynie w czerniaku błony naczyniowej oka korzystne wyniki terapii protonowej są udokumentowane.

Przedmiot opinii

Terapia hadronowa jest to metoda leczenia nowotworów, która w wielu przypadkach pozwala na całkowite wyleczenie przy minimalnym uszkodzeniu tkanek zdrowych. Wykorzystuje ona hadrony, czyli cząsteczki złożone z kwarków. Obecnie w terapii hadronowej wykorzystuje się protony oraz jony węgla C12, które charakteryzują się bardzo dobrym rozkładem w tkankach ludzkiego ciała. Terapia hadronowa nie obejmuje wykorzystania neutronów, ponieważ nie posiadają one ładunku elektrycznego. W tej terapii wykorzystuje się ciężkie cząsteczki o energii nawet kilkuset MeV, o których można powiedzieć, że ich strata energii na jednostkę odległości rośnie wraz ze spadkiem energii cząsteczek padających.

Oznacza to, że największa ilość energii deponowana jest na końcu drogi cząsteczki w tzw. piku Bragga. Jest to główna cecha radioterapii, która w porównaniu z promieniowaniem X pozwala na dostarczenie znacznie większej ilości energii do guza nowotworowego oszczędzając tym samym tkanki zdrowe.¹⁰

Wskazaniem do stosowania terapii wiązką protonów jest występowanie nowotworów o niskiej promienioczułości, których leczenie wymaga zastosowania wysokiej dawki promieniowania, zlokalizowanych w bliskim sąsiedztwie lub połączonych ze szczególnie wrażliwymi narządami krytycznymi. Są to między innymi struniaki, chrząstniakomięsaki podstawy czaszki i kanału kręgowego, nowotwory oka oraz nowotwory wieku dziecięcego.

Powszechnie uznane wskazania

Nowotwory oka

Większość wszystkich chorych (ponad 10 000 na świecie), u których stosuje się leczenie wiązką protonów to chorzy na czerniaka naczyniówki. U około 2/3 chorych czerniak zlokalizowany jest w tylnej części gałki ocznej, w pobliżu struktur krytycznych (plamki żółtej oraz skrzyżowania nerwów wzrokowych), które warunkują widzenie. U pacjentów z czerniakiem zlokalizowanym w przedniej części gałki ocznej alternatywą jest leczenie chirurgiczne (enukleacja) oraz brachyterapia rutenem – 106 lub jodem – 125, jeśli guz zlokalizowany jest w tylnej części gałki ocznej alternatywą dla terapii protonowej jest



wyłącznie enukleacja. Podstawowym celem radioterapii protonowej jest zachowanie gałki ocznej oraz możliwości widzenia. Stosowana jest również w innych rzadkich nowotworach oka: czerniaka tęczówki, czerniaka spojówki, siatkówczaka.

Problem zdrowotny

Nowotwory oka (ICD-10: C69) wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Mogą występować zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Najczęściej występującym nowotworem wewnątrzgałkowym u dzieci jest siatkówczak (95-125 przypadków na 100 tys. urodzeń). U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe (7,3% do 21% pacjentów z rozsiewem choroby nowotworowej) oraz czerniak błony naczyniowej (260-300/rok – nowe przypadki w Polsce). Rozpoznawane są także nowotwory łagodne (m.in. naczyniaki siatkówki oraz naczyńki, gruczolaki, gwiaździki oraz kostniaki), które nie dają odległych przerzutów, ale ich rozrost może prowadzić do ślepoty. W leczeniu nowotworów oka można wyróżnić cztery główne metody leczenia: zabiegi operacyjne, radioterapię, terapię laserową, chemioterapię.

Alternatywne świadczenia

W chwili obecnej terapia protonowa nowotworów oka finansowana jest ze środków publicznych w ramach zgód indywidualnych NFZ na leczenie za granicą. W 2011 r. wspomniane zgody zostały wydane na leczenie 26 pacjentów, a łączna wartość świadczeń wyniosła 1 857 514 PLN. Kraje do których kierowano w 2010 r. wspomnianych pacjentów to przede wszystkim Niemcy, Francja i Szwajcaria. Finansowane w chwili obecnej interwencje stosowane w praktyce klinicznej w Polsce w ocenianym wskazaniu, z którym można porównać oceniane świadczenie to przede wszystkim radioterapia, w tym brachyterapia z zastosowaniem ¹²⁵I oraz ¹⁰⁶Ru, leczenie chirurgiczne (wycięcie guza) oraz terapia przy użyciu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (przede wszystkim carboplatinum, vincristinum, etoposidum, dacarbazinum, doxorubicinum, cisplatinum, cyclophosphamidum i inne), stanowiąca leczenie uzupełniające.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję Bezpieczeństwa stosowania

Na podstawie australijskiego raportu : ANZHSN/ ASERNIP-S, Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma. Horizon Scanning Report 2007 można stwierdzić, iż powikłania po radioterapii protonowej mogą obejmować: jaskrę, zaćmę, rozplenie się naczyń włosowatych w tęczówce (rubeoza), wewnątrzgałkowe zapalenia (zapalenia błony naczyniowej oka), neuropatię twarzową, utratę ostrości widzenia, keratopatię oraz utratę rzęs.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Na podstawie przeglądu systematycznego, przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu skróconego, nie odnaleziono doniesień naukowych stanowiących analizy ekonomiczne (analizy kosztowefektywności, analizy kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji czy kosztów-korzyści) oceniające zastosowanie terapii protonowej nowotworów oka.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na potrzeby niniejszego raportu skróconego przeprowadzono oszacowania wielkości dodatkowych wydatków na świadczenia opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych NFZ, związanych z kwalifikacją do finansowania NFZ terapii protonowej

nowotworów oka realizowanej w SU-IFJ w Krakowie, w **horyzoncie 5 lat**, w porównaniu do zidentyfikowanych, finansowanych obecnie interwencji, stosowanych nowotworach oka tj. BTH 125I, BTH 106Ru oraz PBRT finansowana poza granicami kraju.

Na podstawie zebranych informacji populacja docelowa, kwalifikująca się do leczenia w ramach ocenianego świadczenia może wynieść od **80 do 260 pacjentów rocznie**. W wyniku przeprowadzonych oszacowań wykazano, że wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu protonoterapii nowotworów oka na terenie kraju (scenariusz nowy vs. Scenariusz istniejący) w I i II roku analizy w wariacie podstawowym, prawdopodobnie będą się wiązały z oszczędnościami NFZ w wysokości 1,24 mln PLN oraz 0,62 mln PLN. Natomiast w III, IV i V roku analizy mogą stanowić dodatkowy koszt NFZ rzędu kolejno: 0,48 mln PLN, 2,71 mln PLN oraz 4,92 mln PLN.

Wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu protonoterapii nowotworów oka na terenie kraju (scenariusz nowy vs. scenariusz istniejący) w I i II roku analizy w przypadku wariantu minimalnego mogą wiązać się z oszczędnościami NFZ w wysokości 1,27 mln PLN oraz 0,69 mln PLN.

Natomiast w III, IV i V roku analizy mogą wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ rzędu kolejno: 3,44 mln PLN, 2,42 mln PLN oraz 3,25 mln PLN.

Wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu protonoterapii nowotworów oka na terenie kraju (scenariusz nowy vs. scenariusz istniejący) w I roku analizy w przypadku wariantu maksymalnego mogą wiązać się z oszczędnościami NFZ w wysokości 0,96 mln PLN. Natomiast w II, III, IV i V roku analizy mogą wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ rzędu kolejno: 4,85 mln PLN, 1,74 mln PLN, 5,22 mln PLN oraz 16,33 mln PLN.

Oszczędności w początkowych latach analizy wiążą się z zaprzestaniem realizacji zgód NFZ na finansowanie PBRT poza granicami kraju i kwalifikacją wspomnianej populacji chorych do leczenia z zastosowaniem PBRT na terenie Polski.

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oszacowań wpływu kwalifikacji do finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii z perspektywy pacjenta. Należy jednak, podkreślić, iż NIZ. przypadku zgód NFZ na finansowanie PBRT poza granicami kraju, pacjenci sami ponoszą koszty związane z transportem, wyżywieniem czy zakwaterowaniem opiekunów. Wobec powyższego należy przypuszczać, iż pozytywna decyzja dotycząca kwalifikacji do finansowania przedmiotowego świadczenia będzie się wiązała z oszczędnościami dla pacjenta, związanymi z obniżeniem ww. ponoszonych wydatków.

Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

W rekomendacjach klinicznych dotyczących czerniaka oka protonoterapia jest rekomendowana jako alternatywa dla brachyterapii i radioterapii fotonami, jako terapia o podobnej skuteczności. Wybór leczenia zależy od lokalizacji i wielkości guza, stopnia zachowania widzenia, ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmian w siatkówce, wieku pacjenta, ogólnego stanu zdrowia, stanu drugiego oka, woli pacjenta i jego nastawienia. W siatkówczaku, leczeniem z wyboru jest schemat: chemioterapia +terapia miejscowa (TTT, krioterapia). Radioterapię, ze względu na wysokie ryzyko indukcji wtórnych nowotworów, deformacje twarzy, zaćmę, suchość oczu, powikłania w systemie neuroendokrynnym, rekomenduje się, gdy zawodzi I linia leczenia.

W rekomendacjach finansowych uznaje się czerniaka błony naczyniowej (tęczówki, ciała rzęskowego i naczyniówki) za ugruntowane wskazanie do protonoterapii, jednak terapia wiązką protonów uznawana

jest za porównywalną, ale nie lepszą od innych form radioterapii. Stosowanie terapii tymi cząsteczkami nie wykazuje większego ryzyka niż w przypadku innych radioterapii (jednak większość badań w tej kwestii oparta jest na małej liczbiej populacji).

W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa odnaleziono 5 badań pierwotnych porównujących skuteczność protonoterapii z brachyterapią i enukleacją we wskazaniu czerniak błony naczyniowej. Nie odnaleziono badań dotyczących pozostałych subpopulacji kwalifikujących się, zgodnie ze zleceniem, do leczenia protonoterapią: siatkówczaka, guzów przerzutowych, nowotworów łagodnych.

Odnalezione badania stanowią dowody o niskiej wiarygodności – retrospektywne badania porównawcze. Obejmują niejednorodne grupy pacjentów, a czas obserwacji był zbyt krótki, by ocenić długotrwałe wyniki, zwłaszcza dotyczące bezpieczeństwa terapii. W porównaniu z brachyterapią 125I, protonoterapia istotnie statystycznie skracała przeżycie ogółem w badaniu *Desjardins 2003* (RR=0,96; (95% CI: 0,90; 1,02); p=0,2); w badaniu *Wilson 1999* różnice były nieistotne statystycznie. Protonoterapia zwiększała także ryzyko przerzutów (1,48; (95%CI: 1,10; 1,98); p=0,009), a czas do miejscowej wznowy po protonoterapii był krótszy. Jednocześnie jednak ryzyko wznowy miejscowej, zarówno wczesnej (<5 lat), jak i późnej (>5 lat) było niższe niż w przypadku brachyterapii (RR=0,34; (95%CI: 0,15; 0,73) p = 0,006 oraz RR=0,23; (95%CI: 0,06; 0,84); p = 0,03. W kontekście bezpieczeństwa, protonoterapia, w porównaniu z brachyterapią 125I, istotnie częściej pozwalała zachować funkcję widzenia w leczonym oku (RR=1,04; (95% CI: 1,01; 1,07), p=0,009).

Jednocześnie protonoterapia wiązała się z częstszym występowaniem jaskry neowaskularnej prowadzących perforacji rogówki prowadzących do enukleacji, a także częstszą koniecznością enukleacji, ale różnice nie są istotne statystycznie.

W porównaniu z brachyterapią 106Ru, protonoterapia wydłużała przeżycie ogółem, ale różnica nie była istotna statystycznie. Protonoterapia wiązała się także ze zmniejszoną częstością miejscowej wznowy (RR=0,49; (95% CI: 0,24; 0,98); p=0,05), ale czas do niej był krótszy niż w przypadku brachyterapii 106Ru.

Po protonoterapii częściej konieczna była enukleacja gałki ocznej (różnica nieistotna statystycznie).

W porównaniu z enukleacją, protonoterapia wydłużała przeżycie ogółem (RR=1,21, (95% CI: 1,10; 1,33); p<0,0001 w *Seddon 1990* oraz RR=1,12; (95%CI: 1,04; 1,22), p=0,003 w *Seddon 1985*), istotnie statystycznie zmniejszała także ryzyko zgonu związanego z chorobą nowotworową (RR=0,67; (95% CI: 0,50; 0,89); p=0,005 w *Seddon 1990* oraz RR=0,25, (95% CI: 0,07; 0,84); p=0,03).

Na podstawie australijskiego raportu : *ANZHSN/ASERNIP-S*, można stwierdzić, iż powikłania po radioterapii protonowej obejmują: jaskrę, zaćmę, rozplenie się naczyń włosowatych w tęczówce (rubeoza), wewnątrzgałkowe zapalenia (zapalenia błony naczyniowej oka), neuropatię twarzową, utratę ostrości widzenia, keratopatię oraz utratę rzęs.

W świetle odnalezionych przeglądów systematycznych, można stwierdzić, iż protonoterapia może przynosić korzyści wybranym pacjentom z nowotworami oka, zwłaszcza tym, u których nie można zastosować klasycznej radioterapii. Należy jednak pamiętać, iż także protonoterapia niesie za sobą ryzyko działań niepożądanych. Przegląd obecnie dostępnych publikacji nie pozwala na podanie jednoznacznej odpowiedzi na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii wiązką protonów w porównaniu z innymi interwencjami; konieczne są prospektywne badania porównawcze.

W rekomendacjach klinicznych dotyczących czerniaka oka protonoterapia jest rekomendowana, jako alternatywa dla brachyterapii i radioterapii fotonami, jako terapia o podobnej skuteczności. Wybór leczenia zależy od lokalizacji i wielkości guza, stopnia zachowania widzenia, ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmian w siatkówce, wieku pacjenta, ogólnego stanu zdrowia, stanu drugiego oka, woli pacjenta i jego nastawienia. W siatkówczaku, leczeniem z wyboru jest schemat: chemioterapia +terapia miejscowa (TTT, krioterapia). Radioterapię, ze względu na wysokie ryzyko indukcji wtórnych nowotworów,

deformacje twarzy, zaćmę, suchość oczu, powikłania w systemie neuroendokrynnym, rekomenduje się, gdy zawodzi I linia leczenia.

Terapia protonowa realizowana jest w chwili obecnej w 10 ośrodkach terapii hydronowej na terenie Unii Europejskiej, w tym w Polsce w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wykazano, że terapia protonowa finansowana jest w

Wielkiej Brytanii (NICE) oraz Szkocji (SMC).

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu [numer raportu], [nazwa raportu], [miesiąc rok].

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 8/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.

w zakresie zakwalifikowania leku Pradaxa (*dabigatran etexilate*) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar; przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa; frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca \geq II kl. wg NYHA; wiek \geq 75 lat; wiek \geq 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze, jako świadczenia gwarantowanego

Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Pradaxa (dabigatran etexilate) 110 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek i Pradaxa (dabigatran etexilate) 150 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek, we wskazaniu: „Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa (ang. SEE - Systemic Embolism); frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA (New York Heart Association); wiek \geq 75 lat; wiek \geq 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Powyższa decyzja wynika z możliwych ciężkich działań niepożądanych leku. Rada wyraża zaniepokojenie informacjami o zwiększeniu liczby ciężkich krwawień i zgonów w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii w krótkim okresie po dopuszczeniu leku do obrotu w tym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosku o refundację produktów leczniczych:

- Pradaxa (*dabigatran etexilate*) 110 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek,
- Pradaxa (*dabigatran etexilate*) 150 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek.

Wniosek dotyczy refundacji we wskazaniu: „Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa



(ang. SEE - Systemic Embolism); frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA (*New York Heart Association*); wiek \geq 75 lat; wiek \geq 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.”

Poprzednie stanowisko Rady dotyczące finansowania dabigatranu (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 73/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.) dotyczyło finansowania tej substancji w innym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca, występujące u 1–2% populacji ogólnej. Niezastawkowe migotanie przedsionków odnosi się do przypadków chorych bez reumatycznej wady zastawki mitralnej, bez protezy zastawkowej oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegów naprawczych zastawki. Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym odsetkiem zgonów, udarów mózgu oraz innych incydentów zakrzepowo-zatorowych, niewydolności serca i hospitalizacji, obniżeniem jakości życia, zmniejszeniem sprawności fizycznej oraz zaburzeniami funkcji lewej komory serca. Zgony u pacjentów z migotaniem przedsionków występują 2-krotnie częściej, niezależnie od innych znanych czynników zwiększających śmiertelność. Udar mózgu związany z migotaniem przedsionków zazwyczaj ma ciężki przebieg i powoduje długotrwałą niesprawność lub zgon.

Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym jest jednym z głównych celów postępowania u chorych z rozpoznaniem migotaniem przedsionków. W tym celu stosowane są doustne antykoagulanty – preparaty acenokumerolu i warfaryny, a u osób z przeciwwskazaniami do ich stosowania, w uzasadnionych przypadkach – kwas acetylosalicylowy (jest to jednak postępowanie uważane za mniej skuteczne).

Opis ocenianego świadczenia

Wnioskowane produkty lecznicze zawierają eteksylan dabigatranu, prolek dabigatranu. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Głównym mechanizmem zapobiegania powstawaniu zakrzepu przy stosowaniu wnioskowanych produktów jest zahamowanie trombiny; dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Wnioskowane produkty lecznicze zostały dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej w 2008 r. i obecnie nie są one refundowane w Polsce. W wykazie leków refundowanych znajdują się inne produkty lecznicze Pradaxa (110 mg po 10 i 30 kaps. oraz 75 mg po 10 i 30 kaps.), we wskazaniu „Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna”, odpłatność ryczałtowa. Refundowane opakowania dabigatranu znajdują się w grupie limitowej 22.0 „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, razem z dalteparyną, enoksaparyną, nadroparyną (refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) i rywaroksabanem (refundacja w tym samym wskazaniu, co dabigatran).

Alternatywne świadczenia

Z dostępnego piśmiennictwa i opinii ekspertów klinicznych wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu wnioskowane produkty Pradaxa będą zastępować doustne antykoagulanty: warfarynę i acenokumarol. Obecnie, w rozpatrywanym wskazaniu, ze środków publicznych finansowany jest 1 preparat acenokumarolu i 2 produkty zawierające warfarynę, we wskazaniu refundacyjnym „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, poziom odpłatności: ryczałt. Produkty te tworzą wspólną grupę limitową 21.0 „Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K”.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego włączono

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną, opartą na porównaniu stosowania wnioskowanych produktów leczniczych do

[REDACTED]

W podstawowym wariantcie analizy koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, dzięki zastosowaniu produktów Pradaxa, zamiast [REDACTED], oszacowano na ok. [REDACTED] zł/QALY; zbliżoną wartość ICUR uzyskano również w wariantcie alternatywnym, przy odmiennych założeniach dotyczących [REDACTED]. Wymienione wartości ICUR nie przekraczają progu opłacalności równego trzykrotności PKB *per capita*. W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo spełnienia kryterium opłacalności przez ocenianą terapię

oszacowano na ok. [REDAKTOWANO] (przy czym w analizie wnioskodawcy przyjęto nieznacznie wyższy próg opłacalności od obowiązującego na podstawie aktualnych przepisów).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Objęcie refundacją wnioskowanych produktów Pradaxa w analizowanych wskazaniach spowoduje [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Dopłaty pacjenta do leczenia dabigatranem również będą [REDAKTOWANO].

Analizę przeprowadzono przy założeniu, że [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] (nie rozważano możliwości włączenia dabigatranu do wspólnej grupy limitowej z innymi produktami leczniczymi). Przedstawioną analizę wykonano we wrześniu 2011 r. i niektóre założenia, dotyczące preparatów obecnych w wykazach leków refundowanych, ich cen i limitów finansowania, nie są już aktualne.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W opinii *Prescrire* (2011) dabigatran stanowi alternatywę dla warfaryny u wybranych pacjentów - rezultaty dużego badania sugerują, że u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz z umiarkowanym bądź wysokim ryzykiem zakrzepicy, relacja szkód i korzyści dla dabigatranu nie jest lepsza od tego stosunku dla warfaryny w dawkach dostosowanych do uzyskania INR, podczas gdy dabigatran może być związany z małą nadwyżką zawałów mięśnia sercowego. Natomiast u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepicy, u których nie jest możliwe podtrzymanie INR w przedziale docelowym pomimo ścisłego monitorowania, dabigatran jest alternatywą dla warfaryny, pod warunkiem, że pacjent jest dokładnie monitorowany, szczególnie w odniesieniu do zmian w funkcji nerek.

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania dabigatranu u pacjentów z migotaniem przedsionków wydały szwajcarska agencja SMC (2011) i szwedzka TLV (2011) – w obu rekomendacjach stosunek kosztów stosowania do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych uznano za akceptowalny.

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

.....
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku nr AOTM-DS-433-1 „Pradaxa® (dabigatran etexilate) 110 mg i 150 mg. Prewencja udarów i zatorowości systemowej”, luty 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.
w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku Xarelto®
(rywaroksaban) we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości
obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków
niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami
ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie
tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar
niedokrwieny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwieny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego

Uzasadnienie

Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy wniosku o refundację produktu leczniczego: Xarelto® (rywaroksaban) 15 mg (w opakowaniach po 14 tabl. i 42 tabl.) oraz 20 mg (w opakowaniach po 14 tabl. i 98 tabl.) we wskazaniu: Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwieny w wywiadzie.

Rywaroksaban w dawce 10 mg był przedmiotem Stanowiska Rady Konsultacyjnej dnia 19.20.2009 r. RK rekomendowała wówczas finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto®) w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach WLR. W uzasadnieniu Rada powoływała się na wyższą skuteczność leku od enoksaparyny, zadowalający profil bezpieczeństwa oraz doustne podawanie, ułatwiające jego stosowanie w praktyce klinicznej.

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków dotyczy około 1% populacji. W zależności od obrazu (napadowe, nawrotowe, utrwalone) oraz rosnącego z wiekiem i towarzyszącymi chorobami (CHADS2). Wg szacunkowej oceny spośród 400 tys. osób dotkniętych AF, liczebność grupy spełniającej warunki, a to: CHADS = 2 i większe, jest oceniana na ok 100 tys. i może zwiększać się rocznie o ok. 10%.

Opis ocenianego świadczenia

Xarelto tab. 15 i 20mg, nie wymaga okresowych kontroli układu krzepnięcia (INR).

Alternatywne świadczenia

W leczeniu przewlekłym warfaryna i acenokumarol – wtedy niezbędne jest okresowe badanie układu krzepnięcia (INR).

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka. Do przeglądu systematycznego włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione z maskowaniem badanie kliniczne ROCKET-AF, porównujące rywaroksaban 20 mg (15 mg u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, tj. CrCl 30-49mL/min) z warfaryną (w dawce utrzymującej wskaźnik INR na poziomie 2,5). Należy podkreślić, że populacja badania ROCKET-AF cechowała się wyższym ryzykiem udaru i zatorowości obwodowej niż populacja rejestracyjna, co może spowodować, że w praktyce klinicznej różnice na korzyść rywaroksabanu mogą być mniejsze niż raportowane w badaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Powikłania krwotoczne ze zbliżoną częstością jak alternatywne sposoby leczenia. Ryzyko krwawienia podczas nagłych operacji w toku leczenia Xarelto i drobnych nawet urazów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W przypadku zastosowania rywaroksabanu zamiast warfaryny koszt uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) szacowano na ok. ██████ zł, a dodatkowego roku (LYG) na ok. ██████ zł. W przypadku zastosowania rywaroksabanu zamiast acenokumarolu dodatkowy koszt uzyskania jednego QALY oszacowano na ok. ██████ zł, a koszt dodatkowego LYG na ok. ██████ zł. W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania rywaroksabanu z warfaryną współczynnik ICER wyniósł maksymalnie ██████ zł/QALY (██████ zł/LYG), a dla porównania z acenokumarolem ██████ zł/QALY (281,1 tys. zł/LYG).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena obciążeń budżetowych NFZ (i pacjentów) związanych z finansowaniem ze środków publicznych rywaroksabanu w perspektywie 4 kolejnych lat dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF), charakteryzujących się jednocześnie wysokim ryzykiem wystąpienia udaru, zdefiniowanym jako obecność jednego poważnego czynnika ryzyka wystąpienia udaru (takiego jak wcześniejszy udar mózgu lub TIA) i co najmniej dwóch umiarkowanych czynników ryzyka wystąpienia udaru lub obecność co najmniej trzech umiarkowanych czynników ryzyka udaru. Analizowano scenariusz aktualny, w którym finansowane są produkty lecznicze zawierające warfarynę, acenokumarol i kwas acetylosalicylowy oraz nowy, który zakłada także finansowanie rywaroksabanu od 1 lipca 2012 r., z odpłatnością ryczałtową. Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej, w której podstawą limitu byłaby dawka 20 mg, nie uwzględniono tym samym, że lek mógłby zostać włączony do grupy limitowej: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych lub ew. do grupy limitowej: 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (pod warunkiem zmiany nazwy grupy).

Finansowanie rywaroksabanu oznaczałoby wzrost kosztów dla NFZ (w nawisie w perspektywie wspólnej płatnika i pacjenta) o ██████ zł (██████ zł) w 2012 r., ██████ zł (██████ zł) w 2013 r., ██████ zł (██████ zł) w 2013 r. i ██████ zł (██████ zł) w 2014 r. Dodatkowo analitycy Agencji oszacowali wyniki wpływu na budżet przy założeniu braku zawężenia populacji docelowej do subpopulacji o najwyższym ryzyku. Wówczas całkowite wydatki inkrementalne mogłyby wynosić od ██████ zł (██████ zł) w pierwszym roku do ██████ zł (██████ zł) w roku czwartym. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że wśród parametrów uwzględnionych w analizie największy wpływ na wydatki inkrementalne mają: liczebność populacji refundacyjnej (minimalna populacja), rozpowszechnienie rywaroksabanu w populacji refundacyjnej

(maksymalne rozpowszechnienie) oraz cena detaliczna rywaroksabanu (wycena na podstawie najmniejszego opakowania).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)– 2012

rekomenduje finansowanie Xarelto 15 mg i 20 mg w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, u których występuje ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej ze względu na wcześniejszy udar (niedokrwienno lub nieznanego typu), przemijający atak niedokrwienno (TIA) lub zatorowość systemowa poza OUN lub u pacjentów, u których występują dwa lub więcej spośród następujących czynników ryzyka: wiek \geq 75 lat, nadciśnienie, cukrzyca, niewydolność serca i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory \leq 35%.

Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2012

rekomenduje finansowanie Xarelto 15 mg i 20 mg w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, u których występuje jeden lub więcej czynników ryzyka, takich jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek \geq 75 lat, cukrzyca, wcześniejszy udar lub przejściowy atak niedokrwienno. SMC ogranicza stosowanie rywaroksabanu do pacjentów z nieprawidłową wartością INR, pomimo dowodów na stosowane wg zaleceń lekarza antykoagulantów będących pochodną kumaryny oraz u pacjentów z alergią lub nietolerancją na pochodne kumaryny.

We wstępnym stanowisku Appraisal Committee NICE nie rekomenduje finansowania rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-27/2011 „Xarelto® (rywaroksaban) 15 mg, 20 mg w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka”. Warszawa, luty 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.