



**Protokół nr 41/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 17 grudnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błazewicz
2. Anna Cieślik
3. Lucjusz Jakubowski
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Suwiński
6. Zbigniew Szawarski
7. Piotr Szymański
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz
9. Marek Wroński
10. Andrzej Wysocki

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 pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Fosrenol (Iantan) we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18) – w ramach programu lekowego.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: leczenie chorych z przerzutami transtuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną – w ramach programu lekowego.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50) – w ramach programu lekowego.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)” (II cz. zlecenia) jako świadczenia gwarantowanego
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „123I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego serca (123I-MIBG-SYSTadren” (II cz. zlecenia) jako świadczenia gwarantowanego



Rp

[Signature]

9. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: nowotwór złośliwy oka (C69); Nowotwór złośliwy (oko, nieokreślone (C69.9))” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: sirolimus we wskazaniu: cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: kwas foliowy we wskazaniach: u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi łuszczycą leczoną metotreksatem; łuszczycą leczoną metotreksatem.
12. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 13 stycznia 2013 r.
13. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Rafał Suwiński.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Rafała Suwińskiego.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym 7 pkt. porządku obrad.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM 4351-17/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832; Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856 w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), 5 głosów przeciw;
- 2) Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), 5 głosów przeciw.

Ad.5. i 6. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z raportów:

- 1) Nr: AOTM-OT-4351-18/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Herceptin (trastuzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka żołądka”.
- 2) Nr: AOTM-DS-4351-8/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta® (pertuzumab) we wskazaniu: zaawansowany rak piersi”.

Stanowisko stowarzyszenia pacjentów przedstawił jego przedstawiciel.

Następnie projekty stanowisk przedstawili członkowie Rady.



W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie onkologii klinicznej.

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

- 1) Herceptin (trastuzumab) – w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Perjeta® (pertuzumab) – w wyniku głosowania 8 głosów za, 2 głosy przeciw.

Ad.14. W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 13 stycznia 2014 r.

Na prośbę prowadzącego posiedzenie Rafała Suwińskiego, na czas prac Rady nad 7 punktem porządku obrad prowadzenie posiedzenia przejął Michał Myśliwiec Wiceprzewodniczący Rady.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-02-2011 cz. II „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT) cz. II (ogniska nowotworowe w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzy tkanek miękkich)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-05-2011 „Zastosowanie 123I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego serca (123I-MIBG-SYSTadren)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-18/2013 „Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-434-30/2013 „Sirolimus we wskazaniu: Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach”.

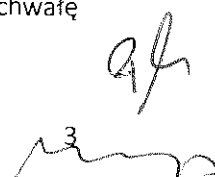
Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-41/2013 „Kwas foliowy we wskazaniach: łuszczyca leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych – zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.


W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

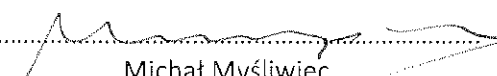


cd. Ad.7. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 7 porządku obrad, w wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.13. Prowadzący posiedzenie Rafał Suwiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:20.

Protokół zatwierdzili prowadzący posiedzenie:


.....
Rafał Suwiński
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości


.....
Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 259/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.

w sprawie oceny leku Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18), z przeciwwskazaniami lub brakiem tolerancji wapniowych wiążaczy fosforanów, w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie

Podstawowymi wiążaczami fosforanów u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek powinny być preparaty zawierające wapń. Są one skuteczne i tanie, ale przeciwwskazane, m.in. u chorych z adynamiczną chorobą kości (30-40% dializowanych). Wprawdzie nie ma perspektywnych badań, świadczących o zmniejszeniu śmiertelności przez fosrenol, ale obniżenie stężenia fosforu we krwi jest w tej kategorii chorych jedyną drogą zahamowania postępu zwapnień wewnątrznaczyniowych, które przyczyniają się do wzrostu śmiertelności sercowo-naczyniowej. Węglan lantanu skutecznie obniża stężenie fosforu we krwi i wyróżnia się na tle innych wiążaczy fosforu korzystnym dla hamowania adynamicznej choroby kości profilem biochemicznym, w postaci wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej i obniżenia stężenia wapnia we krwi.

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 oraz
- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856

w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”, zostały przekazane do AOTM dnia 26 września 2013 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych oraz projekt



uzgodnionego programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg wytycznych KDIGO 2012 to utrzymująca się >3 miesiące nieprawidłowość budowy lub czynności nerek mająca znaczenie dla zdrowia. Obecnie coraz rzadziej używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) które odnosi się do kategorii G3-G5; kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Zaburzenia gospodarki wapniowo–fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Jednym z najczęstszych zaburzeń występujących w przebiegu PChN jest hiperfosfatemia, która definiowana jest jako zwiększenie stężenia fosforanów nieorganicznych (Pi) w surowicy >1,6 mmol/l. Hiperfosfatemia jest wynikiem upośledzonego wydalania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego ich uwalniania z kości pod wpływem PTH.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fosrenol zawiera uwodniony węglan lantanu. Aktywność węglanu lantanu jako czynnika wiążącego fosforan zależy od wysokiego powinowactwa jonów lantanu, które są uwalniane z soli węglanu w kwaśnym środowisku żołądka, wiążąc fosforan z pożywienia. Powstaje nierozpuszczalny fosforan lantanu, który zmniejsza wchłanianie fosforanu z przewodu pokarmowego.

Alternatywne technologie medyczne

Najwłaściwszym komparatorem dla węglanu lantanu we wnioskowanym wskazaniu jest obecnie

[redacted]

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wyniku realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, [Redacted], w wariantcie minimalnym wydatki [Redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym powyższe wydatki [Redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania Fosrenolu (lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Negatywna jest rekomendacja kanadyjskiego CADTH 2008, która zwraca uwagę na brak wykazania poprawy jakości życia u osób stosujących lantan oraz wysoki odsetek pacjentów utraconych z badania. Negatywne są również opinie francuskiego Prescrire z 2011 i 2006 r., które wskazują wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem ocenianego leczenia.

Pozytywna rekomendacja SMC z 2012 r. odnosi się wyłącznie do Fosrenolu w postaci proszku doustnego, rekomendowanego do stosowania jako środek wiążący fosforany w drugiej linii leczenia hiperfosfatemii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jeżeli konieczne jest zastosowanie wiązacza fosforu nieopartego o wapno lub aluminium.

W sposób neutralny wypowiedziało się CSN 2009 w swoim komentarzu do rekomendacji Kidney Disease Improving Global Outcomes, która zaznaczyła, iż istnieją niewyjaśnione kwestie dotyczące skuteczności niewapniowych wiązaczy fosforu (min. sewelamer i lantan).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 4 instytucji. Pozytywna jest rekomendacja francuskiego HAS 2012 (odnosi się do lantanu jako kosztowo-efektywnej technologii). Pozytywnie z ograniczeniami wypowiedziało się również GMMMG 2011, które zaleca stosowanie lantanu po uprzedniej próbie zastosowania wapniowych wiązaczy fosforu. Pozostałe dwie rekomendacje są negatywne: kanadyjskiej CADTH 2008 oraz szkockiej SMC 2010, tym niemniej rekomendacja SMC odnosi się do stosowania Fosrenolu u pacjentów niedializowanych.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada proponuje rozważenie objęcia refundacją leku w ramach listy leków refundowanych, jako leku dostępnego w aptece na receptę.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-17/2013, Fosrenol, Hiperfosfatemia, 9 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – *Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem *Medical Business & Science* w imieniu *Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.* o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.*



Rady Przejrzystości

nr 260/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.

w sprawie oceny leku Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856 we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856 we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18), z przeciwwskazaniami lub brakiem tolerancji wapniowych wiązaczy fosforanów, w ramach zaproponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie

Podstawowymi wiązaczami fosforanów u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek powinny być preparaty zawierające wapń. Są one skuteczne i tanie, ale przeciwwskazane, m.in. u chorych z adynamiczną chorobą kości (30-40% dializowanych). Wprawdzie nie ma perspektywnych badań, świadczących o zmniejszeniu śmiertelności przez fosrenol, ale obniżenie stężenia fosforu we krwi jest w tej kategorii chorych jedyną drogą zahamowania postępu zwapnień wewnątrznaczyniowych, które przyczyniają się do wzrostu śmiertelności sercowo-naczyniowej. Węglan lantanu skutecznie obniża stężenie fosforu we krwi i wyróżnia się na tle innych wiązaczy fosforu korzystnym dla hamowania adynamicznej choroby kości profilem biochemicznym, w postaci wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej i obniżenia stężenia wapnia we krwi.

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 oraz
- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856

w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”, zostały przekazane do AOTM dnia 26 września 2013 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych oraz projekt



uzgodnionego programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 259/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 259/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 259/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 259/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 259/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 259/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 259/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 259/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 259/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 259/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 259/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 259/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-17/2013, Fosrenol, Hiperfosfatemia, 9 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Herceptin we wskazaniu leczenie
zaawansowanego raka żołądka

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Herceptin we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka żołądka w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej leczenia. Zdaniem Rady, zaproponowane przez producenta instrumenty dzielenia ryzyka są niezadowalające.

Uzasadnienie

Herceptin (trastuzumab) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje udokumentowany efekt paliatywny przejawiający się istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia chorych na raka żołądka w fazie rozsiewu, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu rozsiewu. Zysk kliniczny ze stosowania trastuzumabu jest największy u chorych z nadekspresją HER (wydłużenie mediany przeżycia w podgrupie IHC3+), co znajduje odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie, przedłożona przez producenta analiza farmakoekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, koszty stosowania tego leku w docelowej populacji znacząco przekraczają próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10 października 2013 r., znak: MZ-PLA-460-16088-78/KKU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”. Obecnie Herceptin (trastuzumab) objęty jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Natomiast we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej oceny trastuzumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in.



polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób (≤ 45 rz.) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplastji. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5909990855919

Kod ATC: L01XC03

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową.

Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny, jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach *in vitro* jak i u zwierząt.

Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). *In vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

Alternatywne technologie medyczne

Najczęściej rekomendowaną technologią w szerszej populacji, tzn. populacji pacjentów z miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rakiem żołądka (uogólniony) są:

- epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX),
- epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF),
- epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina (EOX),
- docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF).

Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, docetaksel, epirubicyna – objęte są refundacją w wysokości 100% między innymi we wskazaniu według ICD-10: C16.X (Nowotwór złośliwy żołądka). Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, docetaksel i epirubicyna są finansowane w ramach wykazu C. Leków, stosowane w ramach chemioterapii.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie RCT III fazy, przeprowadzone bez zamaskowania próby – ToGA - (publikacja *Bang 2010*), mające na celu wykazanie wyższości (ocena superiority) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną nad terapią 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. W badaniu poddano randomizacji 594 chorych (298 włączono do grupy trastuzumabu, a 296 do grupy kontrolnej). Mediana okresu obserwacji wyniosła w grupie trastuzumabu 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 mc.

Dodatkowo przedstawiono wyniki 2 badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) dotyczących efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej *Hegewisch-Becker S 2012*, badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej *Shitara 2012*).

Bang 2010

Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania ToGA.

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (13,8 mc vs 11,1 mc), czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (6,7 mc vs 5,5 mc), czasem do wystąpienia progresji choroby (7,1 mc vs 5,6 mc), czasem trwania odpowiedzi na leczenie (6,9 mc vs 4,8 mc).

- istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie (47% vs 35%), częściowej odpowiedzi na leczenie (42% vs 32%), kontroli choroby (78,9% vs 69,3%), ukończenia >6 cykli terapii (57,4% vs 11,8%);
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: progresji choroby (12% vs 18%) ukończenia <6 cykli terapii (33,2% vs 46,3%), ukończenia 6. cykli terapii (8,1% vs 39,9%);
- brakiem istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu: całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilnej choroby, zgonu ogółem, zgonu z powodu progresji choroby lub nieznanych przyczyn, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem) oraz z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej.

Subpopulacje pacjentów badania ToGA

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina [redacted] wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC3+/FISH+, IHC2+/FISH+ lub IHC3+ (analiza post-hoc) oraz nowotworem dającym przerzuty, z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w żołądku, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, otrzymujących chemioterapię zawierającą kapecytabinę, w wieku >60 lat, płci męskiej, pochodzących z Centralnej i Południowej Ameryki oraz Europy, z rakiem żołądka typu jelitowego, z przerzutami trzewiowymi (do płuc i wątroby), u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła >2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła >4;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC0/FISH+(analiza post-hoc), IHC1+/FISH+, IHC2+/FISH+, IHC3+/FISH ujemny, IHC0 lub 1+/FISH+(analiza post-hoc), z chorobą miejscowo zaawansowaną, z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w połączeniu żołądkowo-przetykowym, z chorobą niemierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 2, otrzymujących chemioterapię zawierającą 5-fluorouracyl, w wieku <60 lat, płci żeńskiej, pochodzących z Azji lub innych regionów geograficznych niż Centralna i Południowa Ameryka czy Europa, z rakiem żołądka typu rozlanego lub mieszanego, bez przerzutów trzewiowych (do płuc i wątroby), u których przeprowadzono wcześniej resekcję żołądka, u których stosowano wcześniej chemioterapię, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła 1-2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła 1-4.

Na podstawie analizy subpopulacji można zaobserwować istotną korzyść z podania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią szczególnie w subpopulacji pacjentów IHC3+/FISH+ lub IHC3+, chorych z przerzutowym stadium zaawansowania choroby, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, [redacted].

Skuteczność praktyczna

Brak danych

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs [redacted] wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, biegunki bez względu na stopień nasilenia, biegunki w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia, utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia, dysfagii bez względu na stopień nasilenia. Na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku, dla którego wyniki podano w referencji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla: dysfagii w 3. lub 4. stopniu nasilenia, gorączki bez względu na stopień nasilenia, zapalenia błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia, zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia, dreszczy bez względu na stopień nasilenia, spadku poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia, biegunki w stopniu ciężkim, dysfagii w stopniu ciężkim, zapalenia płuc w stopniu ciężkim, zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wśród najcięższych i najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Hereceptin wymieniane są: kardiotoksyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) zakażenia i zdarzenia związane z układem oddechowym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 8-letnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii transtuzumabem (Herceptin) w skojarzeniu chemioterapią (cisplatyna, 5-fluorouracyl, kapecytabina) oraz terapii wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii w leczeniu chorych z [redacted] HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej, zgodnie z założeniami zaakceptowanego przez MZ programu lekowego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin w leczeniu chorych z HER2 dodatnim [redacted] gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2016 roku.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z informacją przekazaną przez firmę Novartis lek Glivec (imatynib) stosowany we wskazanym leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego jest objęty ochroną patentową do 2021.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych (AHS 2013, PUO 2013, NCCN 2012, NCI 2012, SEOM 2012, CCO 2011, ESMO 2010) dla stosowania preparatu Herceptin (trastuzumab) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u chorych z nadekspresją HER2. Natomiast w przypadku rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pięć, trzy pozytywne (HAS 2011, NICE 2010, INAMI 2010) i dwie negatywne (PBAC 2011, SMC 2010/2011).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-18/2013, Herceptin w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, grudzień 2013r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Poland Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.
w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu
zaawansowanego raka piersi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C-50) we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych jedynie pod warunkiem uzyskania obniżenia kosztu terapii substancją czynną do progu koszt-efektywności oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Finansowanie pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka z dodatnim stanem HER2 i wcześniej nie poddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy wykazały możliwość:

- znamienego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu (mediana w grupie chorych leczonych z udziałem pertuzumabu nie została osiągnięta przy medianie w grupie kontrolnej wynoszącej 37,6 miesiąca = zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;*
- znamienego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 6 miesięcy (mediany – odpowiednio – 18,7 miesiąca i 12,4 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 31%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;*
- znamienego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 11% (wskaźniki – odpowiednio – 80,2% i 69,3%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu.*



Należy podkreślić, że wyniki analizy podgrup cytowanego badania [Swain i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013; 14: 461-471] wykazały zasadnicze różnice pod względem wartości leczenia z udziałem pertuzumabu między chorymi z i bez obecności przerzutów w narządach trzewnych. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego znamienne zmniejszenie ryzyka dotyczyło jedynie pierwszej podgrupy (tzn. chore z przerzutami w trzewnych narządach) i wynosiło – odpowiednio – 37% i 43% (w podgrupie bez przerzutów trzewnych, czyli z przerzutami ograniczonymi jedynie do tkanek miękkich i kości, różnice nie były znamienne). Przyjmując, że nawroty miejscowe są zmianami w tkankach miękkich, należy zmodyfikować wskazanie refundacyjne (wyłączyć w projekcie programu chorych z wyłącznymi nawrotami miejscowymi oraz dodać obecność przerzutów w narządach trzewnych).

Jednocześnie ze względu na bardzo wysokie koszty ocenianego produktu leczniczego oraz składowych terapii tylko znaczące obniżenie kosztów terapii poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego, osiągnięcie progu koszt - efektywności względem schematu z zastosowaniem herceptyny i docetakselu oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych warunkuje finansowanie takiej terapii ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.11.2013 r., znak MZ-PLA-460-16088-81/KKU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą program lekowego „Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi”. We wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej oceny pertuzumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według danych KRN w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany wsp. zachorowalności ok. 47/100 tys.). Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu), zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wyciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne w brodawce wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym. Zgodnie

z wytycznymi postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PUO 2011), w przypadku leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 należy w pierwszej kolejności rozważyć kojarzenie chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anty-HER2 (ale nie rekomenduje się hormonoterapii w I linii w przypadku raków niewykazującym ekspresji receptorów steroidowych).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozitolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Chociaż pertuzumab powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie go w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje kliniczne (ESMO 2012 i NCCN 2013) dotyczące stosowania pertuzumabu w I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego rak piersi HER2 (+) oraz jedną negatywną rekomendację finansową SMC z 2013 r. (z powodu wysokiego kosztu za QALY oraz niepewności w oszacowaniu całkowitych kosztów terapii).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-8/2013, Perjeta (pertuzumab) Zaawansowany rak piersi, grudzień 2013

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 263/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna
mikroradioterapia” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia: „obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia” we wskazaniach: pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w kościach długich, szkielecie kostnym klatki piersiowej i miednicy; pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w płucach; pojedyncze albo mnogie ogniska raka w wątrobie i ogniska przerzutowe; miejscowo zaawansowany rak trzustki i gruczołu krokowego. Wycena świadczenia powinna być na poziomie innych metod teleradioterapii.

Uzasadnienie

Oceniana technologia OMSCMRT (CyberKnife) jest w leczeniu ognisk nowotworowe w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzach tkanek miękkich narzędziem skutecznym, o niskim odsetku zdarzeń niepożądanych. CyberKnife nie zastępuje dotychczas stosowanych technik radioterapii, ale je wzbogaca. Brak jednak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przewagę techniki CyberKnife nad dotychczasowymi metodami leczniczymi stosowanymi w powyższych wskazaniach. Ze względu na brak dowodów na różnice skuteczności w porównaniu z alteratywnymi interwencjami, wycena świadczenia powinna być na poziomie innych technik teleradioterapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2011 r. znak: MZ-OZG-73-23901-1/JC/11 (data wpływu do AOTM 3 marca 2011 r.) dotyczy przygotowania na podstawie np. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, świadczenia: „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2011 r. kryteria kwalifikacji do OMSCMRT stanowią:

- Pierwotne złośliwe nowotwory mózgu;
- Pojedyncze albo mnogie ogniska wznovy nowotworów mózgu;
- Pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w mózgu nowotworów z różnej lokalizacji;
- Złośliwe albo łagodne guzy podstawy czaszki;
- Nowotwory rdzenia kręgowego;
- Pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w kręgosłupie i układzie kostnym (kości długie,



szkielet kostny klatki piersiowej i miednicy);

- Pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w płucach;
- Pojedyncze albo mnogie ogniska raka w wątrobie i ogniska przerzutowe;
- Miejscowo zaawansowany rak trzustki i gruczołu krokowego.

Zgodnie z treścią pisma MZ-OZG-50-31520-1/JG/13 z dn. 11.04.2013 r. kryteria kwalifikacji do świadczenia stanowiącego przedmiot rekomendacji zostały podzielone na dwie grupy:

- Grupa I – nowotwory regionu głowy i kręgosłupa;
- Grupa II – ogniska nowotworowe w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzy tkanek miękkich.

Niniejsze opracowanie obejmuje drugą część wskazań. Przygotowano raport skrócony obejmujący przegląd systematyczny badań wtórnych (opublikowanych przeglądów systematycznych, analiz ekonomicznych, rekomendacji klinicznych i finansowych) i pierwotnych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg AOTM. Przygotowano także uproszczoną analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Problem zdrowotny

Przerzuty nowotworów do kości

Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Przerzuty powodują osteolizę, czyli patologiczny proces niszczenia tkanki kostnej, wywołują wiele groźnych dla życia powikłań i są przyczyną trudnego do zniesienia bólu. W leczeniu systemowym wykorzystuje się metody chemioterapii i hormonoterapii. Stosuje się także leki specyficznie działające na tkankę kostną, hamujące jej niszczenie (inhibitory resorpcji kości). Leczenie miejscowe obejmuje napromienianie oraz leczenie operacyjne, a także zaopatrzenie ortopedyczne. Leczenie objawowe sprowadza się do łagodzenia bólu oraz dolegliwości związanych z hiperkalcemią.

Przerzuty nowotworowe w płucach

Płuca stanowią jedną z najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych, szczególnie takich nowotworów jak: rak jelita grubego, rak piersi, rak nerki, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich. Niewielkie przerzuty w płucach zazwyczaj nie powodują objawów. W miarę postępu choroby mogą wystąpić dolegliwości (np. ból w klatce piersiowej, duszność, krwioplucie) spowodowane wzrostem guza lub powikłaniami (zamknięcie oskrzela, niedodma, zapalenie płuc). Postępowanie w przypadku przerzutów w płucach zależy od rodzaju pierwotnego nowotworu, czasu po jakim ujawniły się ogniska w płucach, liczby i lokalizacji przerzutów, obecności innych ognisk rozsiewu nowotworowego oraz stanu ogólnego pacjenta. Stosuje się leczenie operacyjne (w przypadku nielicznych przerzutów), radioterapię (leczenie paliatywne), chemioterapię (w przypadku licznych przerzutów w płucach), hormonoterapię (metoda z wyboru u chorych na raka piersi z obecnymi receptorami steroidowymi).

Większość chorych z przerzutami w płucach umiera w ciągu roku od ujawnienia się rozsiewu. Nieliczne długotrwałe przeżycia dotyczą nowotworów o dużej chemiowrażliwości oraz pojedynczych guzów usuniętych operacyjnie.

Rak pierwotny wątroby

Rak wątrobowokomórkowy (HCC – hepatocellular carcinoma) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzeci najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów na świecie (>1 mln zgonów rocznie). Zachorowalność jest ok. 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs. 5,5 na 100 000 na rok). Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC wywodzącego się z hepatocytów jest zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Rolę mogą odgrywać również inne czynniki o działaniu rakotwórczym, tj: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu, a także marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór α 1-antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca. Do objawów zaawansowanego raka należą: postępujące wyniszczenie, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, brak apetytu,

powiększenie obwodu brzucha związane z wystąpieniem wodobrzusza, obrzęki kończyn dolnych, żółtaczką, gorączką, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. HCC niekiedy ujawnia się krwotokiem do jamy otrzewnej lub do wnętrza guza (nagły, silny ból brzucha). Jediną metodą dającą szansę wyleczenia jest operacja – częściowa resekcja lub przeszczepienie wątroby. Przeciwwskazaniem jest obecność pozawątrobowych przerzutów HCC. W wielu przypadkach marskość wątroby uniemożliwia resekcję, wówczas możliwe jest zastosowanie: wstrzyknięć alkoholu do guza, kriochirurgii lub termo ablacji (najczęściej z użyciem fal o częstotliwości radiowej – RFA). Ostatnio próbuje się łączenia różnych technik leczenia (np. chemoembolizacja –TACE i RFA). Do nowych metod leczenia należą zastosowanie zogniskowanej fali ultradźwiękowej o dużej intensywności (HIFU – high-intensity focused ultrasound) oraz zogniskowanej wiązki promieni X (radioterapia stereotaktyczna z wykorzystaniem systemu CyberKnife). 5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi ok. 25%, a po przeszczepieniu ok. 80% (przy zachowaniu kryteriów mediolańskich).

Nowotwory wtórne wątroby

Ze względu na drenaż krwi wrotnej wątroba jest najczęstszym miejscem występowania przerzutów nowotworów z innych narządów. Nowotworowe zmiany przerzutowe są najczęstszymi nowotworami złośliwymi umiejscowionymi w wątrobie. W badaniach autopsyjnych częstość występowania przerzutów do wątroby u osób zmarłych na raka wynosi 40%. Najczęściej (prawie 50%) są to przerzuty nowotworów narządów, z których krew spływa drogą układu wrotnego. Najczęstsze spośród nowotworów innych narządów są: rak płuca, piersi i układu moczowo-płciowego. Nowotworem najczęściej dającym przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy (u 25-30% chorych). Obraz kliniczny przerzutów do wątroby jest często połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe: złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, niekiedy uczucie pełności w jamie brzusznej (częste objawy); ból, guz wątroby, żółtaczką, obrzęk kończyn dolnych, wodobrzusze. Objawy te wskazują na znaczne zaawansowanie wtórnych zmian w wątrobie i często wykluczają możliwość leczenia chirurgicznego. W przypadku raka jelita grubego i nowotworów neuroendokrynnych możliwe jest zastosowanie leczenia operacyjnego. Wycięcie wątroby wraz z ogniskiem przerzutowym jest najskuteczniejszym sposobem leczenia. Przerzuty do wątroby nowotworów innych narządów są zazwyczaj wyrazem uogólnionej choroby nowotworowej. Możliwość leczenia operacyjnego rozważa także w nielicznych przypadkach zmian pojedynczych, które ujawniły się późno po wycięciu pierwotnej zmiany (najczęściej u chorych na raka nerki lub piersi, niekiedy czerniaka). Jako metody uzupełniające leczenie operacyjne przerzutów nowotworowych stosuje się: krioterapię lub termoablację. W przypadku, gdy nie można zastosować leczenia operacyjnego, stosuje się dotętniczo cytostatyki, jednak wyniki leczenia nie są zadowalające.

Rak trzustki

Rak trzustki najczęściej lokalizuje się w głowie (65%), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (15%), a w przybliżeniu 15% ma charakter wieloogniskowy. Do czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, predyspozycje genetyczne, otyłość, cukrzyca. Zapadalność na raka trzustki wynosi w Polsce (KRN 2011 r.) 5,8/100 000/rok u mężczyzn i 4/100000/rok u kobiet. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – rzadko rozpoznawany do 30. r.ż., najczęściej (>80%) występuje po 50. r.ż. Według danych KRN z 2011 roku współczynnik umieralności wynosił 7,6 u mężczyzn i 4,9 u kobiet. Objawy wczesne nie są charakterystyczne, należą do nich: dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunka, nudności. Bardziej swoiste objawy, takie jak: żółtaczką, świąd skóry, ból w nadbrzuszu lub ból pleców oraz wymioty pojawiają się zazwyczaj, gdy guz osiągnie już duże rozmiary.

Leczenia radykalne – resekcja trzustki jest obecnie jedyną metodą wyleczenia raka trzustki, jednak jej wykonanie możliwe jest u <20% chorych. Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej chemioterapię z zastosowaniem fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemies. tabiny, rzadziej skojarzoną chemio- i radioterapię. W przypadku zaawansowanego raka trzustki, bez przerzutów odległych, nie ma ujednoczonego schematu postępowania. Zazwyczaj, przy dobrym stanie ogólnym chorego, stosuje się chemioterapię (rzadziej połączoną z radioterapią). Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do

węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. W chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak niemożliwy do doszczętnego wycięcia. U chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą, bez przerzutów, średni czas przeżycia skraca się do 3-6 miesięcy, a długoterminowe przeżycie praktycznie się nie zdarza. Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości wykonania resekcji, która jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Około 80% operowanych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20% (po zabiegach w wyspecjalizowanych ośrodkach).

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Do czynników ryzyka zalicza się wiek (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. rż.) oraz predyspozycje genetyczne. Ryzyko zachorowania jest 2 razy większe jeśli chorował krewny 1. stopnia i 5-11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych 1. stopnia. Rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn powyżej 50 roku życia. Zgodnie z danymi KRN z 2011 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 35,1/100 000, a współczynnik umieralności 12,5/100 000. Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie występuje krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny (przerzuty), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy. Wybór metody leczenia zależy od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie radykalne (chemioterapia lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, dla których spodziewany czas przeżycia wynosi ≥ 10 lat. Prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Chorych ze zwiększonym stężeniem PSA lub z „dodatnimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym poddaje się uzupełniającej radioterapii lub hormonoterapii. W przypadku radioterapii możliwe jest zastosowanie technik napromieniania takich jak: teleradioterapia metodą konwencjonalną lub konformalną (podanie większych dawek promieniowania bez narażenia na zwiększone ryzyko powikłań) oraz brachyterapia u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości. Podstawową metodę leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego stanowi hormonoterapia, która ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia jest na ogół stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod. U chorych dobrym stanie ogólnym ze stwierdzoną hormonoopornością podejmowane są próby stosowania chemioterapii. U chorych z przerzutami w kościach stosuje się bisfosfoniany (kwas zoledronowy). Dobry efekt paliatywny daje także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. Zastosowanie znajduje również podanie izotopu radioaktywnego u chorych z rozległymi przerzutami i dolegliwościami bólowymi, powodujące zmniejszenie bólu u części chorych. Chorzy powinni otrzymywać również odpowiednie leczenie przeciwbólowe. W początkowym stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerwowych. Przerzuty powstają drogą naczyń krwionośnych i chłonnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe występują zazwyczaj w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. Przeżycie chorych zależy od zaawansowania nowotworu i zastosowanego leczenia. Po leczeniu radykalnym 70-85% chorych przeżywa 5 lat, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, zazwyczaj po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z przerzutami – 1-3 lata.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

CyberKnife (Nóż Cybernetyczny) jest nowoczesnym, w pełni zautomatyzowanym urządzeniem do radiochirurgii – nieinwazyjnego usuwania guzów nowotworowych w obrębie głowy oraz całego ciała. Zabieg polega na napromienianiu guza wiązkami promieniowania X o wysokiej energii wysyłanych z różnych kierunków tak, by zdrowe tkanki w sąsiedztwie guza zaabsorbowały jak najmniejszą dawkę energii jonizującej. CyberKnife składa się ze 130-kilogramowego przyspieszacza liniowego wykorzystującego promieniowanie X o energii 6MV (6Gy/min). Linac, znajdujący się na ramieniu robota, ma sześć niezależnych stopni swobody (6D) i może kierować promieniowanie w dowolny nieizocentryczny punkt. Kolejną częścią CyberKnife są komputery, które obliczają położenie obszaru leczonego tuż przed napromienianiem. W skład systemu wchodzi także detektory promieniowania X znajdujące się na podłodze po obu stronach stołu terapeutycznego. Obraz z tych detektorów nakładany jest na radiogramy zrekonstruowane cyfrowo (DRR) na podstawie tomografii komputerowej do planowania leczenia (grubość skanu 1,25 mm). Ewentualne przesunięcia w nałożeniu tych obrazów są korygowane automatycznie poprzez ruch stołu terapeutycznego. Przed zabiegiem wykonuje się wysokiej rozdzielczości tomografię komputerową, w celu określenia rozmiaru, kształtu i położenia guza. Po wykonaniu tomografii skan wysyłany jest do stacji roboczej CyberKnife, gdzie rozpoczyna się procedura planowania leczenia. Tworzenie planu leczenia następuje przez wykwalifikowanego lekarza przy pomocy oprogramowania CyberKnife. Planowanie leczenia odbywa się w oparciu o tomografię komputerową, rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Dostępne są algorytmy, które umożliwiają odwrotne planowanie (*inverse planning*), co skraca czas przygotowania planu oraz maksymalizuje konformalność rozkładu dawki dla nieregularnych kształtów. Możliwość leczenia zmian o niesferycznym kształcie i frakcjonowania dawki daje możliwość leczenia zmian większych, które znajdują się w bezpośredniej bliskości struktur mózgu wrażliwych na promieniowanie, jak np. drogi wzrokowe. Plan leczenia pozwala na podanie pożądanej dawki promieniowania w zidentyfikowane miejsce guza przy ograniczeniu ekspozycji na promieniowanie dla zdrowej tkanki. Po opracowaniu planu leczenia rozpoczyna się zabieg, który trwa od 30 do 90 min, w zależności od rodzaju leczonego nowotworu. Podczas samego leczenia są wykonywane kolejne skany i korygowane automatycznie przesunięcia (do 10mm) poprzez zmianę kierunku padania wiązki promieniowania. CyberKnife stanowi bezinwazyjną alternatywę dla chirurgii w leczeniu guzów w dowolnych miejscach, w tym prostaty, płuc, mózgu, kręgosłupa, wątroby, trzustki i nerek. CyberKnife został dopuszczony do obrotu przez FDA w leczeniu nowotworów w obrębie głowy i podstawy czaszki w 1999 roku. W 2001 roku urządzenie zostało dopuszczone do obrotu przez FDA w leczeniu guzów w każdej części ciała, w tym w kręgosłupie. CyberKnife może być stosowany w przypadku guzów mózgu, które zostały uznane za nieoperacyjne ze względu na położenie w obrębie głowy, a także u chorych, u których wykonanie zabiegu chirurgicznego jest niemożliwe ze względu na słabą kondycję lub odmowę wykonania zabiegu. Urządzenia CyberKnife można używać także do leczenia łagodnych lub nienowotworowych guzów i innych schorzeń, takich jak: neuralgia nerwu trójdzielnego i malformacja tętniczo-żylna. Podczas zabiegów CyberKnife u większości chorych zdarzenia niepożądane nie występują wcale lub występują rzadko i szybko ustępują. W dostępnej literaturze nie odnaleziono bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania technologii CyberKnife. Chorzy muszą tolerować implantację znaczników (tylko w niektórych przypadkach, nigdy w przypadku nowotworów OUN i kręgosłupa). Główne przeciwwskazania do radiochirurgii to: zbyt duża wielkość zmiany (średnica guza nie powinna przekraczać 3-4 cm) oraz zbyt duża liczba zmian (liczba zmian nie powinna być większa niż 3-4). CyberKnife jest jednak urządzeniem, które pozwala na napromienianie dowolnie dużych zmian oraz dowolnej liczby zmian (brak przeszkód technicznych). Obecnie w Polsce znajduje się 3 urządzenia do radiochirurgii CyberKnife: w Gliwicach, Poznaniu i Wieliszewie k/Warszawy. Oceniane świadczenie: „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)” ma być realizowane w ramach leczenia szpitalnego, w trybie ambulatoryjnym.

Alternatywne technologie medyczne

Analiza wytycznych klinicznych dla poszczególnych ocenianych wskazań (NCCN, ESMO, PUO) wskazuje, iż wybór metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania oraz stanu klinicznego pacjenta.

W raku prostaty, wg PUO, NCCN oraz ESMO, zastosowanie mają: hormonoterapia, teleradioterapia lub brachyterapia, a także radykalny zabieg chirurgiczny. Jedyną terapią radykalną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka trzustki, wg PUO, NCCN i ESMO, jest chirurgia, z uzupełniającą chemioterapią lub chemio radioterapią. W przypadku guzów nieresekcyjnych stosuje się paliatywną CTH, indukcyjną CTH z następową CRTH, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe. Przerzuty do kości w przebiegu raka prostaty, traktuje się tele- lub brachyterapią (PUO, NCCN), a wspomagająco podaje się kwas zolendronowy lub denosumab. Rozsiew raka piersi do kości można dodatkowo leczyć regionalną chemioterapią (PUO). W pierwotnym raku wątroby, PUO, NCCN i ESMO, zalecają wybór pomiędzy leczeniem chirurgicznym, w tym przeszczepem wątroby, systemową chemioterapią lub lokalną ablacją. Klasyczna radioterapia ma ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką promieniowrażliwość miększu wątroby. Terapia w przerzutach do wątroby prowadzona jest zgodnie z zasadami leczenia pierwotnego ogniska nowotworowego, które dało rozsiew do wątroby. U chorych z rakiem jelita grubego z rozsiewem ograniczonym do wątroby, w przerzutach nowotworów neuroendokrynych lub w przypadku innych nowotworów w wybranych sytuacjach na niektóre nowotwory można rozważyć resekcję przerzutów do wątroby. W przypadku przerzutów u chorych na raka jelita grubego lub nowotwory neuroendokryne możliwe jest zastosowanie terapii miejscowej. Możliwe jest także zastosowanie leczenia systemowego. Synchroniczne przerzuty do wątroby i płuc w przebiegu raka jelita grubego, zgodnie z PUO należy poddać resekcji, a jeśli zmiany są nieresekcyjne – zastosować w pierwszej kolejności chemioterapię indukcyjną. NCCN wymienia resekcję, leczenie systemowe, miejscowe, a także radioterapię stereotaktyczną w wybranych przypadkach. Obecnie w warunkach polskiej praktyki klinicznej dla pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem dostępne są świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego obejmujące zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, różne metody radioterapii, w tym brachyterapii i teleradioterapii. W opinii ekspertów sposób postępowania z pacjentami jest zależny od typu nowotworu, jego lokalizacji, stopnia zaawansowania. Pacjenci onkologiczni poddawani są zabiegom chirurgicznym, chemioterapii, różnym rodzajom radioterapii oraz leczeniu objawowemu. Ekspertki wskazują także, że technologia CyberKnife przede wszystkim będzie stanowić wartość dodaną do wachlarza opcji terapeutycznych i nie wyeliminuje całkowicie żadnej z obecnie stosowanej metody radioterapii, natomiast może zredukować liczbę zabiegów chirurgicznych oraz konwencjonalnych metod radioterapii. Według ██████████, jedyną technologią, która może być całkowicie zastąpiona w przyszłości przez OMSCMRT, jest brachyterapia w raku prostaty, gdyż leczenie OMSCMRT ma podobną lub wyższą skuteczność, jest natomiast znacznie mniej inwazyjne dla pacjenta i znacząco krótsze.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy włączono 3 opracowania wtórne dotyczące efektywności klinicznej CyberKnife w ocenianych wskazaniach: *CADTH 2009*, *Diaz-Santos 2009* oraz *Seisen 2013*. Przegląd *CADTH 2009* dotyczył oceny skuteczności stosowania technologii: TomoTerapia, GammaKnife, CyberKnife w leczeniu pacjentów z nowotworami płuc, ośrodkowego układu nerwowego i dolnej części brzucha. Nie odnaleziono jednak żadnych badań dotyczących stosowania systemu CyberKnife w leczeniu nowotworów płuc czy dolnej części brzucha. Celem pracy *Diaz-Santos 2009* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CyberKnife oraz zidentyfikowanie wskazań do jego stosowania. W odniesieniu do nowotworów pozaczaszkowych, do przeglądu włączono 11 badań pierwotnych. Skuteczność lub bezpieczeństwo systemu w odniesieniu do nowotworów płuc oceniano w 4 badaniach. System stosowano zarówno w terapii jak i leczeniu paliatywnym pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami pierwotnymi i przerzutowymi płuc. Miejscowa kontrola nowotworu, u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę <20 Gy, wynosiła od 54% do 73,9% w 6. i 7. miesiącu obserwacji, dochodząc do 91-100% u tych, którzy otrzymali wyższe dawki. Skuteczność leczenia w odniesieniu do raka trzustki oceniano na podstawie 1 badania I fazy. Wstępne wyniki badania wykazały, że dawka 25 Gy wiąże się z występowaniem miejscowej kontroli nowotworu u 85,7 % pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem, aczkolwiek zaobserwowano progresję w przypadku odległych przerzutów a mediana przeżycia wynosiła zaledwie 8 miesięcy. W przypadku dawki 20 Gy osiągnięto miejscową kontrolę nowotworu u 40% pacjentów, a przy dawce 15 Gy – u 66%, jednak również u tych pacjentów zaobserwowano progresję w odniesieniu do odległych przerzutów. We wszystkich badaniach oceniających bezpieczeństwo stosowania CyberKnife

wykazano, że leczenie było dobrze tolerowane i związane z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych. Komplikacje powstałe w wyniku napromieniowania nowotworów płuc były bardziej istotne. W jednym badaniu stwierdzono związek między śmiertelnością i dawką 25 Gy, u pacjentów, którzy wcześniej przeszli radioterapię klatki piersiowej (śmiertelność wyniosła 6,2%). Zapalenie płuc (<3 w skali toksyczności RTOG) odnotowano u 6,7% z 90 leczonych pacjentów. Powikłania zaobserwowano również u 26,7% pacjentów (odma opłucnowa u 12,2%) ze względu na wszczęcie znaczników nieprzepuszczających promieniowania. Autorów publikacji wnioskuje, iż jakość badań włączonych do przeglądu jest niska, w związku z powyższym nie można formułować definitywnych wniosków dotyczących skuteczności, czy bezpieczeństwa stosowania CyberKnife w leczeniu pacjentów z wewnątrzczaszkowymi lub zewnątrzczaszkowymi nowotworami. Potrzeba nowych badań o lepszej jakości metodologicznej z dłuższym okresem obserwacji. Praca *Seisen 2013* dotyczy oceny efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania CyberKnife w populacji pacjentów z rakiem prostaty. Na podstawie odnalezionych 13 prób klinicznych I oraz II fazy, a także badań retrospektywnych wnioskuje się, iż:

- CyberKnife u pacjentów z rakiem prostaty stosowano w lokalnie zaawansowanym raku prostaty w stadium T1c/T2a–b N0 M0,
- radioterapię stosowano zwykle w 5 frakcjach (całkowita dawka 35-36,25 Gy),
- biochemiczną progresję nowotworu (spadek poziomu PSA) obserwowano u 78-100% chorych po 4-60 miesiącach,
- radioterapii CyberKnife mogą towarzyszyć objawy wczesnej lub późnej toksyczności, zwykle w stopniu 1 lub 2 (RTOG), dotyczące głównie układu moczowego lub dolnej części układu pokarmowego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań RCT oceniających efektywność kliniczną technologii CyberKnife w porównaniu do opcji terapeutycznych w ocenianych wskazaniach. Odnaleziono jedynie 1 badanie z grupą kontrolną w przypadku subpopulacji: przerzuty nowotworowe do wątroby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SBRT- CyberKnife w porównaniu do ablacji falami o częstotliwości radiowej (RFA). Pozostałe dowody to prospektywne lub retrospektywne badania jednoramienne. W przypadku subpopulacji pacjentów z przerzutami do kości, przerzutami do płuc oraz pierwotnymi guzami wątroby nie odnaleziono badań z liczbą pacjentów przekraczającą 50, dlatego zdecydowano się włączyć te, które objęły co najmniej 20 osób. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 20 badań pierwotnych, w tym: 1 jednoramienne badanie (N>20) dotyczące przerzutów do kości, 3 jednoramienne (N>20) badania dotyczące przerzutów do płuc, 4 jednoramienne badania (N>20) dotyczące nowotworów pierwotnych wątroby, 1 porównawcze badanie dotyczące przerzutów do wątroby, 3 jednoramienne badania (N>50) dotyczące miejscowo zaawansowanego raka trzustki, 7 jednoramiennych badań (N>50) dotyczących miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz dodatkowo 1 jednoramienne badanie (N=1100) opisujące wyniki analizy kumulacyjnej w zakresie skuteczności CyberKnife w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. W jedynym włączonym badaniu, bez grupy kontrolnej – *Muacevic 2009*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bezznacznikowego zastosowania pojedynczej frakcji promieniowania w kontroli miejscowej guzów przerzutowych zlokalizowanych w kościach miednicy, stwierdzono, iż w wyniku zastosowania pojedynczej frakcji naświetlania z wykorzystaniem technologii CyberKnife, w średniej dawce 19,4 Gy, w 95% przypadków uzyskano miejscową kontrolę guza. Wśród pacjentów poddanych procedurze z powodu silnych dolegliwości bólowych, 70,8% odczuło istotną poprawę po zastosowaniu leczenia. Nie obserwowano działań niepożądanych.

Przerzuty do płuc

Odnaleziono 3 retrospektywne badania opisujące leczenie techniką SBRT – CyberKnife zmian przerzutowych umiejscowionych w płucach. Badania przeprowadzono na nielicznych grupach pacjentów, u których oprócz płuc identyfikowano inne lokalizacje przerzutów. Po terapii przerzutów do płuc za pomocą SBRT-CyberKnife żaden z pacjentów nie doświadczył progresji choroby, natomiast odsetki pacjentów osiągających odpowiedzi całkowitą lub częściową były zbliżone i wynosiły, w zależności od badania 23-34%. Zgodnie z wynikami pracy *Unger 2010* lokalną kontrolę nowotworu

udało się osiągnąć u 63%, a redukcja rozmiaru nowotworu lub zahamowanie wzrostu wystąpiła w 84% przypadków. Natomiast stabilizację choroby obserwowano w zależności od badania u ok. 10 (Brown 2008) do 76% (Unger 2010) pacjentów. Rozrzuty w otrzymanych wynikach można tłumaczyć niejednorodnymi czasami obserwacji oraz różnicami w stadiach zaawansowania choroby, co wpływało na stan ogólny pacjenta oraz ostateczny wynik leczenia. Terapia CyberKnife wiązała się z wystąpieniem nieznacznych objawów toksyczności 1/2 stopnia, nie stwierdzono przypadków ciężkiej toksyczności.

Guzy pierwotne wątroby

Odnaleziono 4 badania kliniczne (3 retrospektywne i 1 kohortowe), w których, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania hipofrakcjonowanego promieniowania (CyberKnife) w terapii guzów pierwotnych zlokalizowanych w wątrobie: Seo 2010, Choi 2008, Louis 2010, Son 2009, Choi 2008. Zastosowanie stereotaktycznej i cybernetycznej radioterapii wiązało się z 1-roczną miejscową kontrolą guza u 78,5% do 95% pacjentów z pierwotnym HCC; 2-letnią kontrolę obserwowano zaś u 66,4% pacjentów. W przypadku przeżycia bez progresji choroby ogółem (PFS) odsetki te były niższe i wynosiły 46,4% dla 1 roku i 37,5% dla 2 lat. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła od 10 mies. w badaniu Seo 2010 do 15,8 mies. w badaniu Louis 2010. W 3 badaniach (Seo 2010, Choi 2008, Louis 2010) raportowano odsetek całkowitego przeżycia w okresie 1-rocznym oraz 2- lub 3-letnim: 68,4% do 81,4% pacjentów przeżywało 1 rok, 52% do 61,4% - 2 lata oraz 42,1% - 3 lata. Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 2,6% do 28% pacjentów, częściową - u 28% do 60,5%. Stabilizację choroby obserwowano u 14-28,9%, zaś progresję choroby - u 7-57,9%. W badaniu Choi 2008, porównującym 2 kohorty pacjentów, obserwowano trend sugerujący lepszą efektywność zastosowanej terapii w grupie z małymi HCC niż z zaawansowanymi HCC ze współistnieniem PVTT; nie stwierdzono jednak istotności statystycznej. W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano toksyczność 1/2 stopnia - 57,9% w badaniu Seo 2010. W badaniu Louis 2010, stwierdzano wzrost częstości działań niepożądanych do 3 mies. po leczeniu (z 20% do 48%), następnie spadek do 0 w 9 mies. i ponowny wzrost częstości odczynów późnych (80%). Toksyczność 3/4 stopnia obserwowano u 0-6% pacjentów, do 10% w okresie późnym. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. 11% pacjentów doświadczyło pogorszenia funkcji wątroby wg skali CP, przy czym największe ryzyko dotyczyło pacjentów, u których całkowita objętość wątroby otrzymująca <18 Gy wynosiła mniej niż 800 cm³.

Guzy przerzutowe wątroby

Odnaleziono jedno badanie z grupą kontrolną - Stintzing 2013, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczej frakcji promieniowania (CyberKnife) względem ablacji falami o częstotliwości radiowej (RFA), w populacji pacjentów z przerzutami raka okrężnicy do wątroby. Badanie miało charakter matched-pair analysis. Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem odsetka pacjentów z miejscową kontrolą nowotworu w okresie 1 roku (85% vs 65%) i 2 lat (80% vs 61%), ale mediana czasu wolnego od lokalnej progresji była istotnie większa w grupie leczonej SBRT (34,4 mies. vs 6 mies., p<0,001). Mediana czasu bez odległej wznowy (FFDR) również była większa w grupie pacjentów leczonych SBRT (11,4 vs 7,1 mies.), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W przypadku punktów końcowych dotyczących całkowitego przeżycia oraz całkowitego współczynnika nawrotów, przewaga bez istotności statystycznej obserwowana była po stronie RFA. Mediana OS dla SBRT wyniosła 34,4 mies. vs 52,3 mies. dla RFA. W grupie SBRT u 67% pacjentów zaobserwowano nawrót w okresie follow-up, podczas gdy w grupie RFA - 63%. W zakresie bezpieczeństwa obserwowano pojedyncze przypadki krwawienia wewnątrz torebki (3% vs 5%), podwyższony poziom bilirubiny (3% vs 5%), nudności (0% vs 13%) i ból (0% vs 5%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Miejscowo zaawansowane pierwotne guzy trzustki

Włączono 3 badania bez grupy kontrolnej - Didolkar 2010, Chang 2009, Rwigema 2011, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej (CyberKnife) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki. Z jakościowej kumulacji wyników włączonych badań wynika, że zastosowanie stereotaktycznej i cybernetycznej radioterapii wiązało się z kompletną odpowiedzią u 0-11,8% pacjentów, częściową odpowiedzią u 1,3-31,7% pacjentów. Stabilizacja choroby i progresja choroby raportowane były w jednym badaniu

(*Didolkar 2010*) i wystąpiły, odpowiednio, u 48,2% i 5,9% pacjentów. Brak miejscowej progresji w okresie 6 i 12 mies. był z kolei raportowany w 2 innych badaniach: *Chang 2009* i *Rwigema 2011*. Odsetki wyniosły 71,7-91% dla 6 mies. i 48,5-84% dla 12 mies. . W badaniu *Didolkar 2010* oceniano także czas i częstość pojawienia się przerzutów odległych. W okresie obserwacji badania (mediana 8 mies., zakres: 3-36 mies.), przerzuty odległe zanotowano u 76,5% pacjentów, a mediana czasu do wystąpienia przerzutów odległych wyniosła 91 dni (1-41 mies.). Z kolei w badaniu *Chang 2009*, raportowano 6-mczny i 12-mczny PFS, który wyniósł 26% i 9%. 6-mczne całkowite przeżycie, oceniane w 2 badaniach (*Chang 2009*, *Rwigema 2011*), w badanych populacjach poddanych naświetlaniu z wykorzystaniem CyberKnife, wyniosło 56%-65,3%, 12-mczne – 21%-41%. Średni czas przeżycia wyniósł 13,24 mies., mediana 6,4 do 10,3 mies. (w 3 badaniach). W trakcie okresu obserwacji obserwowano zarówno toksycznosc łagodną, tj. 1/2 stopnia (8-9,4%), jak i ciężką, 3-4 stopnia (4,2-22,3%). W badaniu *Didolkar 2010* raportowano 1 zgon.

Miejscowo zaawansowane pierwotne guzy gruczołu krokowego

Włączone badania w większości stanowiły podsumowane pełne lub częściowe badań klinicznych I i II fazy. Odznaczały się wysoką heterogenicznością pod względem kryteriów selekcji, definiowania punktów końcowych oraz charakterystyki populacji (w tym podziału na grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego). O skuteczności CyberKnife w przedmiotowym wskazaniu może świadczyć obserwowana odpowiedź w zakresie biochemicznych punktów końcowych (surogatów), których wartości stanowią istotny czynnik prognostyczny przebiegu choroby. Niższy nadir PSA (najniższy poziom PSA przed wzrostem) i dłuższy czas od daty zakończenia terapii CyberKnife do daty wystąpienia nadiru, związany jest ze zwiększonym odsetkiem sukcesów terapii. Najniższą wartość nadiru określana w badaniach PSA < 0,1/0,2 ng/ml obserwowano u około 90% pacjentów (*Oliai 2013*, *Friedland 2009*), przy medianie obserwacji wynoszącej od 2-3 lata. Stosowanie małych pól napromieniania zwiększa częstość wystąpienia efektu odbicia PSA. Wartość dla PSA bounce przedstawiono jedynie w badaniu *Chen 2013*. Odbicie PSA po terapii CyberKnife wystąpiło u 31% pacjentów, a wartość mediany wyniosła 0,5 ng/ml. W badaniu *Chen 2013* czas wolny od nawrotu choroby w zakresie biochemicznych punktów końcowych (ang. *relapse-free survival*, bRFS) obserwowano u ponad u 99% pacjentów, a w badaniu *King 2012* u 94% w 2 oraz 4 letnim okresie obserwacji. Zaś w badaniu *King 2013* opisującym wyniki wielośrodkowej analizy skuteczności CyberKnife, ogólna wartość bRFS wyniosła 93%. Natomiast odsetek z 3-letnim okresem przeżycia bez biochemicznych oznak choroby (ang. *freedom from biochemical failure*, FFBF) dla SBRT-CyberKnife wahał się od 77 do 100% (*Oliai 2013*). W najdłuższym opisanym okresie obserwacji po terapii CyberKnife (6 lat) odsetek pacjentów z bRFS w grupie o niskim i średnim ryzyku nawrotu miejscowego wyniósł odpowiednio 97 i 90%. Natomiast w przypadku populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sięgał 74%. Wyniki badań wskazują, iż jakość życia pacjentów z rakiem prostaty po terapii CyberKnife w zakresie codziennego funkcjonowania oraz zachowania sprawności seksualnej nie była gorsza niż wartość sprzed terapii. W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano toksycznosc (odczyn popromienny) w stopniu 1/2 oraz 3 w obrębie układu moczowego oraz układu pokarmowego (końcowy odcinek). Objawy wczesnych i późnych odczynów popromiennych towarzyszących terapii CyberKnife były łagodne i dotyczyły głównie występowania nokturii, dysurii oraz biegunki. Nie odnaleziono dodatkowych informacji lub komunikatów bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem CyberKnife u pacjentów leczonych z powodu nowotworów kości innych niż kręgosłup i czaszka oraz nowotworów tkanek miękkich.

Skuteczność praktyczna

Brak danych

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu oceny opłacalności stosowania technologii CyberKnife w leczeniu pacjentów z nowotworami kości innych niż kręgosłupa i nowotworami tkanek miękkich, poszukiwano opublikowanych analiz

ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne (Murphy 2012), Parthan 2011, opublikowaną tylko w formie abstraktu konferencyjnego i UETS 2005, będącą częścią hiszpańskiego raportu HTA. Analiza Murphy 2012 dotyczy populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki i porównuje 4 schematy terapeutyczne: gemcytabinę w monoterapii, gemcytabinę (GEM) w skojarzeniu ze stereotaktyczną radioterapią (SBRT), gemcytabinę w skojarzeniu z konwencjonalną radioterapią oraz gemcytabinę w skojarzeniu z teleradioterapią 3D z modulacją intensywności dawki (IMRT). Zastosowano model Markova, z 1 miesięcznymi cyklami i 5 stanami zdrowia. W 5-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika za świadczenia, terapia SBRT + GEM okazała się dominująca (lepiej i tańsza) względem RTX + GEM i IMRT + GEM. W porównaniu do monoterapii gemcytabiną zaś, SBRT + GEM wiązała się z większym o 0,2 QALY i jednocześnie wyższym kosztem – o \$13 700, co dało ICUR w wysokości \$69 500. Autorzy konkludują, iż jest to koszt potencjalnie akceptowalny. W pracy Parthan 2011 oceniano efektywność kosztową technologii CyberKnife w porównaniu do chirurgii, IMRT oraz protonoterapii w populacji pacjentów >60 r.ż. z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty. W horyzoncie dożywotnim, zarówno z perspektywy płatnika za świadczenia, jak i społecznej w USA, CyberKnife okazał się kosztowo efektywny w porównaniu z chirurgią, a dominujący w porównaniu z IMRT i PT. Hiszpańska praca UETS 2005 dotyczyła opłacalności stosowania technologii CyberKnife zarówno w nowotworach wewnątrz-, jak i zewnątrzczaszkowych, z perspektywy płatnika publicznego. Z powodu braku możliwości definitywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii CyberKnife (brak dobrej jakości badań), przeprowadzono tylko analizę kosztów ocenianej terapii. Koszt podstawowej aparatury ustalono na 3 300 tys. €, do tego należy doliczyć (nieuwzględnione w analizie) koszty oprogramowania, serwisu, systemów obrazowania, wszczepiania znaczników i in. Koszty dostosowania pomieszczenia oszacowano na 400-600 tys. €. Przy założeniu leczenia 150 pacjentów rocznie, z których połowa ma nowotwory zewnątrzczaszkowe (doliczono koszt systemu synchronizacji), koszt terapii z zastosowaniem CyberKnife, oszacowano na 5,267 -5,321 tys. €. Przy założeniu leczenia 300 pacjentów na rok, koszt terapii zmniejsza się do 3,0 tys. €. Ostatecznie, wnioskuje się, iż CyberKnife można rozważać jako alternatywę w leczeniu guzów nieoperacyjnych lub guzów, które są nieosiągalne w innych systemach stereotaktycznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, w ramach raportu skróconego, było oszacowanie wydatków inkrementalnych z tytułu pozytywnej decyzji o dedykowanym finansowaniu procedury CyberKnife w leczeniu grupy pacjentów z nowotworami kości innych niż kręgosłupa i nowotworami tkanek miękkich. W analizie uwzględniono scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy, prognozowany. W scenariuszu istniejącym CyberKnife stosowany u ograniczonej liczby pacjentów, w 3 działających ośrodkach, rozliczany nieadekwatnie do kosztów zabiegu poprzez procedury: teleradioterapia bramkowaną lub teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki; liczba leczonych CyberKnife pacjentów wzrosła o 1/3 względem sytuacji aktualnej (ze względu na uruchomiony niedawno 3-ci ośrodek CyberKnife), po czym będzie utrzymywać się na stałym poziomie; pozostali pacjenci, którzy mogliby mieć zastosowaną terapię CyberKnife, otrzymują teleradioterapię bramkowaną lub teleradioterapię 3D z modulacją intensywności dawki. W scenariuszu nowym, CyberKnife wpisany jest do koszyka świadczeń gwarantowanych i finansowany ze środków publicznych na poziomie GammaKnife, a liczba pacjentów, u których jest stosowany ograniczona jest tylko możliwościami przerobowymi istniejących ośrodków. W opinii ekspertów klinicznych, do leczenia z zastosowaniem CyberKnife mogłoby się kwalifikować od 2 tys. – 10 tys. pacjentów, przy czym szacunki te obejmują wszystkie nowotwory, także OUN i kręgosłupa. Aktualnie działają 3 ośrodki radioterapii Cyberknife, przy czym 1 (w Poznaniu) dopiero od paru miesięcy. W pozostałych dwóch lokalizacjach wykonuje się łącznie ok. 800 procedur rocznie, przy czym tylko CO Gliwice podaje dokładną liczbę 424 pacjentów w 2012 r i 328 do 13 września br. Można się spodziewać, iż w 2014 roku, przy 3 działających ośrodkach, mimo braku adekwatnego finansowania, CyberKnife będzie stosowany u ok. 1200 pacjentów. Biorąc pod uwagę możliwości przerobowe ośrodka radioterapii CyberKnife i aktualną oraz planowaną liczbę takich ośrodków w Polsce, oszacowano przedział liczbowy pacjentów, którzy prawdopodobnie będą mogli być leczeni ocenianą technologią w przypadku jej zakwalifikowania do koszyka świadczeń gwarantowanych, na

1500 – 2160 pacjentów przy 3 ośrodkach oraz 2000 – 2880 pacjentów przy 4 ośrodkach. Przyjmując założenie, iż 50% tej liczby będą stanowiły nowotwory OUN i kręgosłupa, a drugą połowę nowotwory tkanek miękkich, liczbę pacjentów poddawanych leczeniu z wykorzystaniem CyberKnife w ocenianych wskazaniach w kolejnych latach ustalono na 915 (750 – 1080) w I-ym roku i 1220 (1000 – 1440) w II-im roku. W analizie wykorzystano koszty różniące opcji terapeutycznych, tj. OMSCMRT i teleradioterapii konwencjonalnej. Przyjęto założenie, iż procedura CyberKnife będzie wyceniona i finansowana na poziomie aktualnie refundowanej procedury GammaKnife, tj. 24 500 PLN. Założono także, iż jedyną zastępowaną technologią będzie mniej zaawansowana teleradioterapia bramkowana lub teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, wyceniane średnio na 17 134 PLN. Opierając się na liczbie pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach CyberKnife, wskazanej przez eksperta klinicznego, (tj. 800) oraz założeniu, że połowę tych pacjentów stanowią chorzy z nowotworami kości innych niż kręgosłup i nowotwory tkanek miękkich, oszacowano aktualne wydatki płatnika publicznego na radioterapię CyberKnife, rozliczaną innym świadczeniem, na 6,9 mln PLN. Prognozowane wydatki płatnika publicznego na radioterapię CyberKnife, w przypadku zachowania *status quo*, czyli braku dedykowanego sposobu rozliczania procedury, oszacowano na ok. 10,3 mln PLN, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku. Koszty leczenia całej analizowanej populacji docelowej oceniono zaś na 15,7 mln (12,9 mln – 18,5 mln) w I-ym roku i 20,9 mln. (17,1 mln – 24,7 mln) w II-im roku analizy. Zakwalifikowanie procedury OMSCMRT jako świadczenia gwarantowanego i przypisanie jej adekwatnego sposobu rozliczania (na poziomie GammaKnife), będzie się wiązało ze wzrostem liczby pacjentów leczonych tą metodą i kosztami rzędu 22,8 mln PLN (18,7 mln – 26,9 mln) w I-ym roku i 30,4 mln (24,9 mln – 35,9 mln) w II-im roku analizy. Koszty inkrementalne decyzji o dedykowanym refundowaniu procedury CyberKnife wyniosą od 7,1 mln (5,8 mln – 8,4 mln) w I-ym roku do 9,5 mln PLN (7,8 mln – 11,2 mln) w II-im roku finansowania. Nakłady na samą procedurę wzrosną zaś o 12,5 mln (8,4 mln – 16,6 mln) w I-ym roku do 20,1 mln (14,6 mln – 25,6 mln) w II-im roku analizy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie zidentyfikowano wytycznych bezpośrednio odnoszących się do stosowania CyberKnife w ocenianych wskazaniach. Ponieważ urządzenie CyberKnife składa się z elementów umożliwiających przeprowadzenie zarówno SRCH jak SR wytyczne postępowania klinicznego oparte na SRCH i SR można bezpośrednio odnieść do sytuacji, w której ww. świadczenia będzie udzielane z wykorzystaniem ocenianej technologii medycznej. Odnalezione rekomendacje wskazują, iż ww. terapia wskazana jest u pacjentów z pierwotnymi oraz przerzutowymi nowotworami OUN oraz kręgosłupa.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-430-02-2011, Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT) cz. II (ogniska nowotworowe w kościach innych niż kręgosłup i czaszka oraz guzy tkanek miękkich), grudzień 2013r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 264/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu
we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody
na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.

Uzasadnienie

Wskazania C69 oraz C69.9 obejmują szeroką i niejednorodną grupę występujących stosunkowo rzadko nowotworów złośliwych oka i jego przydatków. Mogą one mieć charakter zmian pierwotnych lub przerzutowych do gałki ocznej, w tym drugim przypadku przede wszystkim u osób starszych. Zależnie od pochodzenia i stopnia zaawansowania tych nowotworów oraz wieku pacjentów przyjęte są różne modele chemioterapii mono- i wielolekowej. Nie znaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących zasadności stosowania treosulfanu w zdecydowanej większości nowotworów złośliwych oka.

Wyjątek stanowi czerniak błony naczyniowej oka, charakteryzujący się złym rokowaniem i nie przekraczającym 1% pułapem odpowiedzi na stosowane schematy chemioterapii wielolekowej bez lub z uwzględnieniem w nich dekarbazy. Na podstawie podejmowanych prób klinicznych opisanych w dostępnej literaturze można sugerować, że skuteczność treosulfanu, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną, może być w takich przypadkach wyższa, niezależnie od złego rokowania, jednakże z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji oraz wyższym odsetkiem przypadków okresowej stabilizacji choroby oraz częściowej remisji. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie badań I i II fazy. Brak randomizowanych badań klinicznych III fazy można tłumaczyć rzadkością występowania tego typu nowotworu oraz jego złym rokowaniem rzutującym na liczebności grup chorych i czasokres obserwacji klinicznych. Te same czynniki mają znaczenie dla oceny



obciążeń finansowych płatnika publicznego ze względu na możliwość kwalifikowania do tego typu terapii bardzo wąskiej grupy pacjentów, w ograniczonych przedziałach czasowych. Przedziały te oraz charakter nowotworu nie stanowią także podstawy do rozważania działań ubocznych treosulfanu, opisywanych przede wszystkim u kobiet leczonych w przebiegu zaawansowanych postaci raka jajnika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, dotyczy wydania stanowiska i rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniu wg kodów ICD-10: C69, C69.9.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie raportu skróconego.

Problem zdrowotny

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oka według danych Centrum Onkologii na przestrzeni lat 2007-2009 średnio wynosi 261 przypadków, zaś liczba zgonów w tych samych latach średnio wynosi 42,7 przypadków. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków. Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. U dzieci, najczęściej występującym nowotworem jest siatkówczak. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. Czerniak błony naczyniowej oka jest najczęściej spotykany u osób dorosłych w podeszłym wieku i czasem może nie dawać żadnych objawów. Rokowania uzależnione są od wieku chorego, ogólnego stanu zdrowia i wielkości guza. W momencie rozpoznania zaledwie u 2% chorych stwierdza się obecność przerzutów, ostatecznie jednak połowa chorych umiera z powodu rozsiania nowotworu. 5 letnia śmiertelność z powodu czerniaka błony naczyniowej sięga nawet 53%. Według danych z piśmiennictwa mediana czasu przeżycia waha się od 2 do 9 miesięcy. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym. Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m² jednorazowo, co 3–4 tygodnie. Może być rozważaną opcją terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny. Stosowanie treosulfanu w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii wymaga dalszych badań klinicznych. Treosulfan, najczęściej pod nazwą Ovostat lub Treosulfan, dostępny jest w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś, przy czym w żadnym kraju nie jest zarejestrowany w nowotworze oka. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). W USA lek zarejestrowany jest od 1994 r. jako lek sierocy. W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionym piśmiennictwem i opinią eksperta, treosulfan w nowotworach oka stosowany jest wyłącznie w czerniaku błony naczyniowej oka. Ekspert wskazuje, jako komparator dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem. Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowane są również wielolekowe chemioterapie (w tym w badaniach klinicznych) w skład których wchodzi m.in. takie substancje czynne jak: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b,IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label. Podkreślić należy fakt, że przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1% . Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można wnioskować, że aktywność treosulfanu badanego w liniach komorkowych czerniaka błony naczyniowej może być znacznie wyższa, szczególnie w przypadku połączenia treosulfanu z gemcytabiną. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 1 przegląd systematyczny Buder 2013, którego celem była ocena dostępnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka oraz ocena wyników leczenia (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR)). W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 9 badań klinicznych, które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z wymienionych badań nie było badaniem III fazy. Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w nowotworach oka, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenioną w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań I i II fazy. W jedynym opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące, $p = 0.008$) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, $p = 0.073$), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie leczonej GemT wyniosła 4%. Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości, wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: leukocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpik, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji. Odnaleziono również 2 informacje wskazujące na karcynogenne działanie treosulfanu (International Agency for Research on Cancer (IARC) oraz rządowa Kalifornijska Agencja Ochrony Środowiska). W monografii IARC wskazano iż u pacjentek leczonych treosulfanem na raka jajnika zaobserwowano

istotną korelację pomiędzy skumulowaną dawką treosulfanu i ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne wskazujące na zasadność stosowania treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka.

Odnalezione rekomendacje zostały wydane przez:

- European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, Gerbe 2012 (rekomendacja ekspercka);
- German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 (Niemcy);
- Thames Valley Chemotherapy Regiments Skin, 2013 oraz North West London Cancer Network 2012 (Wielka Brytania).

We wszystkich wymienionych dokumentach stosowanie schematu gemcytabina + treosulfan wymieniane jest w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu „Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej”, AOTM-BP-431-18/2013, grudnia 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 376/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: sirolimusum w zakresie wskazań
do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych
niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u pacjentów z cytopenią w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporną na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Uzasadnienie

Syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin) w konsekwencji prowadząc do zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzącego do immunosupresji.

U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest to zbyt toksyczna metoda leczenia. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i syrolimus.

Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania syrolimusu u pacjentów z ALPS, nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Zdaniem ekspertów: „ze względu na rzadkość zdarzenia (może kilka przypadków/rok w Polsce) i trudności jakie wynikają w toku leczenia, należałoby utrzymać ten preparat na wypadek, gdy inne leczenie zawodzi.”

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **sirolimusum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sirolimus, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1119	Sirolimusum	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	Cytopenia w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach
1120		Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Cytopenia oznacza niedobór w ilości elementów morfotycznych krwi, natomiast autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) jest zakłóceniem homeostazy limfocytów, w wyniku mutacji w szlaku apoptozy powiązanej z Fas. Szacunki wskazują, że chorych na ALPS może być na świecie 500, u około 70% chorych na ALPS rozwija się choroba autoimmunologiczna, w większości przypadków cytopenia.

Cytopenia w wyniku ALPS może być spowodowana sekwestacją śledziony, jak również powikłaniami autoimmunologicznymi w postaci: niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i neutropenii autoimmunologicznej.

U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest to zbyt toksyczna metoda leczenia. W leczeniu odpornej autoimmunologicznej cytopenii u dzieci zwykle stosuje się rytuksymab i splenektomię. Jednak u pacjentów z ALPS stosowanie rytuksymabu może wiązać się z hipogammaglobulinemią, dlatego jeżeli to możliwe zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie innych immunosupresantów. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i sirolimus.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne,

Kod ATC: L04AA10.

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Alternatywne technologie medyczne

Brak opinii ekspertów

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje: prospektywne badanie kliniczne Teachey 2009 oraz opis przypadku Janic 2009.

W badaniu Teachey 2009 wśród pacjentów leczonych z powodu ciężkich, przewlekłych cytopenii w ALPS u trzech na czterech chorych stwierdzono całkowite ustąpienie choroby. U czwartego pacjenta zaobserwowano prawie całkowite ustąpienie choroby, za wyjątkiem śladowych oznak łagodnej małopłytkowości. U wszystkich czterech pacjentów, w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia za pomocą sirolimusu, można było całkowicie przestać stosować steroidy.

Biologicznym markerem odpowiedzi na chorobę była różnica między ilością podwójnie negatywnych limfocytów T w krwi obwodowej, przed i po zastosowaniu sirolimusu. Jedynie u jednego pacjenta chorego na cytopenię nie odnotowano ponad 50% spadku w ilości podwójnie negatywnych limfocytów T. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, w tym pacjentów leczonych z powodu autoimmunologicznego zapalenia stawów/zapalenia jelita grubego, średni spadek wynosił 60% ($p = 0,02$; zakres 41–74%).

Badanie Janic 2009 opisywało przypadek dziewczynki chorej na ALPS, u której terapia kortykosteridami była nieskuteczna. W wyniku leczenia sirolimusem po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii, obserwowano znaczne zmniejszenie limfadenopatii. Badanie kontrolne wykazało poprawę stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby czerwonych krwinek. Znormalizowana została również liczba leukocytów oraz wzór odsetkowy. Pozytywna odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez kolejne dwa miesiące obserwacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych i rekomendacji leczenia ALPS wydanych przez towarzystwa naukowe. Odnaleziono jedną publikację dotyczącą schematu leczenia ALPS (Rao 2011).

Początkowa faza leczenia pacjentów z cytopenią (niedokrwistość autoimmunohemolityczna [AIHA], pierwotna małopłytkowość immunologiczna, neutropenia autoimmunologiczna) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS) jest podobna do leczenia sporadycznie występujących cytopenii autoimmunologicznych w innych populacjach pacjentów. Ostatnio zaktualizowane wytyczne leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii mogą być zastosowane u pacjentów chorych na ALPS z trwałą oraz przewlekłą małopłytkowością.

Mimo iż po zastosowaniu jakiegokolwiek leczenia, w celu określenia stosunku korzyści do ryzyka, niezbędna jest długa i dokładna obserwacja pacjentów z występującą przewlekłą pancytopenią, jak wynika z naszej praktyki u pacjentów z ALPS mają zastosowanie w szczególności poniższe uwagi:

1. Immunosupersja kortykosteroidami. W związku z faktem, iż u pacjentów z ALPS choroba jest często przewlekła i nawracająca, stosujemy terapię „dużej dawki” dożylnym metyloprednizolonem (5-10 mg/kg), a następnie w leczeniu podtrzymującym małe dawki prednizonu (1-2 mg/kg), które mogą być skutecznie zmniejszane w okresie kilku tygodni (8-12 tygodni). U niektórych pacjentów z bardzo oporną cytopenią (np. hemoglobina < 5 g u wymagająca intensywnej opieki z powodu hipoksji), konieczne było zastosowanie dożylnego metyloprednizonu w dawkach do 30 mg/kg dziennie przez 1 do 3 dni. Należy jednak mieć na uwadze, iż u niektórych naszych pacjentów odnotowano typowe, pochodne steroidoterapii powikłania: „cushingoidalna” sylwetka, nadciśnienie, zaćma, hiperglikemia, osteopenia, jałowa martwica głowy kości udowej. To skłoniło nas do poszukiwania rozwiązań mających na celu ograniczenia stosowania steroidów.
2. Dożylnie immunoglobuliny G (1-2 g/kg) podawane jednocześnie z „dużą dawką” metyloprednizonu mogą przynieść korzyść u niektórych pacjentów z ciężką niedokrwistością autohemolityczną poprzez zahamowanie niszczenia czerwonych krwinek za pośrednictwem przeciwciał oraz umożliwienie transfuzji masy erytrocytarnej u osób z ciężką

niedokrwistością.

Unikamy stosowania WinRho u pacjentów chorych na ALPS z izolowaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną, ponieważ wielu z nich jest DAT-pozytywna (dodatni wynik bezpośredniego odczynu Coombsa) i istnieje ryzyko rozwinięcia się u nich hemolizy.

3. Pacjenci z ALPS z izolowaną przewlekłą neutropenią i powiązаныmi zakażeniami mogą odnieść korzyść ze stosowania dwa lub trzy razy w tygodniu małych dawek (1-2 g/kg) G-CSF podawanych podskórnice.
4. Rytuksymab w standardowej dawce (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) w leczeniu dzieci z przewlekłymi, opornymi na leczenie cytopeniami, był wykorzystany przez innych badaczy oraz u 12 pacjentów z ALPS w naszej kohorcie. U 7 z 9 pacjentów z ALPS i pierwotną małopłytkowością immunologiczną terapia rytuksymabem doprowadziła do mediany czasu trwania odpowiedzi - 21 miesięcy (zakres 14-36 miesięcy). Dla porównania żadne z 3 dzieci z niedokrwistością autohemolityczną leczonych rytuksymabem nie odpowiedziało na leczenie. Obserwowana toksyczność to mi.in.: ciężka, wydłużona hipogammaglobulinemia u 3 chorych wymagających stosowania dożyłnej immunoglobuliny G, całkowity brak odpowiedzi immunologicznej na szczepionki polisacharydowe trwający do 4 lat po infuzji rytuksymabu u jednego pacjenta, przedłużająca się neutropenia u innego pacjenta. Objawy te stanowią dodatkowe obciążenie ryzykiem infekcji, zwłaszcza u osób bez śledziona, w związku z czym mogą uzasadniać unikanie stosowania rytuksymabu u pacjentów z ALPS, do czasu gdy możliwości zastosowania innych leków immunosupresyjnych zostały wyczerpane.
5. Zastosowanie mykofenolanu motefylu (MMF) u 13 dzieci z ALPS z przewlekłymi cytopeniami, dwa razy na dobę w dawce 600 mg/m² doustnie, zostało opisane przez nas w 2005 roku. Te wstępne doświadczenia sugerują, że MMF umożliwia ograniczenie stosowania steroidów u pacjentów, u których występują cytopenie związane z ALPS. Pacjenci z ALPS, zwłaszcza z masywnym powiększeniem śledziona i hipersplenizmem, mogą być często oporni na leczenie t.j.: standardowe dawki kortykosteroidów, dożyłne immunoglobuliny i transfuzja masy erytrocytarnej, w związku z czym mogą wymagać innego podejścia.

W ciągu ostatnich 11 lat zastosowaliśmy MMF u 61 pacjentów z ALPS, jako długookresowe, ograniczające stosowanie steroidoterapii leczenie immunosupresyjne w kierunku opornych, przewlekłych cytopenii oraz innych manifestacji autoimmunizacyjnych tj.: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie kłębuszków nerkowych, patologiczne zmiany w płucach. Mediana wieku pacjentów wyniosła 10 lat (zakres od 6 miesięcy do 43 lat), mediana obserwacji 3 lata (zakres od 3 miesięcy do 11 lat) . Pięćdziesięciu sześciu pacjentów odpowiedziało na leczenie MMF (gdzie odpowiedź zdefiniowano jako właściwej morfologii krwi, przy zmniejszeniu dawki MMF lub zaprzestaniu stosowania innych leków immunosupresyjnych), jednakże 5 z nich wymagało w późniejszym okresie innych terapii ponieważ występujące u nich cytopenie stały się bardziej odporne (w tym jeden z pacjentów zmarł w wyniku nawrotu odpornej, niezwykle ciężkiej niedokrwistości autohemolitycznej po odpowiedzi na MMF trwającej 5 lat) .

Mimo że 16 pacjentów przeszło zabieg splenektomii przed rozpoczęciem stosowania MMF, u niektórych pacjentów, leczenie MMF umożliwiło uniknięcie lub odroczone zabiegu splenektomii do czasu gdy najmłodsze z dzieci były w wieku, w którym lepiej zniosą chirurgiczne usunięcie śledziona.

Jednakże niezwykle istotne jest, aby stosować MMF tylko w kontekście terapii ograniczającej steroidoterapię, nie zaś jako pierwszą linię leczenia ciężkich cytopenii. Zwykle zalecamy dodanie MMF do stosowanej terapii oraz wprowadzenie go w trakcie steroidoterapii zaostrzeń cytopenii (hemoglobina 8 g, całkowita liczba neutrofilii [ANC] 500 komórek lub liczba płytki krwi 50 000) gdy pacjenci są w fazie zmniejszania dawek kortykosteroidów. MMF powinien być podawany w trakcie steroidoterapii (przez co najmniej 2 tygodnie aby osiągnąć terapeutyczne stężenie leku w osoczu), podczas okresu zmniejszania dawek kortykosteroidów. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka infekcji lub toksyczności u żadnego z pacjentów z ALPS poddanych terapii MMF w ciągu ostatnich 11 lat.

6. Sirolimus, inhibitor mTOR, był z powodzeniem zastosowany przez Teachey i innych badaczy u pacjentów z ALPS. Większość pacjentów z ALPS wykazuje dobrą odpowiedź na stosowanie sirolimusu, w tym wielu osiąga normalną morfologię krwi po raz pierwszy od narodzin. Drugą zaletą stosowania sirolimusu jest zmniejszenie limfoproliferacji w związku z faktem, iż

powiększone węzły chłonne i śledziona, często kurczą się znacznie wraz z redukcją liczby podwójnie negatywnych limfocytów T. Jednakże, pacjenci ci, podobnie jak pacjenci stosujący MMF, muszą być poddani długookresowemu leczeniu podtrzymującemu sirolimusem, a toksyczność jego stosowania powinna być skrupulatnie monitorowana.

U wielu pacjentów z ALPS wymagających zastosowania sirolimusu występuje znaczące obciążenie limfoproliferacyjne, na co wskazuje masywne powiększenie śledziony oraz adenopatia. Występujące u nich cytopenie są zwykle odporne na pierwszoliniowe leczenie kortykosteroidami oraz leczenie zmniejszające konieczność stosowania steroidoterapii, w tym MMF. Po początkowej dawce 3 mg/m², pacjenci powinni przyjmować doustnie sirolimus, raz dziennie w ilości 2,5 mg/m² na dzień (maksymalna dawka dzienna 4 mg), aby osiągnąć docelowy 24 godzinny poziom leku od 5 do 15 ng/mL. Stężenie sirolimusu powinno być mierzone co najmniej dwa razy na tydzień, aż do osiągnięcia stabilnego poziomu, następnie raz w tygodniu lub raz w miesiącu. U dzieci poniżej 15 r.ż., sirolimus może być metabolizowany szybciej niż u dorosłych, w związku z czym mogą one wymagać dawkowania dwa razy dziennie w celu osiągnięcia stężeń docelowych. Niezbędne jest jednakże zapewnienie odpowiedniego funkcjonowania nerek i wątroby, przy jednoczesnym monitorowaniu toksyczności leczenia, w tym: immunosupresji komórek T, hipercholesterolemii i zapalenia jamy ustnej, poprzez okresowe oceny kliniczne, pomiar stężenia leku we krwi i modyfikacje dawki.

Przed rozpoczęciem podawania leków, takich jak MMF lub sirolimus, należy rozważyć ich stosunek korzyści do ryzyka indywidualnie u każdego pacjenta z ALPS, ponieważ często w celu zapobieżenia występującym u nich opornym cytopeniom, mogą być poddani leczeniu immunosupresyjnym przez długi okres. Istnieją doniesienia o zakończonych powodzeniem próbach stosowania innych leków, w tym hydroksychlorochiny, dapsonu, azatiopryny i 6-merkaptopuryny, w celu złagodzenia przewlekłych cytopenii u dzieci i dorosłych, w związku z czym powinny być one traktowane jako możliwa opcja u niektórych pacjentów z ALPS.

Mimo przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sirolimusu w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-30/2013, Sirolimus w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym, 12 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 377/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, jak również w schorzeniu: łuszczyca leczona metotreksatem.

Uzasadnienie

Kwas foliowy jest witaminą, która po redukcji do tetrahydrofolianu bierze udział, w wielu reakcjach enzymatycznych w syntezie związków purynowych, pirymidynowych i syntezie DNA, metabolizmie aminokwasów oraz w tworzeniu i przemianach mrówczanów. Związek ten odgrywa istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe (układ krwiotwórczy, nabłonek przewodu pokarmowego, tkanki płodu). Ponadto ma znaczenie w procesach mielinizacji włókien nerwowych.

Istnieją liczne publikacje potwierdzające skuteczność suplementacji kwasem foliowym w redukcji działań niepożądanych związanych z terapią metotreksatem. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono także rekomendacje dot. suplementacji kwasem foliowym w terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Ponadto, odnaleziono łącznie wiele rekomendacji towarzystw naukowych (krajowych, europejskich i światowych) zalecających suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Cena tej witaminy (B 12 – biotyna) jest niska i produkowana jest na dużą skalę od lat w naszym kraju.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164,



poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: **acidum folicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kwas foliowy, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
9	Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	U chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi; Łuszczyca leczona metotreksatem
10		Acidum Folicum Richter, tabl. , 15 mg, 30 tabl., 5909990109319		
11		Folacid , tabl. , 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990960811		
12		Folacid , tabl. , 15 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990960910		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń – do 2% ogółu populacji (w Polsce, Europie, USA). Choroba ta charakteryzuje się zwiększoną proliferacją naskórka, klinicznie złuszczać się wykwitami grudkowymi, które po ustąpieniu nie pozostawiają śladu. Łuszczyca charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem o nieregularnej częstotliwości i czasie trwania. Istnieje bardzo duże zróżnicowanie obrazu morfologicznego. Zapalenie stawów, w przebiegu łuszczycy, stwierdza się u 5-30% chorych na łuszczycę. ŁZS występuje równie często u kobiet jak i mężczyzn. Jednak postać choroby z zajęciem stawów kręgosłupa obserwowana jest trzy razy częściej u mężczyzn. Choroba najczęściej rozwija się pomiędzy 20. a 50. rokiem życia, chociaż zdarza się także postać młodzieńcza – 9-12 r.ż.

Częstość występowania reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 0,3-2%. Chorobowość jest obserwowana na poziomie 1%. Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni, od dwóch do czterech razy. Choroba objawia się najczęściej ok 40 roku życia. Obserwowane są różnice etniczne zachorowalności. W Europie częstość występowania wynosi 0,5-1% i jest znacznie mniejsza na południu Europy niż na północy. Według raportu WHO reumatoidalne zapalenie stawów zaliczane jest do grupy 20 najczęściej występujących schorzeń na świecie powodujących niesprawność (ciężką lub średnią). Szacuje się, że w samej Europie występuje u ponad 6 milionów ludzi.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów nie jest chorobą rzadką, jednak dane o jej częstości występowania są zróżnicowane regionalnie: 19,8/100 000 (Francja), 86/100 000 (USA, Szwecja), 440/100 000 (Australia). W Polsce, wg dostępnych badań (nie ogólnokrajowych) częstość

występowania wynosi 7/100 000. MIZS może wystąpić w każdym wieku, jednak zachorowania poniżej 6 miesięcy życia, są bardzo rzadkie. Dziewczynki dwukrotnie częściej chorują niż chłopcy.

Zgodnie ze zdefiniowanym zagadnieniem, we wszystkich wymienionych jednostkach chorobowych jednym z elementów terapii jest podanie metotreksatu. Nadrzędną funkcją kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem jest zmniejszenie lub złagodzenie działań niepożądanych związanych z podawaniem leku.

Metotreksat zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego wywołuje szereg działań niepożądanych. Grupy najczęściej występujących zaliczane są: obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, gorączka, półpasiec, zapalenie płuc, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość, jadłowstręt, zawroty głowy, ból głowy, senność, zaburzenie funkcji poznawczych, zapalenie naczyń, krwawienia w różnych okolicach ciała, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe: ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie śluzówki, wymioty, biegunka, znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, krwotok skórny, wybroczyny, teleangiektazje, trądzik, bóle stawów, niewydolność nerek, krwimocz, neuropatia; mocznica, zapalenie pęcherza moczowego, dreszcze, niewyjaśnione uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, zapalenie pochwy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenie podlegała substancja kwas foliowy – witamina, która po redukcji do tetrahydrofolianu bierze udział, w wielu reakcjach enzymatycznych w syntezie związków purynowych, pirymidynowych i syntezie DNA, metabolizmie aminokwasów oraz w tworzeniu i przemianach mrówczanów. Kwas foliowy odgrywa istotną rolę w tkankach, w których zachodzą liczne podziały komórkowe (układ krwiotwórczy, nabłonek przewodu pokarmowego, tkanki płodu). Ponadto ma znaczenie w procesach mielinizacji włókien nerwowych. Zasoby kwasu foliowego w organizmie wynoszą ok. 5-10 mg, niekiedy więcej, a dobowe zapotrzebowanie u dorosłego – ok. 400 µg; u kobiet w ciąży, matek karmiących, w czasie choroby oraz u alkoholików może być ono nawet 2-krotnie większe.

Kwas foliowy jest stosowany w profilaktyce i leczeniu stanów wynikających z jego niedoboru, zwłaszcza w niedokrwistości megaloblastycznej, przewlekłych zaburzeniach wchłaniania jelitowego, niedożywieniu, alkoholizmie oraz w łuszczycy. Ponadto w okresie ciąży i laktacji ze względu na zwiększone zapotrzebowanie. Jest także stosowany w zatruciach antagonistami kwasu foliowego, jednak w tym przypadku zaleca się stosowanie folianu wapniowego. Profilaktycznie w przewlekłych chorobach związanych z hemolizą krwi (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zimnica).

Alternatywne technologie medyczne

Otrzymano jedną opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie. Ekspert nie jest konsultantem krajowym ani wojewódzkim; jednoznacznie stwierdza brak alternatywnych świadczeń w wymienionych wskazaniach oraz podkreśla fakt, że dostępna terapia jest tania.

Po przeprowadzeniu przez analityków przeglądu literatury wnioskuje się istnienie alternatywnej terapii z wykorzystaniem folianów wapnia (leukoweryny, kwas folinowy lub pochodne), gdzie, na podstawie charakterystyki produktu leczniczego, jednym ze wskazań jest redukcja działań niepożądanych podczas terapii metotreksatem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeszukania baz medycznych odnaleziono szereg przeglądów systematycznych, w tym także metaanalizy dokonujące zestawienia badań oceniających skuteczność suplementacji kwasem foliowym oraz jego porównanie z efektywnością kwasu folinowego w redukcji działań niepożądanych związanych z terapią metotreksatem. W znakomitej większości, autorzy przytoczonych wcześniej publikacji, wnioskują, że suplementacja folianami jest wartościowym uzupełnieniem. Zakres skuteczności jest ograniczony. Autorzy wskazują głównie na redukcję działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, redukcję hepatotoksyczności oraz obniżenie poziomu homocysteiny. Niemniej, rozmiar skuteczności (redukcji działań niepożądanych) jest zróżnicowany. W przypadku pozostałych działań niepożądanych, wyniki przeprowadzonych analiz są niespójne, tak

samo jak w przypadku określenia dawki. Spośród 12 cytowanych analiz, jedna nie poleca suplementacji, jako metody z wyboru.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzonego przeszukiwanie baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono rekomendacje dot. suplementacji kwasem foliowym w terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Ponadto, odnaleziono łącznie 14 rekomendacji (krajowych, europejskich i światowych) wskazujących na suplementację kwasem foliowym podczas terapii metotreksatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, MIZS oraz wielokrotnie RZS. Wspólnym elementem jest wykorzystanie kwasu foliowego, jednak nie wszystkie źródła definiują jednoznacznie wielkość dawkowania tej substancji, co jest pozostawiane decyzji klinicystów. Rekomendacje, w których sprecyzowano metodologię, oparte są zazwyczaj o źródła w drugim, licząc od najwyższego, stopniu wiarygodności.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-431-41/2013, Kwas foliowy we wskazaniach: łuszczycy leczona metotreksatem, u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatycznych - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 265/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„123I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego
serca (123I-MIBG-SYSTadren)” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „123I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego serca (123I-MIBG-SYSTadren)” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Dostępne dowody naukowe wstępnie potwierdzają wartość obrazowania 123I-MIBG (123I-MIBG-SYSTadren) w ocenie systemu adrenergicznego serca i jego wartość prognostyczną u pacjentów z niewydolnością serca. Mimo to żaden z uzyskanych z jego pomocą wskaźników diagnostycznych nie może być z wystarczającą pewnością wykorzystany do kwalifikacji lub dyskwalifikacji z poszczególnych interwencji/procedur kardiologicznych i wykonywanie badania w praktyce klinicznej nie wpłynie w chwili obecnej na sposób postępowania. Badanie nie jest wymienione w żadnej z obowiązujących rekomendacji europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2011 r. znak: MZ-OZG-73-23901-1/JC/11 (data wpływu do AOTM 3 marca 2011 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia: „Zastosowanie 123I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego serca (123I-MIBG-SYSTadren)”. W ramach postępowania przetargowego uzyskano od firmy EconMed EUROPE Sp. z o. o. raport skrócony zawierający analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną i analizę wpływu na system ochrony zdrowia. W ramach procesu analitycznego w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające i włączono do raportu 3 dodatkowe publikacje.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (HF, identyfikowana kodem ICD 10: I50) jest schorzeniem układu sercowo – naczyniowego, który występuje częściej u osób w wieku podeszłym w krajach rozwiniętych. W schorzeniu tym sprawność serca jako pompy lub objętość minutowa serca jest niewystarczająca do zaopatrzenia narządów w tlen i składniki pokarmowe. Niewydolność serca może ujawnić się w spoczynku lub w trakcie obciążenia. Grupę pacjentów u których nie występują objawy podmiotowe czy przedmiotowe typowe dla niewydolności serca opisuje się jako obciążonych bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory. Niewydolność serca, która daje typowe objawy określana jest jako „przewlekła” HF. U pacjentów, u których objawy nie ulegają nasileniu od przynajmniej miesiąca określa się jako „stabilnych”, w przypadku nasilenia się objawów, postać choroby opisuje się jako „zaostrenie”. Inny podział niewydolności serca jest uzależniony od zastoju krwi: w żyłach



systemowych lub w płucnych. W takim przypadku niewydolność serca dzielona jest odpowiednio na lewo- lub prawo komorową. Niewydolność prawej komorowy często powstaje w wyniku przewlekłej niewydolności lewej komory. Niewydolność serca stanowi zespół objawów stopniowanych zgodnie z klasyfikacją czynnościową. Najczęściej stosowanym systemem klasyfikacji do oceny ograniczenia aktywności pacjenta spowodowanej HF jest skala opracowana przez New York Heart Association (NYHA). System ten umożliwia przydzielenie pacjenta do jednej z czterech grup w zależności od stopnia nasilenia objawów. Najczęstszą przyczyną choroby mięśnia sercowego jest choroba wieńcowa, która występuje u 70% pacjentów. Choroba zastawkowa odpowiada za 10%, a kardiomiopatie za kolejne 10% przypadków HF. Do najczęstszych przyczyn pogorszenia funkcji serca zalicza się: uszkodzenie mięśnia sercowego, ostre lub przewlekłe niedokrwienie, zwiększony opór naczyniowy z nadciśnieniem lub obecność tachyarytmii, takiej jak migotanie przedsionków. Wśród mechanizmów patofizjologicznych wymienia się dwa podstawowe, które powodują zmniejszenie pojemności minutowej serca i HF: dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa serca. Skurczowe i rozkurczowe zaburzenia mogą być spowodowane różnymi czynnikami etiologicznymi. Efektywne podjęcie leczenia jest często uzależnione od ustalenia prawidłowego rozpoznania etiologicznego. Najczęstszymi przyczynami dysfunkcji skurczowej serca jest choroba wieńcowa (niedokrwienność), idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM), nadciśnienie i choroby zastawek. Natomiast najczęstszymi przyczynami dysfunkcji rozkurczowej są: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca, kardiomiopatia przerostowa oraz kardiomiopatia restrykcyjna. Objawy zgłaszane przez pacjentów, nie dają jasnego obrazu klinicznego, utrudniając w ten sposób rozpoznanie HF spośród innych chorób serca. Charakterystyczne objawy dla omawianej jednostki chorobowej, takie jak: duszność o typie ortopnoe czy napadowa duszność nocna występują rzadko u pacjentów z łagodnymi objawami. Istotną rolę w rozpoznaniu HF, odgrywa badanie podmiotowe w kierunku dotychczasowych schorzeń układu sercowo – naczyniowego. W celu postawienia prawidłowej diagnozy niezbędne jest przeprowadzenie badań morfologicznych lub czynnościowych mięśnia sercowego. Niewydolność serca lub bezobjawowa dysfunkcja komór występuje u ok. 4% populacji. Częstość występowania waha się między 2 a 3%, ale gwałtownie wzrasta w okolicy 75. roku życia, tak, że częstość HF w grupie 70 - i 80-latków wynosi 10–20%. Wśród młodszych grup wiekowych częściej chorują mężczyźni. Około 10-20% pacjentów doświadcza ciężkiej HF. Z szacunków rejestru POLKARD wynika, że w Polsce na HF choruje 500–750 tys. pacjentów. Rokowanie w niewydolności serca jest złe. Przeciętnie 50% chorych umiera w ciągu 4 lat, a 40% chorych przyjmowanych do szpitala umiera lub jest ponownie hospitalizowanych w okresie 1 roku. W przypadku ciężkiej HF śmiertelność sięga 20 - 50% w ciągu pierwszego roku. Występowanie objawów u pacjentów z niewydolnością serca, jak i rokowanie jest bezpośrednio związane z klasyfikacją czynnościową NYHA. Roczny wskaźnik śmiertelności u pacjentów z klasy I wynosi 3% i wzrasta do 50 % w IV grupie choroby. Podstawą diagnostyki HF jest ocena kliniczna pacjenta składająca się z wywiadu, badania przedmiotowego oraz badania diagnostycznego w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny nasilenia oraz określenia etiologii. Objawy niewydolności serca dotyczą najczęściej objawów związanych z nadmiernym gromadzeniem płynów (obrzęki, duszności, wodobrzusze) oraz objawów związanych ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca (zmęczenie, osłabienie) głównie przy wysiłku. Objawy kliniczne powinny być potwierdzone obiektywnymi badaniami pozwalającymi na różnicowanie choroby i jednocześnie na dokładniejszą ocenę morfologii i funkcji mięśnia sercowego. Do wstępnych, podstawowych badań zalicza się elektrokardiografię, echokardiografię oraz badania biochemiczne.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianą interwencją jest zastosowanie I-MIBG-SYSTadren w badaniu czynności układu adrenergicznego serca u pacjentów z niewydolnością serca. Obrazowanie unerwienia mięśnia sercowego za pomocą I-MIBG-SYSTadren jest nieinwazyjnym badaniem z zakresu medycyny nuklearnej. Obrazowanie serca z wykorzystaniem I MIBG stanowi narzędzie do oceny unerwienia systemu współczulnego serca i jego funkcji w warunkach klinicznych oraz oceny nasilenia niewydolności serca. ¹²³I MIBG jest pochodną guanidyny, analogiem noradrenaliny, gromadzi się i jest wydzielana przez włókna presynaptyczne układu adrenergicznego, jednak w przeciwieństwie do noradrenaliny nie jest metabolizowana. MIBG gromadzi się w pęcherzykach ziarnistych (około 88% - wychwyty typu - 1) oraz drogą nieneuronalną (około 29% - wychwyty typu - 2). Wychwyty znacznika

w mięśniu sercowym oraz czas wyplukiwania jest zróżnicowany i zależy m.in. od wieku. Podczas badania ocenia się takie parametry jak globalny wychwyty znacznika (współczynnik serce śródpiersie, H/M) oraz globalne wyplukiwanie radioznacznika (wash out, WO). Rokowanie chorych po postępowaniu terapeutycznym można przewidzieć na podstawie zmian w parametrach I MIBG podczas scyntygrafii. Ponadto, ¹²³I-MIBG-SYSTadren może być wykorzystywany do klasyfikacji niewydolności serca wg rodzaju ryzyka oraz podczas oceny wskazania do transplantacji serca.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) finansowane jest „świadczenie w zakresie kardiologii”. Zgodnie z Zarządzeniem nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 r. w ramach świadczenia specjalistycznego w zakresie kardiologii wykonywana jest ocena stanu zdrowia pacjenta, badanie echokardiograficzne, badanie elektrokardiograficzne, próba wysiłkowa oraz oznaczenie BNP/ NT-proBNP. Natomiast w ramach katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) finansowane radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności prognostycznej stosowania badania scyntygraficznego systemu adrenergicznego serca z wykorzystaniem radiofarmaceutyku ¹²³I-MIBG (I-MIBG-SYSTadren) u chorych z objawami niewydolności serca. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 29 badań, w tym 28 badań prospektywnych i jedno retrospektywne. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań, które porównywałyby technologię wnioskowaną z wybranymi technologiami alternatywnymi. Odnaleziono badania oraz opinie ekspertów wskazują, iż ¹²³I-MIBG-SYSTadren może stanowić wartość dodaną i uzupełniającą obecne postępowanie diagnostyczne niewydolności serca. Prognozowanie zdarzeń sercowych i innych istotnych punktów końcowych w niewydolności serca. Analizowane badania nie wykazały jednoznacznie jakoby wartości parametrów późnego lub wczesnego współczynnika H/M i współczynnika WO były istotnymi czynnikami prognostycznymi występowania zdarzeń sercowych. W największym włączonym badaniu *Jacobson 2010* wykazano, że współczynnik późnego H/M jest istotnie statystycznie związany z występowaniem zdarzeń sercowych (punkt odcięcia dla współczynnika H/M wynoszącym 1,6). Również w badaniu *Arimoto 2007* obserwowano, że u pacjentów z niższą wartością H/M częściej występowały zdarzenia sercowe. W odniesieniu do współczynnika WO w dwóch badaniach (*Ogita 2007*, *Kioka 2007*) wykazano istotnie częstsze występowanie zdarzeń sercowych w populacji z wartościami nieprawidłowymi (powyżej przyjętego punktu odcięcia 27%) w porównaniu do współczynników prawidłowych (poniżej przyjętych punktów odcięcia 27%). Występowanie epizodów arytmii analizowano w badaniu *Jacobson 2010* i istotnie częściej obserwowano je w grupie ze współczynnikiem H/M <1.60 w porównaniu do pacjentów z wartością ≥ 1.60. Istotnie częściej obserwowano wystąpienie zgonu z powodu progresji niewydolności serca, jak i nagłego zgonu sercowego w grupie pacjentów ze współczynnikiem wymywania ≥ 27% w porównaniu do grupy z WO <27%. Natomiast nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami nieprawidłowego jak i prawidłowego WO w podgrupie pacjentów z LVEF>35%, a także w podgrupie pacjentów z LVEF ≤35% w odniesieniu do nagłego zgonu sercowego. W 3 badaniach w których analizowano zgon sercowy wykazano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu w grupach pacjentów ze współczynnikiem H/M poniżej punktu odcięcia w porównaniu do pacjentów z wartościami uznanymi za prawidłowe. W badaniu *Wakabayashi 2001* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do wystąpienia zgonu sercowego. Wykazano istotną statystycznie różnicę w długości przeżycia całkowitego, przeżycia bez zdarzeń sercowych, przeżycia bez zgonu sercowego pomiędzy grupami rozdzielonymi według poziomu wartości parametrów H/M a także WO. W badaniu *Tamaki 2009* wykazano, iż wartość współczynnika WO poniżej 27% istotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia bez nagłego zgonu sercowego. Analiza wartości prognostycznej ¹²³I-MIBG-SYSTadren dla oceny efektywności leczenia farmakologicznego niewydolności serca. Dwa badania (*Milliano 2002*, *Nakata 2005*) oceniające wpływ leczenia farmakologicznego na system adrenergiczny serca nie wykazały jednoznacznie, że leczenie β-blokerami i/lub inhibitorami ACE lub ARB wpływa na różnice w częstości wystąpienia zgonu, nagłego

zgonu sercowego lub śmiertelnego zawału serca pomiędzy analizowanymi grupami. W jednym badaniu wykazano, iż u pacjentów z niewydolnością serca z prawidłowym współczynnikiem H/M występuje mniejsze ryzyko zgonu sercowego. Podobnie w grupie leczonej β -blokerami i/lub inhibitorami ACE lub ARB z prawidłowym H/M ryzyko zgonu sercowego było mniejsze w porównaniu do pacjentów leczonych standardowo również z prawidłowym H/M. Analiza wartości prognostycznej 123I-MIBG-SYSTadren do oceny przydatności badania w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do terapii resynchronizującej (CRT) W badaniu *Nishioka 2007* w analizie jednoczynnikowej wykazano, iż współczynniki H/M i WO są niezależnymi czynnikami prognostycznym wystąpienia odpowiedzi na leczenie CRT. Znamienne statystycznie wyższy współczynnik H/M odnotowano u pacjentów po terapii, w porównaniu do wartości H/M z pomiaru przeprowadzonego przed zastosowanym leczeniem CRT ($p=0.005$). Średni parametr H/M przed terapią CRT był wyższy a WO niższy u pacjentów, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie. Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w okresie 3 miesięcy, wartość współczynnika H/M istotnie statystycznie wzrosła (z 1.50 ± 0.23 do 1.64 ± 0.21 ; $p<0.003$), natomiast w odniesieniu do parametru WO nie odnotowano takiej różnicy. W badaniu *Cha 2011* w okresie obserwacji 6 miesięcy wykazano, iż parametry późny H/M oraz WO są istotnie statystycznie lepsze w grupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w porównaniu do pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię CRT. Analiza wartości prognostycznej 123I-MIBG-SYSTadren do oceny przydatności badania w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do wszczęcia kardiowertera defibrylatora (ICD) W badaniu *Marshall 2012* w 16-miesięcznym obserwacji u pacjentów z implantacją kardiowertera defibrylatora obserwowano wystąpienie zdarzeń sercowych w postaci arytmii serca. Przedstawiono dowody wskazujące, iż średnie parametry badania 123I-MIBG-SYSTadren takie jak wczesny H/M, późny H/M, całościowe upośledzenie wychwyty istotnie różniły się pomiędzy grupą, u której nie wystąpiły zdarzenia sercowe a grupą pacjentów ze zdarzeniami arytmii serca. Nie wykazano takiej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do współczynnika WO. W badaniu *Boogers 2010* w analizie jednoczynnikowej nie wykazano istotności statystycznej dla współczynnika wczesnego i późnego H/M oraz WO. Tylko i wyłącznie parametr późnego wskaźnika upośledzenia wychwyty wykazał istotność statystyczną jako niezależny predyktor potwierdzenia zasadności wszczęcia u pacjentów ICD. Wykazano wyższe prawdopodobieństwo zasadnego wszczęcia ICD u pacjentów z wysokim wskaźnikiem upośledzenia wychwyty radioznacznika >26 [HR=12.81, 95%CI (3.01-54.50); $p<0.01$]. Również ryzyko wystąpienia skumulowanych zdarzeń w przypadku potwierdzonego zasadnego wszczęcia ICD w okresie 3 letnim było ponad 10-krotnie wyższe w grupie pacjentów z wysokim wskaźnikiem zaburzeń >26 . Gdy przyjęto optymalny punkt odcięcia danych dla wskaźnika upośledzenia wychwyty na poziomie 31 statystycznie częściej potwierdzono zasadność wszczęcia ICD w grupie z wynikiem >31 w porównaniu do grupy z współczynnikiem zaburzeń ≤ 31 w okresie 3 lat obserwacji. W badaniu *Nagahara 2008* wykazano, że zmiany w unerwieniu układu autonomicznego serca wykrywane za pomocą 123I-MIBG są ściśle powiązane ze śmiertelnymi zdarzeniami sercowymi, a połączenie 123I-MIBG z badaniem stężenia BNP lub oceną funkcjonowania serca pozwala na precyzyjną identyfikację pacjentów odnoszących największe korzyści z implantacji ICD. Zarówno analiza jednozmiennowa [HR: 1,007 (1,003-1,012); $p=0,012$] jak i wielozmiennowa [HR: 0,141 (0,033-0,603); $p=0,08$] wykazały, że późne H/M jest istotnym czynnikiem prognostycznym występowania zgonów powodowanych arytmią. W badaniu *Nishisato 2010*, którego populacja częściowo pokrywa się z populacją badania *Nagahara 2008*, również w analizie jednozmiennowej [HR: 5,966 (1,797-19,806); $p=0,004$] i wielozmiennowej [HR: 4,560 (0,973-21,374); $p=0,054$] wykazano że $H/M \leq 1,9$ jest istotnym czynnikiem prognostycznym występowania zgonów powodowanych arytmią. Analiza wartości prognostycznej 123I-MIBG-SYSTadren do oceny przydatności badania w selekcji pacjentów z niewydolnością serca do transplantacji serca. W badaniu *Gerson 2003* oceniano wartość prognostyczną 123I-MIBG-SYSTadren w odniesieniu do kwalifikacji pacjentów do transplantacji serca. Jedynie na podstawie raportowanego poziomu istotności 0,0042 można wnioskować, iż przeżycie wolne od zgonu sercowego lub transplantacji było wyższe u pacjentów z wczesnym H/M $>1,536$ w porównaniu do grupy z wczesnym H/M $<1,536$. Ponadto pacjenci, którzy w okresie 48.8 miesięcy przeżyli bez epizodów transplantacji mieli istotnie wyższe wskaźniki wczesnego i późnego współczynnika H/M oraz niższy wskaźnik wymywania (WO) w porównaniu do grupy pacjentów u których wystąpił zgon sercowy lub zostali poddani transplantacji serca.

Skuteczność praktyczna

Brak danych

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie charakterystyki produktu leczniczego oraz propozycji standaryzacji badania 123I-MIBG systemu adrenergicznego serca, ponieważ nie odnaleziono publikacji, w których analizowano bezpieczeństwo stosowania 123I-MIBG-SYSTadren. Działania niepożądane 123I - MIBG (tachykardia, błądź, wymioty, bóle brzucha), które nie są związane z alergią, ale z efektem farmakologicznym, są bardzo rzadkie i mogą wynikać ze zbyt szybkiego podania radioznacznika do krwiobiegu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności badania scyntygraficznego systemu adrenergicznego serca (I-MIBG-SYSTADREN) u chorych z objawami niewydolności serca. Analiza ekonomiczna została oparta na przeglądzie systematycznym oraz ocenie wyników skuteczności prognostycznej i diagnostycznej wykonywania badania scyntygraficznego systemu adrenergicznego serca z zastosowaniem I-MIBG (123I-MIBG-SYSTadren) u chorych z objawami niewydolności serca. Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji w rocznym horyzoncie czasowym bez uwzględnienia dyskontowania. Koszty zostały oszacowane na podstawie aktualnych danych z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz danych jedyne go producenta radiofarmaceutyku (POLATOM w Świerku). Analizę oparto o populację chorych na niewydolność serca, która kwalifikowana jest do implantacji kardiowertera defibrylatora. Niemożliwe było przeprowadzenie analizy ekonomicznej dla subpopulacji pacjentów leczonej farmakologicznie, która miałaby na celu ocenę ekonomiczną skuteczności prowadzonego leczenia farmakologicznego za pomocą testu 123I-MIBG-SYSTadren. Całkowity koszt procedury, uwzględniający koszt testu SPECT oraz koszt radiofarmaceutyku, wynosi 9256 PLN. Średni koszt wszczepienia kardiowertera przyjęty w analizie to 29 866,54 PLN. Wykonywanie badania 123I-MIBG-SYSTadren w celu kwalifikacji do wszczepienia ICD będzie się wiązało ze wzrostem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego o ponad 30%. Analiza kosztów wskazuje, że I-MIBG-SYSTadren, głównie z uwagi na stosunkowo wysoki koszt radioznacznika, w sposób istotny zwiększa koszty dla płatnika związane z kwalifikacją pojedynczego pacjenta do wszczepienia kardiowertera. Zważywszy dodatkowo na brak silnej jakości dowodów klinicznych wskazujących na istotne korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem technologii brak jest podstaw do stwierdzenia, że finansowanie technologii będzie stanowić istotną wartość dodaną dla polskiego systemu zdrowotnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Karcie Problemu Zdrowotnego przedstawionej przez MZ koszt jednej dawki radiofarmaceutyku IMIBG został oszacowany na ok. 3000-4000 PLN. Przy założeniu, że 200 pacjentów rocznie będzie wymagać diagnostyki z wykorzystaniem 123I-MIBG-SYSTadren, całkowite roczne koszty dla płatnika wynikające z kosztów wdrożenia procedury oszacowano na poziomie 800 000 PLN. Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem 123I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego serca (123I-MIBG-SYSTadren) u chorych z objawami niewydolności serca. Analizę przeprowadzono dla populacji chorych na niewydolność serca, która kwalifikowana jest do implantacji kardiowertera defibrylatora (ICD). Wielkość populacji w analizie podstawowej w I roku finansowania świadczenia została oszacowana na 1484 osoby, natomiast w scenariuszu minimalnym i maksymalnym odpowiednio na 1043 pacjentów i 2024 pacjentów. W II i III roku finansowania populacja zwiększała się blisko 10%, 7% i 15% odpowiednio w analizie podstawowej, minimalnej i maksymalnej. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. W analizie podstawowej całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem 123I-MIBG-SYSTadren przed kwalifikacją pacjentów do ICD w scenariuszu nowym wyniosą 13,7 mln PLN w I roku, 15,10 mln PLN w II roku oraz 16,60 mln PLN w III roku. W wariantcie minimalnym całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej interwencji w scenariuszu aktualnym wyniosą 9,65 mln PLN w I roku, 10,28 mln PLN w II roku oraz 10,92 mln PLN w III roku. W wariantcie maksymalnym całkowite

wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej interwencji w scenariuszu aktualnym wyniosą 18,7 mln zł w I roku, 21,51 mln zł w II roku oraz 24,70 mln zł w III roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadne z odnalezionych wytycznych nie rekomendują stosowania badania scyntygraficznego z wykorzystaniem I-MIBG w diagnozowaniu pacjentów z objawami niewydolności serca. Podstawą rozpoznania niewydolności serca jest wywiad lekarski (określenie objawów przedmiotowych i podmiotowych), wykonanie badań diagnostycznych (ECHO serca, EKG, BNP), RTG klatki piersiowej, MRI, próby wysiłkowej oraz badań biochemicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS.-430-05-2011, Zastosowanie I-MIBG w badaniu scyntygraficznym systemu adrenergicznego serca (123I-MIBG-SYSTadren), grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.