



**Protokół z posiedzenia 17/2008 Rady Konsultacyjnej  
w dniu 17 listopada 2008 roku  
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**Obecni członkowie Rady:**

Dr hab. n. med. Anna Jabłecka  
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski  
(Przewodniczący Rady)  
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński (obecny do punktu 6.)  
(Wiceprzewodniczący Rady)  
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec  
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasiński  
(Wiceprzewodniczący Rady)  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński (obecny do punktu 6.)  
Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński  
Prof. dr hab. n. hum. Zbigniew Szawarski  
Lek. Rafał Zyśk

**Pracownicy Agencji:**

Łukasz Andrzejczyk  
Mgr Lidia Becla  
Lek. Michał Farkowski  
Dr n. med. Zbigniew J. Król  
Lek. med. Iga Lipska  
Urszula Machowska  
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz  
Mgr Marta Piela  
Dr Rafał Rdzany  
Mgr Małgorzata Stawska  
Mgr Łukasz Tanajewski  
Mgr Anna Wijata

**Nieobecni członkowie Rady:**

Prof. nadzw. dr hab. Janusz Limon

**Osoby zaproszone**

Prof. dr hab. n. med.                      Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii  
Bolesław Rutkowski                      (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.4)

**1. Rozpoczęcie posiedzenia**

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:30.

Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez przewodniczącego Rady, uwzględniającą omawianie tematu deksibuprofenu na początku posiedzenia.

**2. Sprawy różne**

- Romuald Krajewski poruszył temat udziału w posiedzeniu przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych i dystrybutorów wnioskowanych technologii medycznych. Rada na jednym z poprzednich posiedzeń uznała, że ze względu na dobro dyskusji ww. podmioty nie powinny uczestniczyć w obradach. Ponadto, zdaniem Rady, wymiana korespondencji z firmami farmaceutycznymi powinna odbywać się pomiędzy Dyrektorem AOTM, a tymi podmiotami. Rada Konsultacyjna jest częścią AOTM i służy tylko jako głos doradczy, dlatego w bardzo ograniczonym zakresie i w wyjątkowych sytuacjach może zajmować się kwestiami, które powyższe pisma inicjują. W sprawie zapraszania na posiedzenie Rady Konsultacyjnej członków organizacji społecznych zostały wymienione następujące argumenty:



- Należy przyjmować na piśmie opinie członków organizacji społecznych, natomiast nie należy ich zapraszać na posiedzenie, ponieważ spowoduje to znaczne przedłużenie obrad i nie dostarczy dodatkowych informacji.
- Z wielu względów nie należy uniemożliwiać pacjentom udziału w posiedzeniu, natomiast aby posiedzenie się nie przedłużało można ograniczyć czas wypowiedzi zaproszonej osoby.
- Rada, po przedyskutowaniu kwestii uczestnictwa osób trzecich na posiedzeniu, zmieniła w drodze głosowania treść § 11. punktu 9. regulaminu Rady Konsultacyjnej z dnia 29 listopada 2008 roku i przekazała Dyrektorowi AOTM do akceptacji
- W oparciu o informację Igi Lipskiej o tematach gotowych do przedstawienia Radzie w terminie wymaganym regulaminem ustalono, że na posiedzeniu 18/2008 w dniu 28 listopada br. zostaną omówione kwestie zasadności finansowania czterech technologii lekowych. Wyznaczono członków Rady prowadzących poszczególne tematy i ekspertów, których należy zaprosić na posiedzenie w celu przedstawienia stanowiska eksperckiego:
  - tobramycyna (Bramitob) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej – Michał Myśliwiec – eksperci: prof. Jarosław Walkowiak i dr Wojciech Skorupa,
  - dydrogesteronu (Duphaston) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających - Andrzej Lewiński – eksperci: prof. Stanisław Radowski, Marek Spaczyński,
  - cetuximabu (Erbix) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków głowy i szyi - Jacek Sławiński – eksperci: Bogdan Gliński, dr Beata Jagielska,
  - modafinilu (Vigil) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej – Romuald Krajewski – eksperci: dr Michał Skalski, prof. Hubert Kwieciński
- Przewodniczący powitał nowego członka Rady, Zbigniewa Szawarskiego.
- Rada ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na 2 i 16 lutego 2009 r.
- Rada w drodze głosowania wybrała Andrzeja Lewińskiego na Wiceprzewodniczącego Rady oraz Rafała Suwińskiego na członka Prezydium Rady.

### **3. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania deksibuprofenu (Seractil®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, reumatyzmu, bólów pochodzenia mięśniowo-szkieletowego w ramach wykazu leków refundowanych**

#### **3.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady nie zgłosili konfliktów interesów.

#### **3.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Anna Wijata**

Choroby reumatyczne stanowią około 130 jednostek chorobowych (wśród nich najbardziej rozpowszechnione są choroba zwyrodnieniowa stawów oraz reumatoidalne zapalenie stawów - RZS) i są najczęstszą przyczyną przewlekłego bólu, niepełnosprawności i kalectwa. Według naukowców z Harvard University, w 2020 roku na około 180 mln zgonów ok. 5,5 mln będzie spowodowanych reumatycznymi chorobami narządów ruchu.

Interwencją wnioskowaną jest deksibuprofen w dawce 400 mg, prawoskrętny, aktywny biologicznie izomer ibuprofenu, NLPZ I generacji. Cena podana przez producenta za opakowanie 10 tabletek wynosi ■■■ zł, a za opakowanie 30 tabletek ok. ■■■ zł, przy czym nie jest jasno określone, czy są to ceny brutto, czy netto. Opakowanie zawierające 60 tabletek nie jest przedmiotem wniosku refundacyjnego. Inne technologie o podobnym wskazaniu

klinicznym to ibuprofen racemiczny, inne nesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol.

Wskazania zarejestrowane deksibuprofenu obejmują przede wszystkim objawowe leczenie bólu i zapalenia w chorobie zwyrodnieniowej stawów, ostrego bólu menstruacyjnego, innych rodzajów bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takich jak bóle mięśniowo-szkieletowe lub bóle zębów. Wskazaniem z wniosku refundacyjnego jest leczenie bólów w schorzeniach reumatycznych, takich jak zwyrodnieniowa choroba stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, reumatyzm pozastawowy, bóle pochodzenia mięśniowo-szkieletowego.

Okres ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podany we wniosku refundacyjnym to 31.12.2008 roku, natomiast z korespondencji z firmą wynika, że okres ten został wydłużony przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) o kolejne dwa lata, do 12.10.2010 r.

Poziom wiarygodności analizy efektywności klinicznej jest niski. Ogólna jakość techniczna raportu jest słaba, zapis jest nieczytelny, chaotyczny, brak jest danych na temat autorów raportu i podziału zadań. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różne dawki komparatora, a także na różne punkty końcowe w badaniach pierwotnych. Podsumowanie akapitów jest często niezgodne z zaprezentowanymi w nich danymi, część danych epidemiologicznych nie odnosi się do wskazanych referencji. W jednym z badań wyniki podano jako średnie oraz odchylenia standardowe, bez oceny statystycznej różnic między interwencją, a komparatorem. Do analizy efektywności klinicznej włączono dwa podwójnie zaślepienie badania randomizowane. W badaniu Singer et al. 2000 pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wartości parametrów wchodzących w skład wskaźnika WOMAC. Wskaźnik WOMAC składa się z trzech domen oceniających ból, sztywność oraz funkcję chorego stawu i wykorzystywany jest do oceny zmian zwyrodnieniowych bioder, kolan oraz bólu krzyża. W badaniu Stock et al. 1991 pierwszorzędnym punktem końcowym były zmiany indeksu stawowego Ritchie'go, wykorzystywanego do pomiaru tkliwości stawów u pacjentów z RZS. Wyniki randomizowanych badań klinicznych nie wskazują na przewagę deksibuprofenu nad ibuprofenem w dawkach terapeutycznych. Żaden z wyników badań nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Do analizy bezpieczeństwa włączono jedno badanie Gomez et al. 2006, w którym oceniano wpływ deksibuprofenu na poziom uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Badano tylko endoskopowe wykładniki uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Wynik był istotny statystycznie - 55% vs. 95%, RR=0,58 (95%CI 0,36 – 0,82), p=0,0002. Dla objawów klinicznych uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy wynik nie był istotny statystycznie, w związku z tym objawy endoskopowe nie korelowały z objawami klinicznymi dyspepsji. W badaniach dotyczących efektywności klinicznej oceniano także bezpieczeństwo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W badaniu obserwacyjnym Mayrhofer et al. 2001 jakiegokolwiek działania niepożądane zgłosiło 15,1% pacjentów. Według charakterystyki produktu leczniczego ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla deksibuprofenu i ibuprofenu racemicznego jest zbliżone. Często występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypka, zaburzenia układu nerwowego (zmęczenie, bóle i zawroty głowy). Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia NLPZ to obrzęki, nadciśnienie, niewydolność serca oraz uszkodzenie nerek.

Poziom wiarygodności analizy ekonomicznej jest dość niski. Przeprowadzono nieprawidłowy typ analizy. Autorzy powinni zastosować analizę minimalizacji kosztów w sytuacji kiedy nie udowodniono różnic w efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa między interwencją, a komparatorem. Nie jest jasne pochodzenie danych o zyskanych latach życia (LYG) i latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Brak danych na lepszą przeżywalność i użyteczność. Koszt LYG jest wyższy od kosztu QALY. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Jedyne koszty różniące porównywane terapie to cena leku. Przyjęto błędne założenie limitu refundacji. Firma wnosi o wpisanie preparatu na listę leków refundowanych wydawanych z odpłatnością ryczałtową 3,20 zł, podobnie jak ibuprofen racemiczny. Cena

detailed Seractil 60 tabl. wynosi ■■■ zł, a ibuprofenu 60 tabl. ■■■ zł. Analiza zawyża koszty płatnika publicznego.

Poziom wiarygodności analizy wpływu na budżet również jest niski. Występują różnice we wniosku i analizie. Wniosek refundacyjny dotyczy tylko opakowań zawierających 10 i 30 tabletek natomiast analiza odnosi się także do opakowania zawierającego 60 tabletek. Docelowa populacja jest zawężona w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Przeprowadzono analizę wrażliwości, która dotyczy odpłatności na poziomie 30% i 50%, natomiast nie dotyczy odpłatności ryczałtowej do wysokości limitu 7,45 zł jak dla ibuprofenu racemicznego.

W opinii prof. Piotra Wilanda - Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii: „(...) lek ten nie jest powszechnie stosowany w Polsce i nie był też szerzej stosowany w Polsce, w tym również nie mam żadnych osobistych doświadczeń z tym lekiem. Jest to głównym powodem dla którego nie mogę wydać opinii, która powinna w moim przekonaniu, wynikać ze znajomości skuteczności i bezpieczeństwa danego leku, a nie wyłącznie w oparciu o piśmiennictwo.”

Istnieje szereg rekomendacji odnoszących się do grupy NLPZ i nigdzie nie jest wskazany konkretny preparat ze względu na brak różnic pomiędzy nimi. Seractil finansowany jest w Szwajcarii i na Węgrzech, natomiast nie jest finansowany w Australii, Finlandii, Słowacji i Francji. Wnioskodawca nie dostarczył żadnych danych odnośnie refundacji tego preparatu w innych krajach.

Preparat Seractil 200 mg w ilości 10 tabletek dostępny jest w sprzedaży odręcznej za cenę ok. ■■■ zł.

### **3.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Andrzej Lewiński**

Deksibuprofen jest preparatem znanym lekarzom, niezwykle zbliżonym do ibuprofenu racemicznego (mieszanka równomolowych ilości 2 enancjomerów prawoskrętnego i lewoskrętnego). Enancjomer prawoskrętny, którym jest deksibuprofen ma działanie hamujące COX1 i COX2. Można się było spodziewać, że w przedstawionych badaniach porównawczych (Stock, Gomez i Singer), czysty enancjomer prawoskrętny będzie wywierał silniejsze działanie w równoważnej dawce od ibuprofenu racemicznego. Prace nie wykazały aby deksibuprofen był skuteczniejszy i bezpieczniejszy, mimo iż tak, teoretycznie, powinno być. Jedynie badanie Gomez et al. 2006 wykazało, że jeżeli ocenia się metodami wziernikowania żołądka i dwunastnicy morfologiczne efekty działania deksibuprofenu i ibuprofenu racemicznego, to rzeczywiście deksibuprofen pokazuje niższy współczynnik żołądkowo-dwunastniczy i jelitowy uszkodzenia śluzówki. Jednak w ogóle się to nie pokrywało ze zgłaszanymi objawami dyspeptycznymi. W dwóch pozostałych pracach bezpieczeństwo okazało się identyczne przy stosowaniu tych dwóch preparatów, przy czym w pracach tych zastosowano taki model, aby sprawdzić czy dwa razy mniejsza dawka deksibuprofenu odpowiada swoją siłą działania, skutkami klinicznymi dwa razy większej dawce ibuprofenu racemicznego. Skoro skuteczność i bezpieczeństwo deksibuprofenu i ibuprofenu racemicznego są takie same, na stanowisko Agencji powinien mieć wpływ koszt. Proponowana przez producenta cena jest znacznie wyższa od ceny ibuprofenu, co nie jest korzystne dla płatnika publicznego. Jeżeli Rada miała by rekomendować finansowanie deksibuprofenu to tylko z zastrzeżeniem, że firma musi przeanalizować inny pułap cenowy i dostosować go do cen istniejących na rynku preparatów ibuprofenu. W przedmiotowej sprawie prof. Piotr Wiland nie odpowiedział na żadne z pytań, twierdząc, że nie zna tego preparatu i nie stosuje go w praktyce klinicznej. Ponadto nie zna powodów dla których Seractil ma być poddany procedurze oceny przez AOTM, skoro nadal nie jest znane uzasadnienie negatywnego stanowiska AOTM odnośnie tak istotnych leków jak leflunomid i abatacept.

Opinia o preparacie Seractil jest pozytywna, jednak jeżeli ma być on umieszczony na liście to równorzędnie z istniejącymi już innymi preparatami. Brak jest podstaw, żeby miała być stosowana inna taryfa dopłaty do tego leku. W przypadku gdy nie wykazano wyższości klinicznej i lepszego bezpieczeństwa deksibuprofenu Rada powinna kierować się kosztem.

### **3.4 Dyskusja i ustalenia**

W trakcie dyskusji prezentowano następujące argumenty:

- Wniosek należałoby odrzucić ponieważ nie spełnia standardów analizy efektywności klinicznej, jakość przedstawionych analiz jest bardzo niska. Podstawy teoretyczne wskazują, że deksibuprofen powinien być równoważny lub lepszy od ibuprofenu, jednak wszystkie elementy analizy są niepewne i w takim przypadku powinna nastąpić dyskwalifikacja wniosku pod względem formalnym i merytorycznym.
- Ibuprofen jest najbezpieczniejszym lekiem z grupy NLPZ, jest stosowany także u małych dzieci, ale jest 3 razy droższy od pozostałych leków z tej grupy.
- Wyniki badań wskazują na równoważność deksibuprofenu i ibuprofenu racemicznego pod względem efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, dlatego Rada mogłaby rekomendować finansowanie deksibuprofenu pod warunkiem obniżenia jego ceny.
- Ryzykowne byłoby rekomendowanie finansowania deksibuprofenu w sytuacji gdy stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii wskazuje na brak doświadczeń z powszechnego stosowania tego leku w Polsce, w tym stosowania go przez osobę Konsultanta Krajowego.
- Argument, że ekspert nie ma osobistych doświadczeń ze stosowania tego leku nie powinien stanowić przeszkody w wydaniu opinii, ponieważ osobiste doświadczenie zwykle ma charakter subiektywny i jest mało przydatne do oceny technologii medycznej.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie deksibuprofenu (Seractil®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, bólów pochodzenia mięśniowo – szkieletowego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem dostosowania kosztów terapii do poziomu kosztów terapii ibuprofenem.

Wynik głosowania: 10 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

## **4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych**

### **4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Ryszard Kurzawa – umowa o dzieło za wykład dla firmy GlaxoSmithKline oraz Teva Pharmaceuticals Poland,
- Tomasz Pasiński – główny badacz w badaniu ATHENA leku antyarytmicznego finansowanego przez firmę Sanofi Aventis,
- Michał Myśliwiec – wyjazd na Kongres Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego finansowany przez firmę Janssen-Cilag, a także wykład dotyczący heparyn, sponsorowany przez firmę Sanofi Aventis,

Rada wyłączyła Ryszarda Kurzawę i Tomasza Pasińskiego z głosowania w sprawie finansowania zonisamidu.

### **4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Lidia Becla**

Wniosek dotyczy zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną, z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione. Wniosek refundacyjny został zlecony Agencji Oceny Technologii Medycznych przez Ministra Zdrowia w dniu 31 lipca 2008 roku.

Według definicji WHO padaczka to przewlekłe zaburzenie charakteryzujące się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Padaczka lekooporna (jedna z wielu przyjętych definicji) to padaczka, w leczeniu której, zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Dane epidemiologiczne podają, że padaczka występuje u ok. 1% populacji na świecie, przy czym 30% z nich ma padaczkę lekooporną. Wskaźnik występowania nowych zachorowań na padaczkę w Polsce wynosi 50–70 chorych na 100 tys.

Zonisamid został zarejestrowany przez Komisję Europejską 10 marca 2005 roku w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.

Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu, wykazuje działanie na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, co powoduje przerwanie i ograniczenie rozprzestrzeniania wyładowań neuronalnych, a także działa modulacyjnie na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

Zaleca się jego stosowanie u osób dorosłych w dawce od 300 mg do 500 mg na dobę, a także u pacjentów nieleczonych preparatami indukującymi izoenzym CYP3A4 i w niektórych innych przypadkach w dawkach mniejszych niż 300-500 mg/dobę. Pacjenci z padaczką lekooporną mają najczęściej inne zaburzenia neurologiczne i wydaje się, że powinni stosować wyższe dawki. W leczeniu I rzutu padaczki lekoopornej stosuje się karbamazepinę, walproinian, fenytoinę lub etosuksymid. W drugim rzucie lub jako leczenie wspomagające stosuje się tiagabinę, gabapentynę, lamotryginę, lewetiracetam, okskarbazepinę i topiramát. Spośród leków nowej generacji w padaczce lekoopornej z objawami częściowymi w monoterapii mogą być stosowane tylko lamotrygina, okskarbazepina i topiramát.

Rekomendacje American Academy of Neurology i American Epilepsy Society mówią, że stosowanie zonisamidu uzasadnione jest w terapii dodanej u chorych na lekooporną padaczkę częściową, natomiast w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej brak jest wystarczających danych uzasadniających stosowanie zonisamidu.

W Prescrire International można znaleźć informację, że zonisamid nie jest bardziej skuteczny niż inne leki przeciwpadaczkowe stosowane obecnie w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami częściowymi, profil bezpieczeństwa zonisamidu zbliżony jest do profili innych leków przeciwpadaczkowych, podczas stosowania których dominują schorzenia neuropsychologiczne. Istnieje też dodatkowe ryzyko wystąpienia schorzeń związanych z hamowaniem anhidrazy węglanowej (zmniejszona potliwość, szok termiczny) oraz ryzyko reakcji nadwrażliwości, ze względu na chemiczną strukturę leku, zbliżoną do sulfonamidów.

Znaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania zonisamidu ze środków publicznych i wszystkie są pozytywne. Scottish Medicines Consortium uznał, że lek ten powinien być stosowany przede wszystkim u pacjentów, u których nie uzyskano spodziewanego efektu terapeutycznego starszymi lekami przeciwdrgawkowymi (karbamazepina, walproinian sodu) bądź z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji tych leków.

We Francji lek jest wpisany na listę leków refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków do stosowania w szpitalach i innych placówkach publicznej opieki zdrowotnej we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z wytycznymi.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee w Australii (PBAC) rekomenduje wpisanie preparatu zonisamid na listę świadczeń refundowanych ze środków publicznych do stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z napadami częściowymi, u których leczenie innymi lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosło satysfakcjonujących rezultatów. PBAC uzasadnił swoją decyzję minimalizacją kosztów w porównaniu do lamotryginy, która uznana została za odpowiedni komparator. Pośrednia analiza badań nad zonisamidem i lamotryginą wykazała, że zonisamid w dawce 400 mg nie jest gorszy i nie ma poważniejszych działań niepożądanych w porównaniu z lamotryginą w dawce 300 mg.

W Anglii National Health Service (NHS) opublikował informację, że stosowanie zonisamidu powinno być prawdopodobnie ograniczone do pacjentów, u których zawiodło leczenie skojarzone starszymi i nowymi lekami przeciwpadaczkowymi, do czasu uzyskania większego doświadczenia w jego stosowaniu.

W analizie efektywności klinicznej pomimo identyfikacji komparatorów, wykonano porównanie zonisamidu tylko z placebo, uzasadniając to brakiem bezpośrednich porównań zonisamidu z lekami najczęściej stosowanymi w tym wskazaniu oraz ograniczoną wiarygodnością analiz pośrednich. Nie jest jasne dla jakich okresów obserwacji przedstawiano wyniki poszczególnych metaanaliz, zamiennie opisywano okresy dostosowywania dawki leku i fazy podtrzymujące. Wykonywano 3 analizy w podgrupach przy czym podzielono badanych na takich, u których stosowano zonisamid w dawce 100-200 mg (nie jest to dawka zalecana w charakterystyce produktu leczniczego), 300-400mg i 400-500mg.

Analizę Wnioskodawcy porównano z przeglądem Cochrane'a. Do obydwu przeglądów włączono po 4 badania, które autorzy ocenili na 4-5 punktów w skali Jadad. Łącznie w badaniach brało udział 850 pacjentów, a okres obserwacji wynosił od 12-24 tygodni. Pomimo różnic w założeniach analiz wyniki są zbieżne. Przy ocenie 50% redukcji częstości napadów padaczkowych ogółem szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie z zonisamidem jest 2,44 razy większa niż w grupie placebo i wynik jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia zgonu jest mniejsza w grupie zonisamidu (dawka 300 mg dziennie lub wyższa), ale wynik jest na granicy istotności statystycznej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie poważnych działań niepożądanych, natomiast analizując działania niepożądane ogółem można zauważyć efekt dawki. Im większa dawka, tym większa szansa wystąpienia działań niepożądanych w grupie z zonisamidem w porównaniu z placebo. Odnotowano też istotne statystycznie różnice na niekorzyść zonisamidu przy ocenie częstości wycofywania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych można stwierdzić, że statystycznie istotne różnice na niekorzyść zonisamidu częściej występowały przy wyższych dawkach leków. Z danych Prescrire wynika, że wśród osób przyjmujących zonisamid dwa razy częściej występuje niepokój i drażliwość. Z danych Food and Drug Administration (FDA), European Public Assessment Report (EPAR) i Prescrire wynika, że częściej u pacjentów przyjmujących zonisamid występuje kamica nerkowa. FDA informuje, że leki przeciwpadaczkowe zwiększają dwukrotnie częstość myśli samobójczych.

Założenia analizy ekonomicznej nie są spójne z założeniami przeglądu systematycznego ponieważ wśród komparatorów wyróżniono lamotryginę, lewetiracetam oraz topiramę, natomiast w przeglądzie systematycznym zonisamid porównywano jedynie z placebo. W analizie uwzględniono jedynie zonisamid w dawce 300 mg uzasadniając to optymalną równowagą pomiędzy skutecznością i tolerancją zonisamidu. Nie wyróżniono kosztów bezpośrednich niemedycznych, a dane dotyczące skuteczności leczenia komparatorami nie pochodzą z przeglądu systematycznego, lecz z wrywkowych badań klinicznych. W modelu uwzględniono tylko 4 działania niepożądane: utratę masy ciała, problemy z koncentracją, wysypkę oraz nudności/wymioty. Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 15 lat, analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Wykonano analizę koszt-żyteczność.

Porównując zonisamid z lamotryginą można stwierdzić że zonisamid jest bardziej kosztowny i skuteczny, a koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi 74 287 zł. Porównując zonisamid do topiramatu okazało się, że zonisamid jest mniej skuteczny i bardziej kosztowny i jest terapią zdominowaną, natomiast w porównaniu z lewetiracetamem jest mniej kosztowny i bardziej skuteczny.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono 3 scenariusze. W scenariuszu podstawowym wzięto pod uwagę dwa warianty. Wariant pierwszy zakłada, że zonisamid przejmie udział w rynku wszystkich refundowanych leków przeciwpadaczkowych, wówczas dodatkowy koszt płatnika publicznego wynosi od ok. 2,6 mln zł w 2008 roku do ok. 24,3 mln zł w 2012 roku. W wariantcie drugim zonisamid przejmie udział w rynku tylko starszych leków przeciwpadaczkowych i wówczas inkrementalny koszt dla budżetu płatnika publicznego wyniósłby od 3,2 mln zł w 2008 roku do 29,5 mln zł w 2012 roku. Gdyby zonisamid był stosowany zgodnie ze wskazaniami nie miałby szans przejęcia udziału w rynku wszystkich refundowanych leków przeciwpadaczkowych oraz leków starszej generacji, tak jak to zakłada scenariusz optymistyczny. W scenariuszu optymistycznym inkrementalny koszt dla budżetu płatnika publicznego wyniósłby od 2 mln zł w 2008 roku do 18,3 mln zł w 2012 roku. Scenariusz pesymistyczny zakłada, że odsetek pacjentów leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym wyniesie 52,2% i cena zonisamidu wzrośnie o 15% i wówczas inkrementalny koszt dla budżetu płatnika publicznego wyniesie od 5,6 mln zł w 2008 roku do 51,3 mln zł w 2012 roku.

#### **4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski**

Leczenie padaczki jest bardzo zróżnicowane i nie ma ścisłych wytycznych postępowania w tej chorobie. Około 60% chorych leczonych lekami podstawowymi ma kontrolowane napady, natomiast u około 30% pacjentów, jeżeli typowa dawka leku nie daje pełnej kontroli napadów przede wszystkim można zwiększyć dawkę i zweryfikować poziom leku w surowicy, zmienić lek na inny z grupy pierwszego rzutu lub rozpocząć terapię skojarzoną. Nie ma ściśle określonych standardów postępowania w takich sytuacjach, wyboru terapii dokonuje się indywidualnie. Najlepiej byłoby, gdyby leczenie prowadzono w specjalistycznych ośrodkach epileptologicznych. Liczba pacjentów, którzy by wymagali leczenia skojarzonego, a część z nich nawet leczenia chirurgicznego, jest duża i wynosi, zdaniem ekspertów, ok. 60 tys. w Polsce. Dlatego nie można brać pod uwagę stworzenia ścisłego programu.

Wyniki badań oceniających efektywność kliniczną zonisamidu pokazują, że nie wnosi on nic nowego, ale też nie jest gorszy od innych leków przeciwdrgawkowych, jest mniej więcej tak samo skuteczny jak wszystkie inne preparaty stosowane w napadach padaczkowych. Ma natomiast inny mechanizm działania. Jednak nie można wyodrębnić grupy pacjentów, która mogłaby w sposób szczególny skorzystać ze stosowania tego leku.

Wyliczenia w analizie efektywności ekonomicznej są mało wiarygodne. QALY oszacowano na ok. 70 tys. zł. Wszystkie wyliczenia w analizie wpływu na budżet są zupełnie niemiernodajne, bo nie wiadomo jaka będzie praktyka po wprowadzeniu tego leku i na pewno zonisamid nie zastąpi podstawowych leków przeciwpadaczkowych i leków II rzutu. Zatem trudno jest ocenić jaki będzie udział zonisamidu w rynku.

Podsumowując, zonisamid jest lekiem przeciwdrgawkowym o udowodnionej skuteczności klinicznej, którego stosowanie wiąże się jednak ze znaczną liczbą działań niepożądanych. Jest wskazany u dorosłych pacjentów, u których leczenie preparatami pierwszego rzutu nie daje zadowalającej kontroli napadów. Nie można dobrze ocenić liczby pacjentów, którzy będą go otrzymywać, ponieważ nie ma ściśle określonych zasad farmakoterapii i nie wiadomo ilu spośród ponad 60 tys. pacjentów z napadami niedostatecznie kontrolowanymi terapią pierwszego rzutu otrzyma zonisamid. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wysoki i wynosi około 74 tys. zł. Ponieważ zonisamid,



ze względu na odmienny mechanizm działania, stwarza dodatkowe możliwości leczenia chorych z padaczką oporną na inne leki, wydaje się celowe finansowanie go ze środków publicznych.

#### **4.4 Dyskusja i ustalenia**

W trakcie dyskusji prezentowano następujące argumenty:

- Rada nie może ocenić aspektów ekonomicznych, ponieważ są one niewłaściwie opracowane. Analiza efektywności klinicznej jest dobra, skuteczność zonisamidu jest porównywalna do innych leków przeciwdrgawkowych.
- Jeżeli nie można wyodrębnić grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne, to lek ten jest dodatkową możliwością leczenia dla całej bardzo niehomogennej grupy pacjentów z padaczką lekooporną, istnieje jednak problem sposobu jego finansowania.
- Rada mogłaby rekomendować finansowanie zonisamidu, ale pod warunkiem obniżenia ceny. Niestety z powodu braku porównania skuteczności zonisamidu z innymi preparatami przeciwpadaczkowymi nie wiadomo do jakiej ceny należało by się odnieść przy wydaniu pozytywnej rekomendacji. Cena leku jest bardzo wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej.
- Nie wykonano pośredniej analizy skuteczności.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.

Wynik głosowania: 8 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Rada zwraca uwagę na brak przeglądu systematycznego dla wszystkich komparatorów spośród leków nowej generacji, brak analizy pośredniej, a także na wady analizy ekonomicznej, które uniemożliwiają ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego.

### **5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu zapalenia wątroby typu B w ramach wykazu leków refundowanych**

#### **5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Ryszard Kurzawa – umowa o dzieło za wykład dla firmy GlaxoSmithKline,
- Tomasz Pasierski - wykład i artykuł dla firmy Shering Plough,
- Michał Myśliwiec – badania kliniczne dla firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Ryszarda Kurzawę, Tomasza Pasierskiego i Michała Myśliwicę z głosowania w sprawie finansowania peginterferonu alfa-2a.

#### **5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Michał Farkowski**

Producent wnioskuje o przeniesienie finansowania preparatu z terapeutycznego programu zdrowotnego „leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C” do otwartej refundacji.

Zapadalność na WZW typu B wynosi 4,4 na 100 000 osób, 5% populacji jest zakażonych WZW B. Ważną rolę odgrywają szczepienia ochronne dla dzieci, które są powszechne i obowiązkowe. Zakażenie HBV może prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby, w którego następstwie rozwija się marskość wątroby. Ponadto wszyscy zakażeni są narażeni na wysokie ryzyko raka wątrobowokomórkowego.

Peginterferon alfa-2a jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bismonometoksyglikolem polietylenowym. Zaleca się podawanie go tylko raz w tygodniu w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda. Koszt brutto za opakowanie wynosi ■■■ zł.

Analiza efektywności klinicznej została oceniona wysoko, gdyż oparto ją na prawidłowym przeglądzie systematycznym i zidentyfikowano dwa duże badania RCT: Lau et al. 2005 dla populacji HBeAg(+) oraz Marcellin et al. 2004 dla chorych HBeAg(-), które udowodniły wyższość Pegasysu nad komparatorem – lamiwudyną w zakresie supresji wirerii, serokonwersji HBeAg lub normalizacji ALAT. Odstęp czasowy pomiędzy zakończeniem leczenia, a oceną jego wyników wynosił 24 tyg. i faworyzował wnioskowany preparat. Wyniki badań po 48 tyg. ciągłej terapii nie faworyzowały już żadnego z leków.

Analiza bezpieczeństwa jest niekompletna, pominięto w niej ważne działania niepożądane charakteryzujące terapię interferonami: zaburzenia psychiczne i neurologiczne, zmiany skórne (łysienie). EMEA, już na etapie rejestracji nałożyła na producenta Pegasysu obowiązek rocznego składania PSUR. Z raportu producenta wynikało, że jakiegokolwiek działanie niepożądane występuje ok. 7-krotnie częściej w trakcie leczenia peginterferonem niż lamiwudyną. Działania niepożądane, na które zwracają uwagę wszystkie agencje w rekomendacjach to zaburzenia psychiczne, takie jak depresja aż do prób samobójczych, stany splątaniowe, agresja. Pacjenci powinni mieć zapewnioną opiekę psychiatryczną podczas przyjmowania preparatu Pegasys.

Analiza ekonomiczna jest niskiej jakości, brak w niej odwzorowania praktyki klinicznej, brak źródeł niektórych danych. Ponadto wyłączono z analizy koszty leczenia działań niepożądanych, wykonano pobieżną analizę wrażliwości. Przedstawiono wyniki tylko jednego z analizowanych scenariuszy, najbardziej zbliżonego do praktyki klinicznej, podającego zakres ICUR ok. 34 tys.– 185 tys. zł. dla populacji HBeAg(+) i ok. 13 tys. – 205 tys. zł. dla populacji HBeAg(-).

Analiza wpływu na budżet również jest niskiej jakości, ze względu na brak odwzorowania praktyki klinicznej, pominięcie kosztów działań niepożądanych oraz prognozę sprzedaży nie testowaną w analizie wrażliwości. Pięcioletni koszt inkrementalny oszacowano na ok. 13 mln zł ale należy być ostrożnym w interpretacji tych wyliczeń.

Według opinii ekspertów, zagranicznych towarzystw naukowych oraz niektórych urzędów centralnych, preparat Pegasys jest jednym z podstawowych leków w terapii WZW B. Lek jest refundowany w Wielkiej Brytanii, Australii (tylko w lecznictwie szpitalnym), Francji, Słowacji, Szwajcarii.

Uchwałą RK z 17.03.2008 Rada Konsultacyjna nie rekomendowała przeniesienia lamiwudyny z programu terapeutycznego do otwartej refundacji.

Wydaje się, że pegyłowany interferon jest bardziej efektywny od lamiwudyny, jednak ma bardzo poważne działania niepożądane.

### **5.3 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Anna Jabłecka**

Istotą problemu nie jest ocenienie, który interferon należy stosować, tylko czy przenieść preparat Pegasys wskazany w leczeniu WZW typu B z programu terapeutycznego do otwartej refundacji.

Współczynnik zapadalności na WZW typu B w Polsce systematycznie spada. Problemem jest grupa chorych, którzy rozwijają w toku tego zakażenia przewlekłe zapalenie wątroby i po 5 latach jego trwania u 8-20% chorych rozwija się marskość wątroby. Ponadto ta grupa jest predysponowana do wystąpienia, w późniejszym okresie czasu, raka wątroby.

Śmiertelność jest bardzo wysoka, ponieważ w ciągu 5 lat umiera 20% chorych z wyrównaną marskością wątroby i 80% chorych z niewyrównaną marskością wątroby.

Nie można arbitralnie rozstrzygnąć, który lek należy stosować jako lek I rzutu, ponieważ może to być i interferon, i lamiwudyna. Efektywność kliniczna peginterferonu alfa-2a została zweryfikowana w dwóch badaniach - Lau et al. (2005) i Marcellin et al. (2004) - dobrze zaprojektowanych, wieloośrodkowych i częściowo zaślepionych. W badaniach tych porównano skuteczność kliniczną (w zakresie serokonwersji HBV DNA <math>10^5</math>, normalizacji ALAT, spadku wiremii) preparatu Pegasys w monoterapii lub w kombinacji z lamiwudyną vs monoterapię lamiwudyną w populacjach chorych odpowiednio, HBe Ag+ i HBe Ag-. Wykazano skuteczność kliniczną obu preparatów z przewagą preparatu Pegasys. Podczas stosowania peginterferonu alfa-2a szansa wystąpienia bardzo poważnych działań niepożądanych jest tak duża, że warunkuje to monitorowanie leczenia. Dlatego bezpieczniej jest dla chorych, aby preparat był podawany w ramach programu terapeutycznego. Mogą występować ciężkie działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci depresji, myśli samobójczych, zachowania agresywnego, stany splątania oraz inne zaburzenia stanu psychicznego. Do częstych i bardzo częstych działań niepożądanych zalicza się także stany gorączkowe, osłabienie, bóle kostno-stawowe, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, skórne objawy alergiczne.

Wnioskodawca nie uzasadnia dlaczego chce przenieść preparat z programu terapeutycznego do otwartej refundacji. Przedstawiona analiza nie uwzględnia aktualnej praktyki klinicznej, nie zaproponowano innej, skuteczniejszej farmakoterapii WZW typu B lub C, pominięto wysokie koszty działań niepożądanych, które są wielokrotnie częstsze u leczonych interferonami. Nie wykazano, że efektywność kliniczna, która obejmuje skuteczność farmakodynamiczną i bezpieczeństwo jest na tyle duża, że równoważy wysokie koszty, co by uzasadniało udostępnienie preparatu Pegasys w otwartej refundacji. Z uwagi na ww. powody oraz to, że w Polsce Pegasys jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu zarówno WZW typu B jak i WZW typu C w ramach bezpieczniejszego dla pacjentów programu terapeutycznego należy rekomendować niefinansowanie tego preparatu w otwartej refundacji.

#### **5.4 Dyskusja i ustalenia**

W opinii Rady stosowanie peginterferonu alfa-2a wiąże się ze znaczącą częstością występowania poważnych działań niepożądanych, dlatego też ze względu na bezpieczeństwo pacjentów terapia tym preparatem powinna być ściśle monitorowana. Dotychczasowa forma finansowania zapewnia większe bezpieczeństwo leczonym chorym i umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego oraz właściwą kwalifikację pacjentów do leczenia II rzutu.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje nieumieszczanie peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu zapalenia wątroby typu B, w wykazie leków refundowanych, natomiast rekomenduje niezmienną dotychczasową formę finansowania.

Wynik głosowania: 7 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

### **6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania chlorowodoru sewelameru (Renagel®) w leczeniu hiperfosfatemii w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w ramach wykazu leków refundowanych**

#### **6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – warsztaty naukowe dla firmy Genzyme.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania chlorowodorku sewelameru.

## **6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Bogusława Osińska**

Wniosek został złożony do MZ o umieszczenie preparatu Renagel na wykazie leków refundowanych. Ze względu na brak konkretnego wskazania we wniosku, w analizie weryfikacyjnej wniosek rozpatrywano wg wskazania rejestracyjnego: leczenie hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej. Renagel występuje także w postaci tabletek po 400 mg chlorowodorku sewelameru, jednak do AOTM nie dotarł wniosek o jego refundację.

Renagel jest stosowany w leczeniu hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów w przewlekłej chorobie nerek. Hiperfosfatemia polega na zwiększeniu stężenia fosforanów nieorganicznych w surowicy  $>1,4$  mmol/l, a w V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) powyżej 1,8 mmol/l. Hiperfosfatemia jest kluczowym zaburzeniem biochemicznym w mocznicy, prowadzącym do wielu powikłań (zwapnienia pozaszkieletowe, powikłania sercowo-naczyniowe).

Według danych NFZ w 2007r. było ok. 23 700 pacjentów dializowanych (hemodializy i dializy otrzewnowe). Chlorowodorek sewelameru uzyskał pierwszą rejestrację w Polsce w 2003r., natomiast rejestrację centralną w 2004 r.

Renagel zawiera sewelamer wiążący fosforan, nie zawierający metalu i wapnia. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym obniża on ich stężenie w surowicy. Do innych technologii o podobnym wskazaniu klinicznym zalicza się: nierefundowane preparaty zawierające węglan lub octan wapnia, węglan lantanu (Fosrenol®) i wodorotlenek glinu, który jest stosowany jedynie w ciężkiej hiperfosfatemii odpornej na konwencjonalne środki, jednak ta terapia wiąże się z wystąpieniem ciężkich powikłań.

Według opinii prof. dr hab. Bolesława Rutkowskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, wskazaniem do stosowania Renagelu lub Fosrenolu jest hiperfosfatemia  $>5,5 - 6$  mg/dl (występująca u ok. 15% dializowanych pacjentów). Prof. Marian Klinger, Przewodniczący Sekcji Nefrologicznej PTI wskazał na 3 grupy pacjentów, u których efektywne kosztowo może być stosowanie sewelameru:

- chorzy po 65 roku życia,
- chorzy leczeni od początku dializoterapii sewelamerem, stosowanym jako terapia II rzutu w sytuacji, gdy przy stosowaniu preparatów zawierających wapń nie udaje się obniżyć iloczynu Ca i P i terapii tej towarzyszy hiperkalcemia,
- chorzy dializowani, którzy ze względu na wiek lub towarzyszące choroby mają bezwzględne przeciwwskazania do przeszczepienia nerki.

Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta w dziedzinie nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek proponują aby finansować leczenie Renagelem w ramach kosztów procedury szpitalnej.

Wytyczne National Kidney Foundation z 2004 mówią, że związki wiążące fosfor oparte na wapniu nie powinny być używane u dializowanych pacjentów z hiperkalcemią albo tych, u których poziom parathormonu jest powyżej 150 pg/ml (16,5 pmol/l) w dwóch kolejnych pomiarach. U pacjentów dializowanych ze zwapnieniami w układzie naczyniowo sercowym lub innych tkankach miękkich preferowane są związki wiążące fosfor nie zawierające wapnia.

Wytyczne australijskie z 2005 roku wskazują, że związki Ca powinny być lekiem I rzutu u pacjentów, u których poziom  $Ca < 2,4$  mmol/l, a poziom PTH nie przekracza zalecanych wartości. Stosowanie związków Ca nie jest zalecane w przypadkach, gdy poziom Ca we krwi

jest  $>2,4$  mmol/l lub poziom PTH przekracza zalecane wartości. Należy wtedy stosować inne leki: sewelamer lub węglan lantanu.

Brytyjskie wytyczne z 2007 roku uzależniają stosowanie poszczególnych preparatów od sytuacji klinicznej chorego.

CADTH w 2006 roku opublikowała przegląd systematyczny i analizę ekonomiczną, gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sewelamerem, a związkami zawierającymi Ca dla istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak śmiertelność spowodowana różnymi przyczynami, śmiertelność spowodowana zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, hospitalizacje, częstość objawowej choroby kości, jakość życia. Efektywność kosztowa sewelameru jest niepewna; być może stosowanie sewelameru tylko u pacjentów poniżej 65 roku życia byłoby bardziej efektywne kosztowo, tym niemniej wymaga to potwierdzenia w badaniach.

PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sewelameru do leczenia hiperfosfatemii u dorosłych dializowanych pacjentów z PChN, u których poziom fosforu nie może być uregulowany innymi produktami leczniczymi i u których poziom fosforu we krwi jest wyższy niż  $1,6$  mmol/l lub iloczyn Ca i P jest większy niż  $4$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>.

Komisja Przejrzystości HAS z 2008 roku oceniając stosowanie Renagel w hiperfosfatemii u pacjentów dorosłych, u których stosuje się hemodializę lub dializę otrzewnową stwierdziła, że nie wykazano różnic między sewelamerem, a związkami Ca, w odniesieniu do oceny śmiertelności i zmiany nasilenia zwapnień, stąd stopień innowacyjności określono jako najniższy.

Scottish Medicine Consortium decyzją z 9 listopada 2007 rekomenduje niefinansowanie Renagelu przez NHS w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Jego działanie zostało ocenione jako nie mniej efektywne niż środki wiążące fosfor zawierające związki Ca oraz związane jest z mniejszą liczbą przypadków hiperkalcemii. Producent nie dostarczył jednak wystarczająco mocnych dowodów efektywności kosztowej.

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez Wnioskodawcę nie zawiera szczegółowego protokołu przeszukiwania baz danych, ocena badań została przedstawiona w zmodyfikowanej skali Jadad bez podania jej wzoru, ocena bezpieczeństwa została wykonana tylko na podstawie badań RCT włączonych do analizy skuteczności (brak uzasadnienia takiego zawężenia). Ze względu na czas powstania analizy nie uwzględniono szeregu badań. Autorzy raportu wykonali 4 porównania:

- sewelamer vs placebo,
- sewelamer vs związki wiążące fosfor zawierające wapń (CBPB) u pacjentów, którzy niedawno rozpoczęli dializoterapię,
- sewelamer vs CBPB u pacjentów dializowanych od dłuższego czasu (od 3 do 7,5 lat).

Czwarte porównanie dotyczyło pacjentów młodych, poniżej 18 roku życia, a wskazania rejestracyjne dotyczą pacjentów dorosłych, dlatego też pominięto to porównanie w analizie.

Porównując sewelamer z CBPB u osób, które niedawno rozpoczęły dializy, uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść sewelameru pomiędzy badanymi grupami, w odniesieniu do skorygowanego poziomu Ca (obniżenie), stężenia PTH (wzrost), poziomu całkowitego cholesterolu (obniżenie), poziomu cholesterolu LDL (obniżenie), mniejszej progresji zwapnień naczyniowych (po 18 miesiącach obserwacji). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami przy ocenie poziomu fosforanów we krwi.

W badaniu porównującym sewelamer z CBPB u pacjentów długo dializowanych wykazano w grupie sewelameru mniejszą hiperkalcemię, większą redukcję stężenia wapnia, cholesterolu całkowitego oraz redukcję kalcyfikacji naczyń wieńcowych, redukcję kalcyfikacji aorty. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic przy ocenie zmiany poziomu fosforanów, zmiany poziomu PTH, zmiany iloczynu Ca i P. Nie oceniano śmiertelności (wynik nieistotny statystycznie w przeglądzie Tonelli 2007 i badaniu DCOR opublikowanym w 2008r.), częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (wynik nieistotny statystycznie w badaniu DCOR), częstości hospitalizacji oraz jakości życia.

Z wniosku złożonego w MZ wynika, że do podczas przyjmowania sewelameru bardzo często lub często występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, obniżenie ciśnienia krwi lub nadciśnienie, świąd i wysypka. W analizie uwzględniono 6 badań, z których wynikało, że najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Tylko w jednym badaniu różnica była istotna statystycznie na niekorzyść sewelameru, w pozostałych badaniach wynik nie był istotny statystycznie.

W przeglądzie systematycznym Tonelli 2007 w wyniku analizy stwierdzono, iż poważne działania niepożądane takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i ból w klatce piersiowej występowały u 2-33% pacjentów. Na podstawie wniosku Genzyme Therapeutics Ltd., dotyczącego dorosłych pacjentów, u których prowadzona jest dializa otrzewnowa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami sewelameru i octanem Ca w odniesieniu do działań niepożądanych związanych z leczeniem. U pacjentów występowało zapalenie otrzewnej i mimo że nie dowiedziono także związku pomiędzy leczeniem sewelamerem a wystąpieniem zapalenia otrzewnej, tym niemniej konieczne jest monitorowanie tego rodzaju przypadków w okresie 2 lat. Podobne wnioski przedstawiła Komisja Przejrzystości HAS.

Analiza ekonomiczna została opracowana w 2006 r. i wobec tego mogą występować różnice danych kosztowych. Ponieważ w analizie efektywności klinicznej różnice istotne statystycznie były tylko w odniesieniu do surogatów, analiza ekonomiczna została oparta na modelu klinicznym Huybrechts 2005, gdzie wykazano istotny statystycznie wpływ sewelameru na zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Nie dokonano oceny wiarygodności tego modelu ze względu na brak znajomości danych pierwotnych z badań klinicznych. Ponadto przedstawiono dwa dodatkowe modele bazujące na założeniu, iż zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych może skutkować zwiększeniem liczby przeszczepów nerek, a więc uniknięciem leczenia dializami. Założenia z tych modeli muszą zostać potwierdzone w badaniach klinicznych, prawdopodobny związek pomiędzy nasileniem kalcyfikacji a umieralnością związaną z incydentami sercowo-naczyniowymi u dializowanych pacjentów wymaga dalszego potwierdzenia w badaniach długoterminowych. Ocena kosztów jest dyskusyjna ponieważ nie podano źródeł przyjętych kosztów, pominięto koszty dializy otrzewnowej i innych kosztów związanych z leczeniem dializami lub transplantacją, pominięto koszty działań niepożądanych. Horyzont czasowy przyjęty w analizie podstawowej wynosi 13 lat. Analiza została wykonana z perspektywy płatnika. Różnica kosztów przy zastosowaniu sewelameru zamiast preparatu zawierającego Ca wynosi ok. 7 300 zł, zyskane przeżycie wynosi 0,18 LYG, a inkrementalny koszt (ICER) LYG wynosi 40 529,74 zł. Przedstawiono także cztery warianty dodatkowe oparte na założeniu, że w grupie 100 osób, u których uniknięto 4 incydentów sercowo-naczyniowych wykonuje się w 1. wariantcie jeden dodatkowy przeszczep, w 2. wariantcie dwa przeszczepy itd.

Analiza wpływu na budżet została przedstawiona w postaci różnicy kosztów pomiędzy leczeniem sewelamerem i węglanem wapnia 1 500 pacjentów w ciągu jednego roku, przy czym liczba pacjentów została określona przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii jako osoby, które wymagają podjęcia natychmiastowej terapii Renagelem. Różnica kosztów dla ww. wariantu wynosi 11 mln zł na rok, natomiast przyjmując liczbę pacjentów

6 885 (brak informacji, na jakiej podstawie Wnioskodawca oszacował tę liczbę) różnica kosztów wynosi ok. 50,2 mln zł.

Według danych NFZ w 2007 było dializowanych w Polsce 23 626 osób. W opracowaniu Manns 2006 jest mowa o oszacowaniach dostarczonych przez producenta, z których wynika, że ok. 20,8% dializowanych pacjentów jest leczonych sewelamerem, co odpowiada ok. 4 900 pacjentom w Polsce. Według Canadian Organ Replacement Registry z 2002 r. 51% dializowanych pacjentów w Kanadzie jest w wieku  $\geq 65$  roku życia. W rekomendacjach HAS z 2008 r. zawarto stwierdzenie, iż 70 – 95% pacjentów dializowanych wymaga aktywnego leczenia hiperfosfatemii.

Autorzy analizy nie sprecyzowali jaka jest perspektywa analizy. Nie oszacowano aktualnej pozycji rynkowej omawianej technologii, ani spodziewanego odsetka populacji, jaka będzie jej używać, jako zamiennik w danym wskazaniu. Brak jest oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej technologii. Nie wzięto pod uwagę scenariusza przedstawiającego „istniejącą praktykę” oraz różnych wariantów „nowego scenariusza”.

W przypadku ustalenia wysokiego stopnia refundacji preparatu Renagel, a więc niskiej ceny dla pacjenta, braku ograniczenia wskazań do stosowania preparatu Renagel, przy jednoczesnym braku refundacji związków wapnia, zapewne można liczyć się z sytuacją, w której lek będzie przepisywany dla większej populacji, aniżeli założona w analizie podstawowej (tj. 1 500 osób).

### **6.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Tomasz Pasiński**

Obecnie liczba pacjentów dializowanych w Polsce wynosi 23 620, niezależnie od rodzaju dializy. 11 listopada br. ukazał się przegląd systematyczny pochodzący z Nephrology Dialysis Transplantation, dotyczący dowodów wskazujących na zagrożenie zaburzeniami metabolicznymi u chorych z niewydolnością nerek. Zamieszczone tam dane wskazują na ryzyko związane z hiperfosfatemią, w mniejszym stopniu z hipokalcemią i dużym stężeniem PTH.

Przedstawiona analiza wykazuje pewne słabości. Sewelamer nie jest skuteczniejszy w obniżaniu poziomu fosforu, wapnia, natomiast poprzez inny mechanizm działania nie powoduje wzrostu kalcemii. Analiza Tonelli i wsp (2007) pokazała, że sewelamer jest trochę słabszym lekiem obniżającym poziom fosforu. CBPB w porównaniu z sewelamerem w większym stopniu obniżało stężenie fosforu w surowicy - o 0,12 mmol/l.

Jedyne badanie, które z założenia miało określić wpływ leczenia sewelamerem na przeżycie, to opublikowane w 2007 roku badanie DCOR, które było randomizowanym wielośrodkowym badaniem otwartym, z grupą kontrolną (łącznie 2 103 pacjentów), ale prawie połowa, bo aż 46% pacjentów odpadło z badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym była śmiertelność ze wszystkich przyczyn, nie różniła się ona w grupie leczonej sewelamerem vs leczonej preparatami wapnia (267 vs 275 zgonów, śmiertelność roczna 15 vs 16.1/100 pacjento-lat). W z góry założonej analizie podgrupy pacjentów poniżej 65 roku życia, obejmujących 44% całej grupy stwierdzono mniejszą śmiertelność u leczonych sewelamerem (18.2 vs 23.4 /100 pacjento-lat). W grupie chorych młodszych sewelamer był bardziej szkodliwy niż sole wapnia.

W badaniu RIND Block i wsp. oceniono śmiertelność w grupie 127 pacjentów, u których podjęto dializę i którzy zostali przypisani losowo do sewelameru lub CBPB. Podczas okresu obserwacji wystąpiły 23 zgony w grupie CPBP i 11 w grupie sewelameru (śmiertelność roczna 5.3 vs 10.6/100 pacjento-lat). Ale był to drugorzędowy punkt końcowy, a korzyści obserwowano po wydłużeniu okresu obserwacji do 5 lat.

Istnieją dane, że kalcyfikacje są silnym czynnikiem ryzyka u osób dializowanych, natomiast nie ma danych na ile odwracanie kalcyfikacji to ryzyko modyfikuje.

U chorych dializowanych wydłużenie życia jest droższe, ponieważ dochodzą koszty dializy. W artykule z 2007 roku Tonelli oszacował, koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) na 77 600\$. W konkluzji stwierdzono jednak: „ Although a lower cost per QALY gained is realized when only patients older than 65 years are treated, this strategy remains economically unattractive, particularly given the uncertainty of clinical benefit in this group”.

Wniosek prof. Bolesława Rutkowskiego, aby finansować stosowanie tego leku u wszystkich dializowanych z hiperfosfatemią nie znajduje oparcia w dotychczasowych badaniach. Wniosek Prof. Klingera o finansowanie osób dializowanych powyżej 65 roku życia ma mocniejsze podstawy, ale opiera się jedynie na analizie podgrupy z badania DCOR. Wydaje się, że finansowane ze środków publicznych powinno być ograniczone do dializowanych chorych z hiperfosfatemią i hiperkalcemią lub/i wysokim Ca x P, oraz wykazujących niskie stężenie parathormonu.

#### **6.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Bolesław Rutkowski**

Chlorowodorek sewelameru jest lekiem znanym w Polsce od 5-6 lat. Pierwsze publikacje na jego temat pojawiły się ponad 10 lat temu, a w ciągu ostatnich 2 lat ukazały się dużo większe publikacje, obejmujące wieloletnie doświadczenia w stosowaniu tego leku. Renagel jest niewapniowym preparatem, wiążącym fosforany w przewodzie pokarmowym, co zapobiega hiperfosfatemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Hiperfosfatemia stanowi jedno z głównych zagrożeń rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowy, powoduje zwapnienia w naczyniach m. in. wieńcowych. Pierwszym lekiem stosowanym z powodzeniem w hiperfosfatemii był wodorotlenek glinu. Okazało się, że glin wchłania się w przewodzie pokarmowym i dostaje się do krwi powodując nie tylko nasilenie niedokrwistości, ale także encefalopatię. Obecnie stosowany jest bardzo rzadko i krótko przy wystąpieniu wysokiej wartości hiperfosfatemi, tak aby nie dopuścić do akumulacji soli glinu. Aktualnie jako główne leki podaje się preparaty zawierające wapń. Niestety mogą one powodować hiperkalcemię i nasilać zwapnienia w układzie sercowo-naczyniowym. Sewelamer wydaje się być lekiem, który jest pozbawiony tego typu działań i może być stosowany nawet u pacjentów z hiperkalcemią. Ponadto wykazano, że jego skuteczność w obniżaniu poziomu fosforu, a także profil bezpieczeństwa jest porównywalny do soli wapnia. Podawanie Renagelu u nowodializowanych pacjentów zapobiega rozwijaniu się zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym i zmniejsza śmiertelność o 50%. W badaniach nie wykazano większej różnicy śmiertelności w całej grupie leczonych, natomiast znaleziono podgrupę powyżej 65 roku i podgrupę noworozpoczynających leczenie, u których wykazano różnicę śmiertelności na korzyść sewelameru. W Polsce 48% pacjentów kwalifikuje się do dializ i są to chorzy po 65 roku życia, a w całej grupie dializowanych 43% pacjentów ma więcej niż 65 lat.

Terapia solami wapnia jest najtańsza i jeżeli pacjent nie ma skłonności do hiperkalcemii z powodzeniem można ją stosować, natomiast u 15-20% bezwzględnie powinien być zastosowany sewelamer.

Najprostszym udostępnieniem chlorowodoru sewelameru byłoby umieszczenie go na liście leków refundowanych.

#### **6.5 Dyskusja i ustalenia**

W trakcie dyskusji prezentowano następujące argumenty:

- Nie ma powodu, dla którego sewelamer miałby być lekiem I rzutu. Wiąże on fosforany w przewodzie pokarmowym z podobną siłą jak preparaty zawierające wapń. Jedynie w osteodystrofii nerkowej przebiegającej z adynamiczną chorobą kości nie wolno stosować soli wapnia.



- Chlorowodorek sewelameru obniża poziom fosforu u pacjentów dializowanych z porównywalną skutecznością jak sole wapnia.
- Renagel jest lekiem niezbędnym tylko u pewnej części chorych, u których terapia solami wapnia jest nieskuteczna, którzy nie tolerują preparatów wapnia lub mają hiperkalcemię.

Przegłosowano następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie chlorowodoru sewelameru (Renagel®) w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych, po niepowodzeniu leczenia lub nietolerancji wapniowych preparatów wiążących fosforany.

Wynik głosowania: 7 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

## **7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz innych nowotworów litych z osteoblastycznymi lub mieszanymi przerzutami do kości, w ramach katalogu chemioterapii programów leczenia nowotworów**

### **7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Ryszard Kurzawa – główny badacz w badaniu klinicznym sponsorowanym przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Ryszarda Kurzawę z głosowania w sprawie finansowania kwasu zoledronowego.

### **7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Łukasz Tanajewski**

Producent - Novartis Poland Sp. z o. o., zwrócił się do NFZ z prośbą o umieszczenie preparatu Zometa (acidum zoledronicum) w katalogu chemioterapii. Minister Zdrowia zlecił AOTM dokonanie oceny kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, innymi guzami litymi lub rakiem nerki.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości, a także leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH - tumor-induced hypercalcemia).

Problem decyzyjny ujęty we wniosku dotyczy raka prostaty (prewencja zdarzeń kostnych, hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową), raka piersi, płuc, innych guzów litych, raka nerki (prewencja zdarzeń kostnych). Przerzuty do kości występują najczęściej w przebiegu raka gruczołu krokowego (70-75%), raka piersi (65-75%) i raka płuca (30-40%), raka tarczycy (50%). Najczęściej spotykanym objawem przerzutów do kości jest ból. Zaawansowane przerzuty prowadzą także do złamań patologicznych (głównie kości kręgosłupa, udowej, ramieniowej). Objawy te pogarszają możliwości ruchowe stawów, znacząco pogarszając jakość życia pacjenta. Powikłania kostne obejmują także hiperkalcemię, która zaliczana jest do stanów zagrażających życiu.

Brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dla Polski odnośnie liczby pacjentów z nowotworami złośliwymi z przerzutami do kości, jak również brak jest danych dotyczących liczby pacjentów, u których możliwe jest leczenie bisfosfonianami. Wg danych NFZ liczby pacjentów leczonych na poszczególne nowotwory wyniosły w 2007 r.: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (58 tys.), piersi (103 tys.), nerki (26 tys.), oskrzela i płuca (47 tys.).

Krajowy Rejestr Nowotworów: w 2005 r. 7 095 nowych przypadków raka prostaty, 13 385 raka piersi, zakładając częstość przerzutów w raku prostaty 80% (Carlin 2000) oraz 70% dla raka piersi (Parkin 1999), szacunki zapadalności wynoszą 5 676 nowych przypadków raka prostaty z przerzutami, 9 369 – raka piersi z przerzutami (szacunek prof. Edwarda Czerwińskiego).

Zmiany w kościach wiążą się z obecnością komórek nowotworowych lub mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach albo jako efekt leczenia przeciwnowotworowego. Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, opisuje pojęcie „zdarzeń kostnych” (SRE – skeletal-related events)

Niezależnie od patogenezы ważnymi klinicznie SRE są złamanie patologiczne kręgow lub innych kości, kompresja rdzenia kręgowego, hiperkalcemia, wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Hiperkalcemia (TIH) dotyczy 10–20% wszystkich chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym. Nierozpoznana i nieleczona znacząco pogarsza jakość życia chorych, a nierzadko doprowadza do wcześniejszej śmierci.

Zometa jest roztworem zawierającym w 100 ml 0,9% m/v roztworu chlorku sodu lub 5% m/v roztworu glukozy, podawany w trwającej co najmniej 15 minut infuzji, co 3 do 4 tygodni. W hiperkalcemii stosowana jest pojedyncza infuzja. Innymi preparatami refundowanymi w leczeniu przerzutów nowotworów do kości są pamidronian disodowy, przyjmowany dożylnie oraz kłodronian disodowy podawany doustnie. Cena producenta brutto preparatu Zometa (z 7% VAT) wynosi ■■■ zł. Komparatory są tańsze, najdroższy z nich - Aredia ma cenę ok. ■■■ zł.

NICE nie rekomenduje kwasu zoledronowego w leczeniu raka prostaty. Natomiast terapia bisfosfonianami jest rekomendowana w leczeniu objawowych przerzutów do kości kiedy inne środki lecznicze okazały się nieskuteczne. Polska Unia Onkologii uznała zoledronian za skuteczny w nowotworach gruczołu krokowego z przerzutami do kości, natomiast jeżeli miałby wejść do powszechnej praktyki trzeba uzyskać dane świadczące jednoznacznie o korzystnym stosunku kosztów stosowania zoledronianu do jego skuteczności klinicznej. Wytyczne postępowania klinicznego w raku piersi American Society of Clinical Oncology 2003 nie rekomendują zoledronianu jako preparatu lepszego niż pamidronianu. W opracowaniu Institute for Myeloma & Bone Cancer Research, The Oncologist 2005, kwas zoledronowy jest pierwszym bisfosfonianem, który wykazał znaczącą i długotrwałą skuteczność kliniczną w zmniejszaniu powikłań kostnych u pacjentów ze złośliwym szpiczakiem mnogim i innymi nowotworami litymi z przerzutami do kości (włączając raka piersi, prostaty i płuc).

Kwas zoledronowy (Zometa) jest refundowany w Australii, Belgii, Estonii, Francji, Słowacji, Szwecji, Szwajcarii, Stanach Zjednoczonych. Kraje, które nie refundują preparatu Zometa to Finlandia, Kanada, Łotwa, Nowa Zelandia, Szkocja

Przez Wnioskodawcę zostały przedstawione dwie analizy skuteczności klinicznej. Analiza I dotyczy porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa kwasu zoledronowego z pamidronianem i kłodronianem w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu porównującym zoledronian z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych związanych ze śmiertelnością. W porównaniu innych bisfosfonianów z placebo także nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych związanych ze śmiertelnością.

Analiza II to analiza efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. W badaniu porównującym zoledronian z placebo wykazano istotną statystycznie skuteczność

zoledronianu 4 mg w leczeniu pacjentów z rakiem prostaty w odniesieniu do następujących punktów końcowych: liczby pacjentów z przynajmniej jednym powikłaniem kostnym (po 15 i 24 miesiącach obserwacji), czasu do pierwszego powikłania kostnego (po 15 i 24 miesiącach obserwacji), średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na 1 pacjenta na rok – SMR (po 15 i 24 miesiącach obserwacji). Wykazano także istotną statystycznie skuteczność zoledronianu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi (po 13 miesiącach obserwacji) i z rakiem nerki (po 9 miesiącach obserwacji) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: liczby pacjentów z przynajmniej jednym powikłaniem kostnym, czasu do pierwszego powikłania kostnego, średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na 1 pacjenta na rok – SMR (po 9 i 21 miesiącach dla raka nerki). Zoledronian jest również skuteczny w leczeniu pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi w odniesieniu do czasu do pierwszego powikłania kostnego (po 9 miesiącach obserwacji).

Porównując zoledronian z placebo włączając hiperkalcemię wykazano istotną statystycznie skuteczność zoledronianu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi (po 13 miesiącach obserwacji) i rakiem nerki (po 9 miesiącach obserwacji) w odniesieniu do liczby pacjentów z przynajmniej jednym powikłaniem kostnym OR=0,42 (0,24; 0,75) i czasu do pierwszego powikłania kostnego (p=0,004).

Wykazano istotną statystycznie skuteczność zoledronianu 4 mg w leczeniu pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi (po 9 i 21 miesiącach obserwacji) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: liczby pacjentów z przynajmniej jednym powikłaniem kostnym, czasu do pierwszego powikłania kostnego, średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na 1 pacjenta na rok (SMR).

Jedynе bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej zoledronianu i pamidronianu (Rosen 2005) u pacjentów z rakiem piersi wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w prewencji zdarzeń kostnych, w zakresie odsetka pacjentów z co najmniej jednym SRE oraz wskaźnika chorobowości kostnej (z uwzględnieniem lub nie hiperkalcemii), różnice nieistotne na korzyść zoledronianu.

Porównanie innych bisfosfonianów z placebo poczyniono tylko dla populacji pacjentów z rakiem prostaty. Wykazano, że brak jest dowodów na skuteczność kłodronianu i pamidronianu w prewencji SRE, różnice nieistotne na korzyść kłodronianu i pamidronianu.

Porównując zoledronian z placebo u pacjentów bez przerzutów do kości nie wykazano skuteczności zoledronianu i innych bisfosfonianów w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem prostaty bez przerzutów.

Porównując zoledronian z placebo wykazano istotnie statystyczne efekty kliniczne w zakresie redukcji bólu (w skali BPI i zmniejszenie zużycia środków przeciwbólowych) dla populacji pacjentów z rakiem prostaty oraz pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi (w skali BPI). W porównaniu innych bisfosfonianów z placebo wykazano, że brak jest dowodów na skuteczność kłodronianu i pamidronianu w redukcji bólu.

W badaniu porównującym zoledronian z placebo odnotowano nieistotną różnicę w częstości występowania TIH pomiędzy grupami dla pacjentów z rakiem piersi; wśród pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi – w grupie zoledronianu istotnie statystycznie rzadziej epizody TIH.

W analizie bezpieczeństwa u pacjentów z rakiem prostaty wykazano, że w grupie zoledronianu w dawce 4 mg u większego odsetka pacjentów niż w grupie placebo występowały następujące działania niepożądane: uczucie zmęczenia, gorączka, infekcje grypopochodne. Wykazano, że w grupie pamidronianu u większego odsetka pacjentów niż w grupie placebo występowała gorączka, w grupie kłodronianu ogółem u większego odsetka pacjentów niż w grupie placebo występowały działania niepożądane. Badania obserwacyjne (7 retrospektywnych badań klinicznych) odnotowują, że stosowanie dożylnych

bisfosfonianów wiąże się z ryzykiem wystąpienia martwicy kości szczękowej. Tego zjawiska nie obserwowano w badaniach randomizowanych.

U badanych z rakiem piersi wykazano, że w grupie zoledronianu w dawce 4 mg u większego odsetka pacjentów niż w grupie pamidronianu występowała anoreksja. W grupie zoledronianu istotnie statystycznie częściej występowały gorączka i bóle w nadbrzuszu. W grupie placebo częściej występowały bóle kości (NNT=8 (4,114).

U pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi odnotowano, że w grupie zoledronianu istotnie statystycznie częściej występowały: nudności (po 9 i 21 mies.). Po 21 miesiącach w grupie placebo istotnie częściej ból kości (NNT=11 (6,119).

U pacjentów z rakiem nerek hipokalcemia istotnie częściej występowała w grupie zoledronianu.

Analiza ekonomiczna I nie jest zgodna z wytycznymi AOTM. W analizie uwzględniono nieaktualną cenę preparatu (raport jest z 2005 r.). Horyzont czasowy nie obejmuje czasu do zgonu wszystkich pacjentów, mimo że wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, nie wykonano analizy kosztów efektywności.

W Analizie ekonomicznej II: „Kwas zoledronowy – analiza użyteczności kosztów i analiza wpływu na system ochrony zdrowia” nie uwzględniono kosztów badań diagnostycznych wymaganych przed podaniem dożylnie bisfosfonianów.

Wątpliwości budzi brak spójności wyników zdrowotnych zawartych w analizie kosztów-konsekwencji (które zostały uwzględnione w analizie kosztów użyteczności) z parametrami wejściowymi modelu. Nie jest jasne w jaki sposób z parametrów wejściowych uzyskano wyniki zdrowotne.

Średni koszt 15 miesięcznej terapii raka prostaty preparatem Zometa kosztuje 21 331 zł.

Analiza uwzględnia koszty z 2005 r. Z uwagi na fakt, że kluczowy dla wyniku analizy koszt preparatu, przyjęty w wysokości [REDAKT] zł (cena hurtowa producenta z 7 % VAT), jest większy od kosztu preparatu w 2008 r. – [REDAKT] zł (analiza II, zgodna z ostatnią propozycją cenową producenta – pismo producenta do NFZ z dnia 9 maja 2008 r.) koszt jednorazowego podania zoledronianu i koszty 15-miesięcznej terapii w analizie są zawyżone. Na podstawie przeprowadzonej przez autorów raportu analizy progowej, w której zmiennymi były cena preparatu oraz koszty leczenia złamań można oszacować aktualne koszty różniące 15-miesięcznej terapii w porównaniu z brakiem leczenia bisfosfonianami. Przyjmując koszt pojedynczego podania preparatu jaki przyjęto w 2008 r. tj. [REDAKT] zł. (Analiza II), średni koszt różniący wyniósłby około 18 400. Przyjmując koszty leczenia złamań zbliżone do tych z analizy z 2008 r. (ok. 4000), średni koszt różniący, zakładając koszt podania preparatu z marżą 5% ([REDAKT], a więc i tak wyższy niż w 2008 r.) wyniósłby ok. 20 000 zł.

Analiza wpływu na budżet została przedstawiona bez uwzględnienia podziału na nowotwory. Przedstawiono 3 scenariusze. Scenariusz istniejący uwzględnia średnie tempo zmian sprzedaży bisfosfonianów w latach 2005-2007 i zakłada utrzymanie się tego trendu sprzedaży w kolejnych latach. Oszacowano liczby pacjento-terapii pamidronianem disodowym i klodronianem disodowym obecnie i w kolejnych latach na 7676 obecnie, 7797 w roku pierwszym, 7936 w roku drugim. Porównywano koszty scenariusza istniejącego z nowym scenariuszem w trzech wariantach. Wariant I (podstawowy) zakłada, że część pacjentów leczonych pamidronianem disodowym przejdzie na leczenie kwasem zoledronowym (7% w pierwszym roku, 15% w drugim roku), a liczba pacjento-terapii preparatami klodronianu disodowego nie ulegnie zmianie. Wariant II (alternatywny) zakłada, że proporcjonalnie do ilości prognozowanych pacjentoterapii preparatami pamidronianu disodowego i klodronianu disodowego część chorych (7% w pierwszym roku, 15% w drugim roku) przejdzie na leczenie kwasem zoledronowym, a wariant III (alternatywny) mówi, że liczba pacjento-terapii pamidronianem disodowym oraz klodronianem disodowym

pozostanie na prognozowanym, a leczeniem kwasem zoledronowym zostaną objęte osoby dotychczas nie leczone (zwiększy się łączna liczba chorych leczonych bisfosfonianami). Ponadto scenariusz istniejący porównywano z wyżej wymienionymi wariantami w scenariuszach skrajnych: optymistycznym (z mniejszymi o połowę odsetkami przejść na leczenie zoledronianem tj. 3,5% w pierwszym roku, 7,5% w drugim roku) i pesymistycznym (I z większymi o połowę odsetkami przejść na leczenie zoledronianem tj. 14% w pierwszym roku, 30% w drugim roku).

Odnosnie przyjętych scenariuszy dyskusyjne wydaje się przyjęcie założenia o przejściu z leczenia obecnie refundowanymi preparatami na zoledronian pacjentów z nowotworami innymi niż prostaty (nie udowodniono wyższej skuteczności dla tych grup pacjentów). Przyjęta metoda szacunku populacji nie pozwala na określenie kosztów oddzielnie dla rozpatrywanych wskazań. Ponadto przyjęta liczba dodatkowo leczonych bisfosfonianami (III wariant) jest równa liczbom wynikającym z założonych odsetków (I i II wariant analizy). Nie ma wyjaśnienia podstaw tego założenia.

### **7.3 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Rafał Suwiński**

Należy zwrócić uwagę czy rekomendowany lek ma być stosowany w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i innymi nowotworami, czy w leczeniu pacjentów z przerzutami do kości. Rozważanie refundacji w prewencji zdarzeń kostnych jest bezprzedmiotowe, ponieważ lek nie jest w tym wskazaniu zarejestrowany.

Kwas zoledronowy jest skuteczny w redukcji zdarzeń kostnych u chorych z rakiem gruczołu krokowego, piersi, płuca i z innych nowotworami, ale ponieważ lek jest droższy niż bisfosfoniany, refundacja kwasu zoledronowego wydaje się uzasadniona w tych przypadkach, w których wykazuje on większą skuteczność kliniczną niż bisfosfoniany. Na podstawie danych taką grupą pacjentów są chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, u których wystąpiła oporność na leczenie hormonalne.

Wszyscy eksperci rekomendują refundowanie kwasu zoledronowego, aczkolwiek kilku miało pewne uwagi, zastrzeżenia. Pozytywna opinia dotycząca refundacji w raku piersi wynikała z obiecującego tytułu badania klinicznego Rosena, w którym pisano, że kwas zoledronowy wykazuje wyższość nad pamidronianem w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami do kości, natomiast bardziej wnikliwa analiza wykazuje, że ten zysk był tylko w podgrupach i tylko w odniesieniu do drugoplanowych celów badania.

Grupą pacjentów, która może odnieść zysk ze stosowania kwasu zoledronowego są chorzy na raka gruczołu krokowego opornego na przynajmniej jedną linię hormonoterapii, u których są rozpoznane przerzuty do kości. W pozostałych wskazaniach, z uwagi na udokumentowaną skuteczność można się zastanowić nad częściową refundacją.

### **7.4 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z powodu braku danych na temat efektywności kosztowej. Jednocześnie Rada rekomenduje niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa<sup>®</sup>) w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

## **8. Zakończenie posiedzenia**

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:45.