



**Protokół z posiedzenia 16/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 28 października 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
(Przewodniczący Rady, nieobecny w zakresie punktów 5.4 - 6.0)
Prof. Dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
(Wiceprzewodniczący Rady)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński (obecny do punktu 6.0)
Dr hab. n. med. Anna Jabłecka
Prof. dr hab. n. med. Kurzawa
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Prof. dr hab. n. med. Jacek Spławiński (obecny do punktu 6.4)
Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński
Lek. med. Rafał Zyśk

Nieobecni członkowie Rady:

Prof. nadzw. dr hab. Janusz Limon

Osoby zaproszone

Dr n. med. Artur Antoniewicz	Klinika Urologii CMKP Oddział Urologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.5)
Dr hab. n. med. Rafał Nizankowski	Collegium Medium Uniwersytet Jagielloński (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.3)

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Mgr Jadwiga Czczot
Mgr Anna Chodacka
Katarzyna Jagodzińska
Mgr Ewa Kiersztyn
Dr n. med. Zbigniew Król
Lek. med. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Krzysztof Orłowski
Marta Stasiak
Marcin Trojniak

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:30.

Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Przewodniczącego Rady, Romualda Krajewskiego.

2. Sprawy różne

- Romuald Krajewski poruszył problem dotyczący opinii eksperckich i uczestnictwa ekspertów na posiedzeniach Rady Konsultacyjnej. Podkreślił, iż eksperci nie są zainteresowani przedstawianiem opinii ze względu na konieczność wypełniania oświadczenia do Rejestru Korzyści. Zdaniem członków Rady opinia ekspercka, zwłaszcza Konsultantów Krajowych jest niezbędna i bardzo pomocna w wydaniu rekomendacji, ponieważ przybliży aktualną praktykę, a także nowości dotyczące danej jednostki chorobowej. Opinie ekspertów mają różną wartość, ale powinny być brane pod uwagę w procesie przygotowywania rekomendacji. Bardzo pożądanym jest aktywny udział ekspertów w posiedzeniu Rady Konsultacyjnej.
- Romuald Krajewski zwrócił się również do dyrektora AOTM, Wojciecha Matuszewicza z sugestią, że przedstawianie ww. stanowisk mogłoby być wynagradzane. Stwierdził



ponadto, że eksperci będą nadal zapraszani na posiedzenia Rady, ale w związku z ich odmowami uzasadnianymi obowiązkiem składania oświadczeń do Rejestru Korzyści należałoby znaleźć jakieś rozwiązanie. Rada może mieć swój udział w przygotowaniu pisma w powyższej sprawie do właściwych podmiotów.

- Wojciech Matuszewicz zapoznał członków Rady z materiałem filmowym telewizji TVN, w którym została przedstawiona rekomendacja AOTM, w formie dokumentowej, w sprawie preparatu Procolaran®. W związku z powyższym zaproponował wystosowanie opinii do Ministra Zdrowia na temat wykorzystywania rekomendacji AOTM do gry politycznej. Rekomendacja dotycząca iwabradyny została wysłana w dzień po posiedzeniu nadzwyczajnym, tj. 3 października br., do Ministra Zdrowia, zgodnie z zarządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 września 2008 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie Agencji oceny Technologii Medycznych i nie została umieszczona na stronie internetowej AOTM. Ponadto nieformalną, ale pełną treść rekomendacji przekazano również Pani Minister, Ewie Kopacz. Do ww. dokumentu miał dostęp Przewodniczący Rady, AOTM i Ministerstwo Zdrowia. Wojciech Matuszewicz zapewnił, że rekomendacja, która dostała się w ręce dziennikarzy, nie „wyszła” z AOTM. Poprosił o opinię Rady w powyższej kwestii. Zdaniem Romualda Krajewskiego ciężko jest stwierdzić jak ww. wiadomość została ujawniona, a rekomendacje po uchwaleniu przez Radę już obowiązują i podawanie jej wraz z uzasadnieniem niezwłocznie po posiedzeniu na stronie internetowej AOTM nie powinno stanowić problemu. Ze względu na zapisy zarządzenia regulującego pracę Agencji rekomendacje powinny najpierw być dostarczone do Ministerstwa Zdrowia, a następnie publikowane na stronie internetowej AOTM. Zdaniem Rady treść rekomendacji należało by publikować niezwłocznie po przekazaniu jej do Ministerstwa.
- Rada przyjęła Regulamin Rady Konsultacyjnej uwzględniający poprawki Jacka Powąły – Rady Prawnego AOTM, porządkujące jego treść oraz zapis dotyczący ustalania kolejności uwzględniania tematów w planie pracy Rady przez Dyrektora AOTM.

3. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania sunitynibu (Sutentu®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami w ramach programu terapeutycznego NFZ.

3.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – planowane badanie kliniczne dla firmy Roche Polska Sp. z o.o.,
- Andrzej Lewiński - małżonka przeprowadzała dla firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. ankietę skierowaną dla pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania na temat finansowania sunitynibu (Sutent®).

Rada postanowiła nie wyłączać Andrzeja Lewińskiego z głosowania w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®).

3.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Anna Zawada

Wniosek o finansowanie w ramach programu terapeutycznego NFZ preparatu Sutent w leczeniu raka nerki zaawansowanego i/lub z przerzutami jest wnioskiem ponownym uzasadnionym dostępnością nowych danych na temat efektywności klinicznej (dane te są przedstawione oddzielnie, nie włączone do analiz) i nową propozycją cenową (włączoną do analiz). Poprzedni wniosek uzyskał rekomendację negatywną Rady Konsultacyjnej AOTM uchwałą nr 14/04/2008 z dnia 01.04.08 z uwagi na brak mocnych danych na temat wydłużenia całkowitego czasu przeżycia na etapie analizy pośredniej w trakcie jedyne badania RCT dotyczącego porównania sunitynibu z interferonem alfa, który stanowi w Polsce

aktualną praktykę. Populacja przewidziana do włączenia do programu terapeutycznego liczy 200 chorych, co uzasadnione jest włączeniem do badania klinicznego 220 chorych w 5 polskich ośrodkach przy podobnych kryteriach.

Ok. 3% nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce stanowią nowotwory nerki (3900 zachorowań rocznie i ok. 2400 zgonów). Jedynie radykalne leczenie chirurgiczne powoduje wyleczenie. U ok. 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu, średnio po 17 miesiącach, przeważnie w płucach. Wykazano efektywność leczenia systemowego jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, z niewielką masą nowotworu, z rozsiewem w długim czasie po nefrektomii. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy.

Kryteria włączenia do programu sformułowano jak kryteria włączenia do jedynego badania RCT. Wątpliwości budzi jedynie fakt, że stan sprawności chorych włączanych do badania określono na 0-2 w skali WHO, natomiast w badaniu RCT było to 0-1 wg skali ECOG.

Sutent jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który został zarejestrowany w lipcu 2006 roku. Ma wskazania w raku przewodu pokarmowego i w zaawansowanym raku nerki. Jest on lekiem doustnym, stosowanym w 6-tygodniowych cyklach: 50 mg/24 h przez 4 tyg. + 2 tyg. przerwy (terapia celowana).

Obecna praktyka w Polsce obejmuje podawanie (podskórnie lub domięśniowo) interferonu alfa (IFN α) i podawanie (dożylnie lub podskórnie) interleukiny 2 (IL-2). W innych krajach ma zastosowanie terapia celowana sorafenibem (Nexavar) podawanym doustnie i wskazanym w terapii II rzutu po niepowodzeniu leczenia IFN, IL albo w przypadku istnienia przeciwwskazań do ich stosowania, bewacizumabem (Avastin) podawanym dożylnie i wskazanym w terapii I-liniowej w połączeniu z IFN α , a także temsirolimusem (Torisel) podawanym dożylnie w terapii I rzutu u chorych wysokiego ryzyka. Analizy porównują sunitynib jedynie z IFN α i IL, natomiast niezależny ośrodek akademicki na potrzeby NICE wykonuje analizę porównującą wszystkie trzy terapie celowane między sobą.

Niniejszy wniosek łączy się z propozycją nowej, obniżonej o [] ceny: [] zł/op. 28 tabl. (netto). Producent załączył porównanie kosztów leku w rocznej terapii jednego chorego komparatorami stosowanymi w terapii celowanej, w którym koszt rocznej terapii sunitynibem wynosi 129 600 zł., sorafenibem i bewacizumabem połączonym z IFN α odpowiednio 182 000 zł. i 271 365 zł..

Analiza efektywności klinicznej zawiera informacje z poprzedniego wniosku. Na podstawie wyników jedynego badania RCT III fazy, Motzer 2007 oszacowano punkty końcowe. I-rzędowym punktem jest czas przeżycia bez progresji choroby, który się wydłuża przy terapii sunitynibem o 6 miesięcy w porównaniu z terapią IFN α . Przy terapii sunitynibem poprawia się także odpowiedź guza na leczenie i jakość życia mierzona wieloma różnymi kwestionariuszami nastawionymi na chorych z rakiem nerki i chorych onkologicznych. Oddzielnie wnioskodawca dołączył do wniosku prezentację z Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej VI.2008 na temat wyników ostatecznej oceny całkowitego przeżycia (OS - II-rzędowy punkt końcowy) w badaniu Mozer 2007, w którym na podstawie wyników planowej analizy pośredniej dopuszczono możliwość przechodzenia chorych z grupy IFN α do grupy sorafenibu. Ponadto chorzy wypadający z badania na skutek wznowy mogli być dalej leczeni (terapia II rzutu) za pomocą sunitynibu. Całkowity czas przeżycia pacjentów, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu w grupie sunitynibu wyniósł 28 miesięcy, a w grupie IFN α 14 miesięcy, co daje różnicę efektu klinicznego HR ok. 0.65. W analizie przygotowanej dla NICE na podstawie danych z pośredniej analizy wykonano modelowanie i otrzymano podobną wartość HR (OS) =0,65, a średnie wydłużenie czasu leczenia (w związku z wydłużeniem czasu do progresji choroby) wyniosło 11,9 miesięcy.

Z badania RCT wynika, że do najczęstszych działań niepożądanych 3 i 4 stopnia w przypadku stosowania sunitynibu należy hiperlipidemia (16%), neutropenia (11%), trombocytopenia (8%), nadciśnienie (8%), a w przypadku stosowania IFN α – limfopenia (22%) i zmęczenie (11%). Z innych źródeł wynika, że niewydolność serca może występować u 15% (a nie tylko 8%) leczonych sunitynibem, a nadciśnienie u 21,6% leczonych sunitynibem, w tym wysokiego stopnia u 6,8% leczonych. Poważne działania niepożądane wg szkockich i francuskich danych występują częściej w grupie sunitynibu i częściej powodują opóźnienie oraz redukcję dawki.

Analiza ekonomiczna różni się od poprzedniej tylko inną ceną leku. W porównaniu z analizą wykonaną na potrzeby NICE analiza wydaje się być przeprowadzona poprawnie, bez błędów tendencyjnego dopasowania krzywych przeżycia i przeżycia bez progresji, jak i innych znalezionych we wniosku złożonym do NICE. Wadą jest to, że dla sunitynibu zastosowano ceny producenta bez VAT i marż (netto), a dla komparatorów (IFN α , IL2) ceny rynkowe, co wiąże się z możliwością zaniżenia ICER. Szacując zasoby użyte w monitorowaniu terapii nie uwzględniono monitorowania kardiologicznego, przeszacowano natomiast liczbę badań obrazowych, co w sumie nie spowoduje niekorzystnych dla płatnika zmian ICER.

Wyniki analizy dołączonej do wniosku:

- zyskane lata życia bez progresji PFLYG=0,40,
- zyskane lata życia LYG=0,11,
- zyskane lata życia skorygowane o jakość QALY=0,14.

W analizie kosztów efektywności Remak2008 wyniki są zbliżone, natomiast w analizie dla potrzeb NICE na podstawie modelowania i danych z analizy pośredniej parametry są dużo wyższe. Według analiz wnioskodawcy:

- ICER (PFLYG)=212 780 (60 tys. mniej niż w poprzednim wniosku)
- ICER(LYG)=783 009 (-200 tys.),
- ICER(QALY)=615 221.

Wartości ICER dla efektów oszacowanych dla NICE są dużo mniejsze.

Analiza wpływu na budżet zakłada zastąpienie IFN α i IL-2 (aktualna praktyka) sunitynibem, nie wspomina o innych komparatorach, terapiach celowanych. Pokazuje obciążenie budżetu zdrowia w ciągu pięciu kolejnych lat i bazuje na wynikach analizy kosztów efektywności. Analiza wrażliwości uwzględnia włączenie do programu w pierwszym roku 100 zamiast 200 chorych, zmianę horyzontu Analizy Kosztów Efektywności, stosowanie tylko IFN α , bądź tylko IL-2 w aktualnej praktyce. Eksperti podają, że zachorowalność wynosi ok. 250 osób na rok, a chorobowość 300-500 osób. W analizie podstawowej przyrost wydatków w ciągu 5 lat po zastąpieniu INFalfa i iterleukiny sunitynibem wyniesie ok. 32 mln zł. (6,5 mln zł. rocznie). Ze względu na dane dotyczące mediany czasu przeżycia (do 28 miesięcy dla sunitynibu) i oszacowane (w analizach dla NICE ok. 12-mies.) wydłużenie czasu leczenia chorych, wpływ na budżet może być niedoszacowany.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2007) wskazują na obiecujące wyniki RCT wielokinazowych inhibitorów angiogenezy (m.in. sunitynib), a także na znamienne wydłużenie czasu przeżycia do progresji w porównaniu z IFN α . European Association of Urology (2007/2008) zaleca sunitynib jako terapię I rzutu u chorych niskiego i średniego ryzyka (stopień rekomendacji: A), dane dotyczące poprawy przeżycia są jeszcze niedostępne. Kanada (CADTH; IV.2007) wydała negatywną rekomendację na temat stosowania sunitynibu w terapii II rzutu (przy oporności lub po niepowodzeniu IFN α i IL2). Szkocja (SMC, VI.2007) nie rekomenduje sunitynibu z uwagi na brak danych dotyczących wydłużania całkowitego czasu przeżycia i niewykazanie efektywności kosztowej. Australia

(PBAC, III.2008) także nie rekomenduje tego leku z uwagi na wady analiz dołączonych do wniosku oraz nieprzekonujące optymistyczne oszacowanie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (2 lata lub 1 rok). Francja (HAS, V.2007) wydała pozytywną rekomendację i refunduje sunitynib w 100%. Anglia i Walia (NICE, 2008) są w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Wg Wnioskodawcy „Sutent jest obecnie refundowany w niemal całej Unii Europejskiej, w tym w Słowacji, Czechach, Węgrzech, Słowenii.” Udało się potwierdzić obecność na wykazach refundacyjnych francuskich, szwajcarskich, fińskich, słowackich, czeskich, belgijskich, natomiast na łotewskiej „liście pozytywnej” preparat ten nie występuje.

3.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Od czasu poprzedniej analizy nie ukazała się żadna praca przedstawiająca wyniki nowego kontrolowanego badania. Ocena leku opiera się na 4 kontrolowanych badaniach 2 fazy. Dostępne są wyniki badań klinicznych 2 fazy, wykonanych jako leczenie drugorzutowe, niekontrolowane u około 300 i jedno wieloośrodkowe badanie III fazy, pierwszorzutowe, bez zaślepienia chorych i badaczy z zaślepioną oceną wyników (publikacja w NEJM 2007). Badaniem III fazy objęto 750 chorych randomizowanych do sunitynibu (wg zalecanego obecnie schematu 4 tygodnie leczenia + 2 tygodnie przerwy) lub IFN α 1 x 3 x w tyg. 3 ml j i 1 raz 6 ml j 3 razy w tyg., po czym 9 ml j 3 razy w tyg. Doniesienie jest wynikiem planowanej analizy pośredniej dokonanej u 747 chorych, z których 662 było ocenianych przez niezależny ośrodek radiologiczny. Pierwszorzędownym punktem oceny był czas przeżycia bez progresji choroby, drugorzędowymi – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia ogólnego, efekty leczenia w ocenie chorych, bezpieczeństwo i tolerancja. Mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła 11 miesięcy u leczonych sunitynibem i 5 miesięcy u leczonych IFN α . Krzywe przeżycia są bardzo równoległe.

Według informacji zawartych w liście dyrektora Dariusza Adamczewskiego z firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) w dniu 6 czerwca 2008 roku po raz pierwszy zaprezentowano wyniki badania klinicznego III fazy, porównującego sunitynib (Sutent) z IFN α w leczeniu zaawansowanego raka nerki (mRCC) wykazujący wydłużenie przeżycia o kilka miesięcy. Na zjeździe kwalifikuje się prace do wygłoszenia ustnego na podstawie abstraktu, zaś referent przedstawia materiał wcześniej nie recenzowany przez organizatorów. Dlatego materiały zjazdowe nie mogą być podstawą podejmowania decyzji. Dotychczas nie ukazała się pełna publikacja wspomnianych badań. Obecnie prowadzonych jest 73 badań klinicznych sunitynibu zarejestrowanych w bazie www.clinicaltrials.gov.us, dlatego należy oczekiwać na pojawienie się wkrótce nowych informacji.

U chorych leczonych sunitynibem występowało dużo działań niepożądanych, między innymi działanie diabetogenne i kardi toksyczne.

Jedyne badanie obserwacyjne, które ukazało się dodatkowo w British Journal of Cancer w lipcu 2008 roku, badało 82 chorych, wśród których stwierdzono poprawę u 23%, u 50% odnotowano stabilizację choroby, natomiast progresja nastąpiła u 20% badanych. Należało odstawić lub zmniejszyć dawkę preparatu u ponad 505 chorych, co oznacza, że lek jest źle tolerowany.

Podsumowując, sunitynib jest lekiem o możliwej skuteczności w leczeniu pierwszo- i drugorzutowym nerkowokomórkowego raka nerki z przerzutami, ale dotychczas przeprowadzone badania są skąpe. Od czasu poprzedniej oceny leku przez AOTM nie ukazały się żadne inne wyniki badań kontrolowanych. Dotychczas nie wiadomo więc jaka terapia jest najlepsza, nie ma wystarczających danych o skuteczności sunitynibu jako leku II rzutu. W badaniach klinicznych ocenia się obecnie zastosowanie sunitynibu w skojarzeniu z innymi lekami, m.in. temsirolimusem i interleukiną 21. Dotychczas nie wiadomo jednak jaka skojarzona terapia jest najlepsza. Lek ma poważne działania niepożądane.

W porównaniu z poprzednio rozpatrywanym wnioskiem, nie dostarczono nowych przekonujących danych do rekomendowania leczenia sunitynibem raka nerki nerkowokomórkowego z przerzutami w ramach programu terapeutycznego zdrowotnego NFZ. Wprawdzie obniżono cenę Sutentu, ale nadal przypuszczalne koszty terapii przewyższają poziom rekomendowany przez WHO. Należy wkrótce oczekiwać publikacji wyników obecnie prowadzonych lub zakończonych (ale dotychczas nieopublikowanych) kontrolowanych badań klinicznych z twardym punktem końcowym, zwłaszcza w odniesieniu do śmiertelności. Należy rozważyć odłożenie decyzji do czasu uzyskania nowych wyników prowadzonych obecnie kontrolowanych badań klinicznych

3.4 Dyskusja i ustalenia

W trakcie dyskusji prezentowano następujące argumenty:

- Wnioskodawca przedstawił mało nowych, istotnych danych, a doniesienia zjazdowe mają niewielką moc dowodową i obecnie na ich podstawie nie można wydać pozytywnej rekomendacji. Ponadto koszty terapii sunitynibem znacznie przekraczają próg zalecany przez WHO.
- Ze względu na brak efektywności kosztowej Rada nie powinna rekomendować finansowania sunitynibu. Gdyby wydała pozytywną rekomendację z zastrzeżeniem, żeby finansować lek „po obniżeniu kosztów do progu opłacalności”, to aby NFZ mógł negocjować cenę należałoby znać dokładne dane dotyczące LYG i QALY, a te pojawią się dopiero po opublikowaniu badania, o którym mówiono na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Należy poczekać do opublikowania badania i wtedy ewentualnie ponownie rozpatrzyć wniosek. Poza tym kilka miesięcy temu Rada uznała, że doniesienia konferencyjne nie będą brane pod uwagę jako dowód naukowy, ponieważ zdarza się, że pełne teksty badań zawierają inne dane niż te przedstawione na konferencji.
- W onkologii rzadko zdarza się, żeby nowy lek w perspektywie 2-letniej przyniósł poprawę przeżyć o więcej niż 10%. Zwykle poprawa występuje o 5-10%. Z informacji nadesłanych przez pana Dariusza Adamczewskiego wynika, że po wyeliminowaniu chorych z badania cross-over, 2-letni zysk przeżycia wynosił ok. 15%. Dane przedstawione w formie slajdów, niepublikowane nie są dokumentem, nie są więc rzetelnym źródłem informacji i nie wskazują jakie podgrupy chorych mogłyby zyskać na tej terapii.
- Sunitynib jest lekiem, który może okazać się wartościowy, ale na podstawie danych ze zjazdów nie można podejmować decyzji, więc może jednak należy odłożyć końcową decyzję, a w międzyczasie negocjować cenę i włączenie chorych tylko po nefrektomi i tych, którzy mają bardzo niewielkie ryzyko nawrotu choroby.

Rada przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.

Wynik głosowania: 7 za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.

Uzasadnienie:

- a) Od czasu wydania poprzedniej rekomendacji w przedmiotowej kwestii nie opublikowano wyników nowych badań.
- b) Koszty uzyskania efektów zdrowotnych w Polsce jest bardzo wysoki i wielokrotnie przekracza poziom rekomendowany przez WHO.
- c) Przedstawione we wniosku doniesienia konferencyjne nie mogą być podstawą do wydania rekomendacji.

Wynik głosowania nad uzasadnieniem: 8 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie

Dodatkowe uwagi rady:

Ponowne rozpatrzenie wniosku mogłoby nastąpić po opublikowaniu znaczących danych.

4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach wykazu leków refundowanych lub programu terapeutycznego NFZ lub w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Michał Myśliwiec zgłosił potencjalny konflikt interesów w zakresie planowanego badania klinicznego dla firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania kapecytabiny.

4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Jadwiga Czczot

Do Agencji Oceny Technologii Medycznych wpłynęły 2 wnioski. Wniosek (zlecenie MZ na wniosek NFZ pismem 5 sierpnia 2008) dotyczy finansowania kapecytabiny w terapii zaawansowanego raka żołądka w ramach programu terapeutycznego lub umieszczenie kapecytabiny na liście substancji stosowanych w chemioterapii. Wniosek (zlecenie MZ pismem z 4 września 2008) dotyczy umieszczenia produktu leczniczego Xeloda (w dawkach 150, 500 mg) w wykazach leków refundowanych. We wniosku tym nie określono wnioskowanego poziomu refundacji i załączone dowody oraz uzasadnienie wniosku odnoszą się do terapii zaawansowanego raka żołądka.

Wskazaniami zarejestrowanymi do stosowania kapecytabiny są:

- leczenie pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a),
- leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami,
- leczenie w skojarzeniu z docetakselem pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego.

Zgodnie z katalogiem substancji czynnych stosowanych w standardowej chemioterapii, kapecytabina finansowana jest obecnie w następujących wskazaniach C18 – C20 oraz C50 zgodnie z rozpoznaniem według ICD 10.

Problem zdrowotny pod względem częstości występowania wśród innych nowotworów złośliwych zajmuje 3 miejsce w populacji mężczyzn oraz 7 miejsce w populacji kobiet, w Polsce notuje się ponad 5 600 nowych zachorowań rocznie. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka żołądka w Polsce są wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Złe rokowanie w raku żołądka w głównej mierze wynika z opóźnionego rozpoznawania i podejmowania leczenia w momencie znacznego zaawansowania choroby nowotworowej.

Kapecytabina jest pochodną fluoropirymidyny, podawaną doustnie, w organizmie ulega przekształceniu do 5-fluorouracylu (5-FU), dlatego też właściwym komparatorem dla kapecytabiny jest 5-FU.

Standardowy schemat chemioterapii nie został określony. Najczęściej stosowane w zaawansowanym raku żołądka schematy chemioterapii wskazane przez ekspertów klinicznych:

- FU/FA (5FU/folinian wapnia),
- FFP (5FU/folinian wapnia/cisplatyna),
- ELF (etopozyd/folinian wapnia/5FU),
- PLFE (cisplatyna/folinian wapnia/5FU/epirubicyna),
- FP (5FU/cisplatyna),
- DCF (docetaksel/cisplatyna/5FU),
- FAM (5FU/doksorubicyna/mitomycyna).

Celem złożonej z wnioskiem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny, w porównaniu do schematu chemioterapii PELF wskazanej wg ekspertów jako najczęściej stosowana. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących chemioterapię schematem z kapecytabiną vs chemioterapią według schematu PELF. Nie zidentyfikowano badań oceniających schemat PELF pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Analiza obejmuje porównanie zastosowania kapecytabiny w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka z chemioterapią opartą na dożylnie podawanym 5-fluorouracylu i cisplatynie według schematów innych niż PELF.

W toku niezależnego wyszukiwania dowodów na potrzeby analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono opracowań wtórnych – raportów HTA, przeglądów systematycznych oceniających ten temat, a także nie odnaleziono innych badań pierwotnych dotyczących tematu niż włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do przeglądu systematycznego 2 randomizowane otwarte badania kliniczne III fazy różniące się schematami: REAL2 (badanie opublikowane) i ML17032 (doniesienie zjazdowe). Oba badania kliniczne zostały zaprojektowane tak, aby wykazać co najmniej taką samą skuteczność kapecytabiny jak 5-FU w schematach kapecytabina/cisplatyna vs 5-FU/cisplatyna - badanie ML17032 i w trójskładnikowych schematach z epirubicyną (E) i cisplatiną (C) lub oksaliplatiną (O) – ECF, EXF, EOF, EOX (X – kapecytabina; F – fluorouracyl) w badaniu REAL2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu klinicznym ML17032 było przeżycie wolne od progresji. Wykazano, że stosowanie cisplatyny z kapecytabiną (CX) wiąże się z co najmniej taką samą skutecznością kliniczną w populacji *per protocol*, jak stosowanie cisplatyny z 5-fluorouracylem (mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 5,6 i 5,0 miesięcy; HR=0,81, 95%CI: 0,63-1,04; p=0,0008).

W badaniu klinicznym REAL2 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji dla populacji *intention-to-treat* między porównywanymi w badaniu fluoropirymidynami - HR=0,92 (95%CI: 0,81 – 1,05; p=0,22) – w publikacji nie przedstawiono mediany PFS dla porównywanych grup.

W badaniu klinicznym REAL2 wykazano, że stosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z epirubicyną i pochodną platyny – oksaliplatiną czy cisplatiną (ECX lub EOX) wiąże się z co najmniej taką samą skutecznością kliniczną odnośnie całkowitego przeżycia, jak stosowanie 5-fluorouracylu w tych schematach (mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła odpowiednio 10,9 i 9,6 miesięcy; HR=0,86; (95%CI: 0,8-0,99).

Wyniki badania ML17032 wskazują, że stosowanie schematu chemioterapii cisplatyna/kapecytabina wiąże się z uzyskaniem istotnie lepszych wyników klinicznych w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej oraz częściowej), 41% do 29% odpowiednio dla schematów CX i CF. Podając cisplatinę z kapecytabiną istotnie

częściej uzyskiwano częściową odpowiedź na zastosowane leczenie niż w przypadku zastosowania cisplatyny wraz z 5-fluorouracylem, odpowiednio 39% do 26%; korzyść względna $RB=1,475$ (95% CI: 1,06; 2,04); $p=0,020$.

W badaniu ML17032 porównując CX vs CF, wśród pacjentów otrzymujących CX istotnie rzadziej raportowane było zapalenie jamy ustnej, częściej raportowano wystąpienie zespołu dłoniowo-podeszwowego. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie odnośnie częstości występowania wymiotów, nudności, neutropenii i anoreksji.

Przy porównaniu schematu ECX do ECF (badanie REAL2) wśród leczonych schematem ECX odnotowano istotnie częstsze występowanie neutropenii 3 lub 4 stopnia, zespołu dłoniowo-podeszwowego 3 lub 4 stopnia. W porównaniu schematu EOX do EOF wśród leczonych schematem EOX odnotowano istotnie częstsze występowanie letargu 3 lub 4 stopnia, rzadziej raportowane było zapalenie jamy ustnej 3 lub 4 stopnia, neuropatia obwodowa 3 lub 4 stopnia jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono różnicy między porównywanymi grupami w odniesieniu do zespołu dłoniowo-podeszwowego.

Ujawnione w badaniach klinicznych działania niepożądane związane z zastosowaniem kapecytabiny są w większości odwracalne i nie wymagają odstawienia na stałe leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.

W odniesieniu do analizy ekonomicznej, wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą doustną kapecytabinę w schemacie z cisplatyną i.v. z 5-fluorouracylem podawanym z cisplatyną we wlewie dożylnym. Wybór analizy minimalizacji kosztów był uzasadniony na podstawie wykazanej w wielośrodowym, randomizowanym badaniu klinicznym ML17032 co najmniej takiej samej skuteczności schematów w odniesieniu do punktów końcowych jak przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby.

W przedstawionej analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), horyzont czasowy obejmował; praktycznie 5,11 cykli dla CX i 4,43 cykli dla CF (cykl=21 dni).

Oszacowany w analizie wnioskodawcy koszt całkowity poniesiony przez płatnika publicznego (w przyjętym horyzoncie czasowym) przy zastosowaniu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka chemioterapii opartej na kapecytabinie wyniósł 7 946,95 zł na jednego pacjenta. W przypadku zastosowania chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu koszt całkowity oszacowano na 9 561,07 zł, tym samym zastąpienie chemioterapii w wyżej wymienionym wskazaniu 5-fluorouracylem z cisplatyną przez chemioterapię kapecytabiną z cisplatyną wiązałoby się dla płatnika publicznego z oszczędnością w wysokości 1 614,12 zł.

Przeprowadzona w ramach analizy ekonomicznej jednoczynnikowa analiza wrażliwości wskazuje, że jedynym parametrem wpływającym na zmianę wniosków z analizy jest odsetek chorych leczonych schematem 5-FU i cisplatyna, u których implantuje się porty podskórne. Przy założeniu, że mniej jak 43% pacjentów otrzymujących schemat cisplatyna/5-fluorouracyl wymaga założenia portu zmienia się wnioskowanie i zastąpienie 5-fluorouracylu przez kapecytabinę w schemacie z cisplatyną wiąże się ze zwiększeniem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego; np. dla 20% koszt inkrementalny wyniósł dodatkowo 653,88 zł.

Zastrzeżenia dotyczące założeń przedstawionej analizy minimalizacji kosztów:

- w szacowaniu zużycia zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych nie uwzględniono kosztów ewentualnych leków przepisywanych pacjentom podczas wizyt ambulatoryjnych,
- w analizie założono, że wszyscy (100%) pacjenci otrzymujący schemat z 5-FU wymagają założenia portów podskórnych (dostępna literatura sugeruje, że odsetek ten

w praktyce klinicznej jest znacznie niższy, w zależności od ośrodka wynosi od pojedynczych przypadków rocznie do ich stosowania u około 15% wszystkich chorych poddawanych chemioterapii),

- w analizie założono, iż podanie chemioterapii (przy rozpatrywanych schematach) odbywa się wyłącznie w trybie szpitalnym; zgodnie z uzyskaną opinią ekspertów chemioterapia wg schematu FP (5FU 800mg/m² dn 1.-5. + Cisplatyna 80mg/m² dn 1.) odpowiadającego schematowi z badania ML17032 może być podawana w trybie szpitalnym jak również ambulatoryjnym.

Celem analizy wpływu na budżet było określenie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) finansowania ze środków publicznych w ramach Katalogu programów terapeutycznych chemioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka preparatem kapecytabiną. W analizie populację docelową stanowią wszyscy pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka (wg oszacowania ok. 4 404 osób), a horyzont czasowy obejmuje 5 lat (kosztów nie dyskontowano). W scenariuszu bieżący zakładającym, że wszyscy pacjenci są leczeni schematem cisplatyna/5FU całkowity koszt leczenia chorych oszacowano na 210,53 mln zł. W scenariuszu przyszłym zakładającym stopniowe wprowadzanie terapii CX w miejsce terapii CF oszacowany koszt jest niższy i wynosi 199,86 mln zł. W analizie wykorzystano oszacowania kosztów z analizy minimalizacji kosztów.

Przedstawiona analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących krytycznych wymogów wytycznych oceny technologii medycznych AOTM:

- nie szacowano pozycji rynkowej kapecytabiny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, czy udziału schematu CX wśród dostępnych schematów terapii;
- nie przedstawiono uzasadnienia dla wybranych scenariuszy przedstawiających „istniejącą praktykę” oraz scenariusza po podjęciu decyzji o finansowaniu;
- nie analizowano alternatywnych scenariuszy: najbardziej prawdopodobnego, pesymistycznego i optymistycznego, w celu oszacowania zakresu wpływu technologii na budżet.

Mając na uwadze rozpatrywanie analizy z punktu zasadności umieszczenia kapecytabiny na liście leków refundowanych, przydatność przedstawionej analizy finansowej w procesie decyzyjnym w obszarze szeroko rozumianej refundacji, wydaje się niska (populacja ograniczona do jednego wskazania oraz brak oszacowania udziału kapecytabiny w rynku). Ponadto nie przedstawiono zużycia zasobów i wydatków w oddzielnych tabelach, w formie niezagregowanej, pokazując zmiany w poszczególnych latach objętych horyzontem czasowym. Nie przedstawiono zalet i wad wykorzystanych źródeł danych, ani nie opisano kryteriów doboru źródeł danych, metod gromadzenia pierwotnych danych i ich analizowania. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów, np. liczby cykli chemioterapii, należałoby się zastanowić czy w analizie wpływu na budżet nie powinno się uwzględnić kosztu okresowej oceny skuteczności terapii.

W podsumowaniu zwrócono uwagę na potencjalne korzyści zarówno dla pacjentów jak i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania kapecytabiny, np. możliwość podania leku osobom, u których występują przeciwwskazania lub niemożliwe jest dożylnie podanie leku; łatwość podania (doustnie), ograniczona konieczność dojazdu do ośrodka w celu podania leku, uniknięcie komplikacji oraz kwestii bezpieczeństwa związanych z podaniem terapii w ciągłym wlewie dożylnym, czy założeniem dostępu żylnego, ogólna poprawa komfortu leczenia dla pacjenta i jego rodziny, zmniejszenie liczby dni hospitalizacji oraz procedur związanych z dożylną chemioterapią, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia łóżek na oddziałach onkologicznych.

4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Jacek Spławiński

Ministerstwo Zdrowia na prośbę NFZ złożyło dwa wnioski:

- o finansowanie kapecytabiny w ramach programu terapeutycznego w leczeniu raka żołądka,
- o umieszczenie na wykazach leków refundowanych (uwaga: bez określenia wskazań) i ustalenie ceny urzędowej dla produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) 150 mg/60 tabletek i 500 mg/120 tabletek.

Istotą omawianego problemu jest zamiana dożylnego podawania 5-FU na doustne podawanie kapecytabiny, która jest prekursorem 5-FU. Kapecytabina została zarejestrowana przez EMA po stwierdzeniu, że jej skuteczność nie różni się od leczenia 5-FU, w: leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, leczeniu raka okrężnicy z przerzutami, leczeniu raka żołądka w połączeniu z produktami platyny, leczeniu lokalnie zaawansowanego raka piersi w monoterapii lub w schematach terapeutycznych. 5-FU jest lekiem podstawowym w leczeniu tych nowotworów i mówi się tylko o zastąpieniu 5-FU przez kapecytabinę.

Wartość kapecytabiny sprowadza się do odpowiedzi na dwa pytania:

- jaka jest biodostępność kapecytabiny (niska biodostępność oznaczałaby przewagę 5-FU, który jest biodostępny w 100%)?
- czy skuteczność kapecytabiny odbiega od skuteczności 5-fluorouracylu?

Wiadomym jest, że skuteczność kapecytabiny nie odbiega od skuteczności 5FU. Należy zwrócić uwagę, że ważna jest analiza *per protocole*, a nie analiza *intention-to-treat*, gdyż zastosowano badania non inferiority, a to oznacza, że jeżeli stosuje się *intention-to-treat* i w obydwu ramionach badania nikt nie przyjmie leku to *in-feriority* można odrzucić.

Kapecytabina wybiórczo gromadzi się w komórkach nowotworowych, co wynika ze zwiększonego poziomu fosforylasy tymidylowej w niektórych komórkach nowotworowych, enzymu odpowiadającego za powstawanie 5-FU z kapecytabiny w tkankach. Wskazówką, że tak może być, jest zespół dłoniowo –podeszwowy.

Jak wspomniano powyżej istotą problemu jest zamiana 5-FU na kapecytabinę w programie terapeutycznym leczenia raka żołądka i wpisanie kapecytabiny na listy refundowane. Należy domyślać się, że po wpisaniu na listę lek będzie stosowany w innych rodzajach nowotworów przewodu pokarmowego i w raku piersi. Istotnie, na świecie zamienia się powszechnie 5-FU na kapecytabinę wszędzie tam gdzie wskazany w leczeniu był 5-FU. Postawienie zgłoszonych wniosków jak wyżej (do programu i na listy) umożliwiłoby zastosowanie kapecytabiny także we wskazaniach innych aniżeli rak żołądka, nowotworach przewodu pokarmowego i w raku piersi. Gdyby kapecytabina została rekomendowana tylko do programu terapeutycznego leczenia raka żołądka zyskują wyłącznie pacjenci z rakiem żołądka zaś pacjentów z innymi nowotworami zostawiamy wyłącznie z 5-FU podawanym dożylnie i z koniecznością leczenia w szpitalu. Czy takie postępowanie w stosunku do tych pacjentów jest etyczne? Czy jednak nie należy przyjąć drugiego scenariusza - kapecytabina zostaje rekomendowana do programu i wpisana na listy refundacyjne? A może w ogóle odrzucić wniosek refundowania kapecytabiny?

Osobiście jestem zwolennikiem drugiego scenariusza, czyli rekomendacją finansowania pod warunkiem obniżenia ceny przez producenta.

4.4 Dyskusja i ustalenia.

W trakcie dyskusji prezentowano następujące argumenty:

- Zaawansowany rak żołądka jest bardzo niejednorodnym rozpoznaniem, które obejmuje zarówno miejscowo zaawansowany nieoperacyjny rak żołądka, jak i rak żołądka w fazie rozsiewu i istotne jest rozróżnienie tych 2 elementów. Miejscowo zaawansowanego raka leczy się przy zastosowaniu radiochemioterapii, a takiego

komparatora nie było w porównaniu, natomiast w rozsiałym dominuje chemioterapia. Analizy, które zostały przedstawione dotyczą rozsianego raka żołądka. Należało by porównać kapecytabinę z paliatywną radioterapią w połączeniu z 5FU.

- Nie należy umieszczać kapecytabiny w wykazach leków refundowanych. Program terapeutyczny to forma finansowania dla technologii gdzie jest leczona bardzo wyselekcjonowana populacja, natomiast kapecytabina może być finansowana w ramach katalogu chemioterapii. Można umieścić kapecytabinę w katalogu chemioterapii, ale po obniżeniu ceny.
- W momencie gdy kapecytabina znajdzie się na liście leków refundowanych, będzie bardziej dostępna dla pacjentów.
- Ponieważ kapecytabina jest lekiem toksycznym, nie może być refundowana w ramach wykazów, tylko w katalogu chemioterapii. W ramach katalogu chemioterapii można monitorować działania niepożądanych 3 i 4 stopnia. W ramach wykazów leków refundowanych nie ma takiej możliwości.
- Celem działań Rady powinna być poprawa dostępności leczenia dla pacjentów. W tym przypadku, zwracając uwagę na opinię ekspertów zawartą w analizie weryfikacyjnej można przyjąć, że prawie zawsze lek ten jest stosowany z innymi lekami i w związku z tym dostępność w aptekach niespecjalnie zmieni częstotliwość uczęszczania pacjentów do ośrodków onkologicznych.
- Standardem leczenia miejscowo zaawansowanego raka żołądka jest radiochemioterapia. Generalnie, doświadczenia w zakresie skojarzenia radioterapii z kapecytabiną są niewielkie, a na pewno nie ma dowodów naukowych świadczących o przewadze takiego leczenia nad radioterapią z 5FU. W leczeniu paliatywnym dostępów żylnych się nie zakłada albo dotyczy to mniej niż 1% chorych. Cisplatynę, 5FU można podać we wlewie dożylnym. Koszt personelu jest stosunkowo niewielki.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xelody®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Wynik głosowania: 7 za, 1 przeciw. Wniosek przeszedł.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania flupirtyny (Katadolon®) w leczeniu zespołów bólowych kręgosłupa w ramach wykazu leków refundowanych

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady.

Ryszard Kurzawa zgłosił potencjalny konflikt interesów w zakresie umowy o dzieło za wykład dla firmy Teva oraz umowy o dzieło w związku z prowadzeniem sesji naukowej.

Rada wyłączyła Ryszarda Kurzawę z głosowania w sprawie finansowania flupirtyny (Katadolon®).

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Ewa Kiersztyn.

Wniosek dotyczy umieszczenia flupirtyny (Katadolonu) w wykazie leków refundowanych w leczeniu zespołów bólowych kręgosłupa. Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 21 lipca 2008 wniosowała o poprawę materiału i postanowiła wstrzymać się z wydaniem rekomendacji do czasu uzyskania poprawnej analizy weryfikacyjnej.

Wskazanie we wniosku refundacyjnym zostało nieprecyzyjnie sformułowane jako „zespoły bólowe kręgosłupa”, przy czym uzasadnienie we wniosku i załączone analizy jako wskazanie wymieniają: „leczenie bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa” i takie wskazanie

uwzględniono w analizie weryfikacyjnej. Wskazania zarejestrowane jest szersze, dotyczy bólów słabych lub umiarkowanych, ostrych i przewlekłych układu mięśniowo-szkieletowego, różnego pochodzenia, związanych ze wzmożonym napięciem mięśni, w szczególności pourazowych lub w przebiegu ucisku korzeni nerwowych.

Ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa, jest to ból zlokalizowany pomiędzy dwunastym żebrzem, a fałdami pośladkowymi, któremu towarzyszyć może ból kończyn dolnych. Przyczyny tego bólu są wielorakie m.in.: choroba zwyrodnieniowa, zmiany zapalne, nowotwory, choroby metaboliczne, zaburzenia statyki kręgosłupa, urazy, choroby pozakręgosłupowe, ból psychogeny. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. W populacji ludzi dorosłych na bóle okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa cierpi ok. 20% osób, a u osób powyżej 65 roku życia - 49%. Liczba potencjalnych pacjentów może wynosić kilka milionów osób rocznie (jest to liczba zaniżona ze względu na częste niezgłaszanie problemu przez pacjentów), zaś u części pacjentów bóle ustępują samoistnie.

Katadolon należy do grupy farmakoterapeutycznej „inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe”. Jego dawkowanie uzależnione jest od natężenia bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta, zwykle wynosi 100 mg, przy czym nie należy przekraczać dawki 600 mg na dobę. Nie powoduje przyzwyczajenia, nie rozwija tolerancji. Jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym, selektywnie otwiera neuronalne kanały potasowe, wpływa na OUN i wywiera trzy główne działania farmakologiczne: przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni, wpływ na procesy nasilania się bólu i przechodzenia bólu w stan przewlekły.

W analizie Wnioskodawcy komparatorem dla flupirtiny było tylko placebo, mimo iż w tym samym wskazaniu jest zarejestrowany szereg leków, m.in. acetaminofem, leki z grupy NLPZ, leki z grupy miorelaxantia, antydepresanty (w bólach podostrych trwających powyżej 4 tyg. lub bólach przewlekłych), benzodiazepiny oraz opioidy.

Analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie wymagań krytycznych. Mimo bardzo licznej grupy leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu nie uwzględniono komparatorów innych niż placebo. Analizę przeprowadzono w oparciu o jedno badanie, w którym liczebność populacji w grupie badanej wyniosła 54 osoby, a w grupie kontrolnej 55 osób. Pomiaru wyników zdrowotnych dokonano przy użyciu skal, których opisu i informacji o ich walidacji nie podano. Jedyne punkty końcowe, dla którego uzyskano statystyczną istotność wyniku powstał przez nieuzasadnione przez autorów zsumowanie elementów innego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie jednego badania RCT.

Randomizowane badanie kliniczne Worz 1996 z grupą kontrolną oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo flupirtiny i placebo. Do badania zostało włączonych 109 osób (populacja obu płci, w wieku 18-65 lat), z których 15 nie ukończyło badania. Dla punktu końcowego „Ogólna ocena efektu terapii wg lekarza po 7-dniowym okresie obserwacji” wynik jest znamieny statystycznie jedynie w przypadku wystąpienia efektu terapeutycznego ocenionego przez lekarza, jako „niezadowolający” OR wynosi 0,23 (95% CI: 0,07; 0,67). Oznacza to, że szansa jego wystąpienia jest mniejsza w grupie eksperymentalnej i stanowi 23% tej szansy w grupie przyjmującej placebo. Po zsumowaniu wyników terapii „bardzo dobry”, „dobry” i „satisfakcjonujący” uzyskano istotność statystyczną wyniku. Szansa uzyskania pozytywnego efektu w ocenie lekarza jest 4,71 razy wyższa w przypadku stosowania flupirtiny (95%CI: 1.62; 14.80).

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych (redukcja intensywności bólu, redukcja napięcia mięśniowego, odpowiedź na leczenie) nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo ocenion w oparciu o badanie Worz 1996. We wniosku producenta istnieje informacja, że w okresie ostatnich 5 lat od daty złożenia wniosku, w Polsce zgłoszono następujące niepożądane działania Katadolonu: wymioty, złe samopoczucie, reakcja anafilaktyczna. W charakterystyce produktu leczniczego jest informacja,

że w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych flupirytyną działania niepożądane występowały rzadko, zarówno podczas tych badań, jak też w czasie stosowania terapeutycznego leku.

Analiza ekonomiczna została wykonana w schemacie porównania flupirytyna vs placebo. Jako jedyny punkt końcowy do analizy ekonomicznej włączono „pozytywny efekt terapii oceniany przez lekarza” (jedyny wynik istotny statystycznie); nie przeprowadzono analizy kosztów konsekwencji. Jedyne koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej, jak i analizie wpływu na budżet to koszty leku. Analiza koszty – efektywność wykazała, że ponosząc dodatkowy koszt ■■■ zł, uzyskuje się jeden dodatkowy przypadek pozytywnego efektu terapii (bardzo dobry + dobry + satysfakcjonujący).

Analiza wpływu na budżet również nie jest zgodna z wytycznymi AOTM. Wniosek dotyczy umieszczenia Katadolonu w wykazie leków uzupełniających, wydawanych za odpłatnością 50% ceny leku. Ponieważ uwzględniono jedynie koszty leku, nie wzięto zaś pod uwagę innego sposobu leczenia, nie można na jej podstawie ustalić, jakie zmiany spowoduje pozytywna decyzja dotycząca refundacji Katadolonu. W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono istniejącej praktyki leczenia bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Nie oszacowano pozycji rynkowej Katadolonu w poszczególnych wskazaniach, ani zakresu spodziewanego porzucenia technologii aktualnie używanych na rzecz flupirytyny. W analizie nie uwzględniono wszystkich chorych, u których flupirytyna może być stosowana. Wyniki wahają się od 1,68 mln zł rocznie do prawie 20 mln zł rocznie, w zależności od przyjętego scenariusza oraz tego czy jest to perspektywa tylko płatnika czy perspektywa NFZ i pacjenta. Przeprowadzono również analizę wrażliwości w schemacie zmniejszenia bądź zwiększenia ceny leku o 20%. Przy zwiększeniu ceny leku o 20% roczny wpływ na budżet NFZ wyniesie od 4,5 mln zł w 2008 roku do 7,5 mln zł w 2012 roku. Przy obniżeniu ceny leku o 20% kwota ta wyniesie od 3 mln zł w 2008 roku do 5 mln zł w 2012 roku.

Odnalezione wytyczne Airaksinen O. et al., European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain (listopad 2004, zmienione w czerwcu 2005 r.) oparte są na przeglądzie systematycznym uwzględniającym jedynie badanie Worz 1996. Nie wykazano różnic skuteczności w zakresie redukcji kurczy mięśni szkieletowych między placebo, a flupirytyną. Autorzy nie odnaleźli żadnych innych badań porównujących flupirytynę z placebo, bądź inną terapią ani też badań efektywności kosztowej flupirytyny. Podkreślają oni również konieczność wykonania badań porównujących efektywność flupirytyny z lekami przeciwbólowymi i NLPZ. Pozostałe odnalezione rekomendacje odnoszą się jedynie do badania Worz 1996 r. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania flupirytyny ze środków publicznych w innych krajach. Według informacji z wniosku refundacyjnego dotyczącego preparatu Katadolon, lek jest obecnie refundowany w: Niemczech – 100%, Słowacji – 65,29 %, Estonii – 50%.

Podsumowując, analizy dołączone do wniosku opierają się na jedynym odnalezionym badaniu dotyczącym skuteczności flupirytyny w leczeniu bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. W badaniu tym zastosowano jedynie porównanie względem placebo. Ponadto wszystkie uwzględnione punkty końcowe mają charakter subiektywny, a większość wyników jest nieistotna statystycznie. Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności kosztowej flupirytyny. W analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leku. Brak jest porównania z obecnie stosowaną praktyką.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Ryszard Kurzawa

Z przedstawionych analiz wynika, że chodzi głównie o zastosowanie Katadolonu w leczeniu bólów okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Według danych statystycznych w USA zapadalność roczna na ból krzyża wynosi 10-20%, a chorobowość 16%. Nie wiemy czy wyniki tych badań można bezpośrednio przekładać na warunki polskie. Brak jest w Polsce ścisłych wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Zdaniem

prof. Tadeusza Styczyńskiego z powodu braku wytycznych postępowania w Polsce podaje się leki rekomendowane w wytycznych klinicznych opracowanych w 2007 roku w USA przez American College of Physicians i American Pain Society. Proponowana w tych wytycznych farmakoterapia nie różni się od tej stosowanej w Polsce i nie ma tam flupirtiny. W niemieckich zaleceniach flupirtyna znajduje się na pierwszym lub drugim miejscu obok NLPZ w zależności od czasu trwania bólu.

Flupirtyna jest nieopioidowym lekiem przeciwbólowym rekomendowanym u dorosłych pacjentów. Efektywność kliniczna tego leku została oceniona w oparciu o jedno badanie z 1996 roku, w którym oceniano kilka punktów końcowych, ale nie opisano walidacji skali, za pomocą której dokonywano pomiaru wyników zdrowotnych. Jedynym istotnym statystycznie punktem końcowym był efekt terapeutyczny oceniony przez lekarza, jako „niezadowolający”, pozostałe punkty końcowe nie wykazały istotności statystycznej.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem flupirtiny podzielono na 4 kategorie: bardzo częste (>10%) - uczucie zmęczenia zwłaszcza na początku leczenia, częste (>1%-<10%) - zawroty głowy, zgaga, nudności lub wymioty, dolegliwości żołądkowe, zaparcia, zaburzenia snu, napady pocenia się, brak apetytu, depresja, drżenia, bóle głowy, bóle brzucha, suchość błon śluzowych jamy ustnej, biegunka, niepokój, nerwowość; pojedyncze przypadki (>0,1%-<1%) - stany splątania, zaburzenia widzenia, reakcje alergiczne, w pojedynczych przypadkach ze wzrostem temperatury i objawami, takimi jak wysypka, pokrzywka, swędzenie i bardzo rzadkie (<0,01%) - zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Wystąpienie większości działań niepożądanych zależy od zastosowanej dawki, większość ma charakter przemijający i ustępuje podczas leczenia lub po jego ukończeniu.

W analizie ekonomicznej, nie podano kosztów związanych z wprowadzeniem flupirtiny, uwzględniono jedynie koszty leku, nie wzięto zaś pod uwagę innego sposobu leczenia, nie można również ustalić jakie zmiany spowoduje pozytywna decyzja dotycząca refundacji Katadolonu. Analizę wpływu na budżet przedstawiono w 3 scenariuszach: podstawowym, optymistycznym i pesymistycznym. Przeprowadzono również analizę wrażliwości w schemacie zmniejszenia bądź zwiększenia ceny leku o 20%. Przy zwiększeniu ceny leku o 20% roczny wpływ na budżet NFZ wyniesie od 4,5 mln zł w 2008 roku do 7,5 mln zł w 2012 roku. Przy obniżeniu ceny leku kwota ta wyniesie od 3 mln zł w 2008 roku do 5 mln zł w 2012 roku.

Podsumowując, flupirytyna jest jedynym, dostępnym na rynku lekiem, który łączy w sobie cechy silnego leku przeciwbólowego i miorelaksantu. Dzięki mechanizmowi działania (selektywnie otwiera neuronalny kanał potasowy) może być zastosowana u pacjentów dorosłych nietolerujących leków z grupy NLPZ (pacjenci z astmą, chorobą wrzodową żołądka). Katadolon jest zdecydowanie droższy od innych leków przeciwbólowych i rozluźniających wzmożone napięcie mięśniowe stosowanych łącznie. Prof. Tadeusz Styczyński zwraca uwagę na dużą rozbieżność wyników badań prowadzonych w Niemczech, USA i Wielkiej Brytanii polegającą na tym, że częstość występowania działań niepożądanych wynosi od 0,5% do 17,5%. W jedynym odnalezionym badaniu zastosowano tylko porównanie flupirtiny z placebo, a wszystkie punkty końcowe miały charakter subiektywny i większość z nich nie wykazała istotności statystycznej. Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności kosztowej flupirtiny. Brak jest również porównania z obecnie stosowaną praktyką, co dodatkowo uniemożliwia określenie zmian, które będą związane z pozytywną decyzją odnośnie refundacji Katadolonu. W opinii prof. Styczyńskiego racjonalną decyzję o współfinansowaniu flupirtiny można podjąć wówczas, jeżeli przeprowadzone w Polsce badania wykazałyby wyższość tego leku nad lekami stosowanymi dotychczas uwzględniając, także aspekt farmakoekonomiczny.

5.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Tomasz Trojanowski

Romuald Krajewski wyznaczył Tomasza Pasierskiego do prowadzenia posiedzenia (w zakresie punktu 5.5 do 7) i udał się powiadomić prof. Tomasza Trojanowskiego, Konsultanta Krajowego ds. neurochirurgii, iż pomimo jego przybycia na posiedzenie nie będzie on mógł przedstawić swojego stanowiska w sprawie zasadności finansowania flupiryny (Katadolonu®) ze środków publicznych z powodu niedopełnienia wymogów formalnych.

5.5 Dyskusja i ustalenia

Podczas dyskusji Rada zgodnie stwierdziła, iż Katadolon jest typowym lekiem przeciwbólowymi i brak jest mocnych argumentów, które by uzasadniały skuteczność tego preparatu. Dane dotyczące efektywności klinicznej flupiryny są słabe i pochodzą sprzed 12 lat. Ponadto, przedstawione badanie zostało przeprowadzone na małej grupie chorych, uwzględnione w nim punkty końcowe mają charakter subiektywny i większość wyników jest nieistotna statystycznie.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie flupiryny (Katadolonu), ponieważ udowodniono brak podstaw do rekomendowania finansowania technologii medycznej ze środków publicznych.

Wynik głosowania: 7 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Romuald Krajewski nie był obecny w trakcie głosowania.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia łagodnego rozrostu stercza przy pomocy wysokoenergetycznego lasera KTP

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

6.2 Omówienie wyników niekonsultacyjnej oceny merytorycznej zgodności wniosku z wytycznymi AOTM – Ewa Kiersztyn

Wniosek dotyczy finansowania technologii „Metoda laserowego odparowania wysokoenergetycznym laserem KTP łagodnego rozrostu stercza” ze środków publicznych. Jest to wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2006 roku przekazany Agencji Oceny Technologii Medycznych zleceniem Ministerstwa Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2006 roku. W listopadzie 2006 roku w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych odbyło się spotkanie z udziałem Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, ekspertów, świadczeniodawców, producentów technologii oraz przedstawiciela Ministerstwa Zdrowia i pracowników AOTM, którego efektem było podjęcie decyzji o konieczności opracowania raportu HTA dotyczącego rozpatrywanego tematu. 17 kwietnia 2007 roku Dyrektor AOTM podpisał z przedstawicielami Uniwersytetu Jagiellońskiego umowę o wykonanie porównawczej analizy Koszt-Efekt dotyczącej „Metody laserowego odparowania wysokoenergetycznym laserem KTP łagodnego rozrostu stercza” W grudniu 2007 roku nastąpiło przekazanie Agencji Oceny Technologii Medycznych przedmiotu ww. umowy.

Populacja, której dotyczy technologia to mężczyźni z łagodnym rozrostem stercza (BPH) w wieku 60-66 lat, czynni zawodowo i chorzy kardiologiczni ze zmniejszoną krzepliwością. Według danych NFZ liczba osób z takim rozpoznaniem w 2006 roku wynosiła ok. 32 tys., w 2007 – 28 tys., a w 2008 – 14 tys.

6.3 Omówienie wyników raportu oceny zastosowania wysokoenergetycznego lasera KTP w leczeniu łagodnego rozrostu stercza – Rafał Niżankowski

Raport objął analizy: efektywności klinicznej, kosztów efektywności i wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia.

Łagodny przerost prostaty (BPH) jest schorzeniem występującym dosyć powszechnie. Szacuje się, że dotyka około 70% mężczyzn powyżej 60 roku życia i aż 90% powyżej 80 roku. Jest schorzeniem związanym z licznymi dolegliwościami. Nie leczone może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak całkowite zatrzymanie moczu, kamica moczowa, azotemia, mocznica, niewydolność nerek. W leczeniu stosuje się farmakoterapię, zabiegi przezcewkowe i operacje chirurgiczne prostaty. „Złotym standardem” i najczęściej obecnie wykonywanym zabiegiem chirurgicznym w leczeniu BPH jest przezcewkowa elektroresekcja gruczolaka stercza (TURP), która jest techniką skuteczną, istotna większość pacjentów odnotowuje zmniejszenie dolegliwości po zabiegu. Laser KPT uważany jest za operację bezpieczną o umieralności okołooperacyjnej mniejszej od 1%. Zaletami usuwania tkanki gruczołu laserem KTP są m.in. szybkie odparowywanie tkanek, mała głębokość penetracji i związane z tym mniejsze ryzyko niezamierzonego uszkodzenia torebki, doskonałe właściwości hemostatyczne. Przy tej metodzie nie ma potrzeby cewnikowania dla usunięcia skrzepów i czas hospitalizacji jest krótki.

Wyszukiwanie doniesień naukowych w pierwszym etapie obejmowało bazy danych zawierające głównie prace wtórne, przeglądowe. Badań pierwotnych szukano w Medline, Embase i Biomed Central. Dodatkowo przeszukano: Biosis Previews, European Public Assessment Reports (EPAR), Health Canada, CINAHL, Thompson Micromedex. Zidentyfikowano cztery badania porównujące fotoselektywną waporyzację stercza (PVP) z TURP. Ponadto przeanalizowano 20 innych prac, które nie miały charakteru porównawczego, były to przeważnie opisy serii przypadków. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa metod KTP i TURP potwierdziła, że różnice pomiędzy tymi metodami dotyczą głównie powikłań. Przy stosowaniu KTP mniejsza jest częstość następowych krwawień i rzadziej dochodzi do pozabiegowego przetaczania preparatów krwi. Także częstość zwężeń dróg moczowych i objawów dysurycznych była nieco mniejsza w przypadku KTP w porównaniu do TURP.

Koszty i konsekwencje zestawiono w formie zdezagregowanej. Model drzewa decyzyjnego o prostej strukturze uwzględniał powikłania takie jak poważne krwawienie, zakażenie dróg moczowych i ponowna hospitalizacja. Dane kosztowe oparto na informacjach pochodzących ze szpitali, które wypełniły ankiety oraz od dystrybutorów lub producentów sprzętu. KTP jest bardziej efektywny niż stosowanie TURP, przy czym miarą efektywności różniącą obie grupy są powikłania krwotoczne. Jego stosowanie wiąże się jednak z wyraźnie wyższymi kosztami. Ta zależność utrzymuje się we wszystkich 5 wariantach analizy wrażliwości. Według wyliczonych ICER - uniknięcie jednego powikłania krwotocznego dzięki zastąpieniu TURP zabiegiem KTP, zależnie od przyjętego wariantu analizy, kosztowałoby od 130 tys. zł do 167 tys. zł.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla populacji mężczyzn w wieku 51-90 lat. W tym przedziale wiekowym mieściło się 98% pacjentów, u których w Polsce, w roku 2006 usunięto gruczolaka stercza. Grupa ta liczyła 13 481 osób. Przyjęto 2 warianty kosztów. Pierwszy wariant zakładał wartości dla TURP 220 punktów oraz KTP na poziomie 720 punktów zgodnie z wyliczeniami Konsultanta Krajowego i Wnioskodawców. Jako cenę za punkt przyjęto 10 zł. Drugi wariant przyjmował wartości zabiegów z analizy ekonomicznej z perspektywy świadczeniodawcy i wynoszących odpowiednio dla TURP ■■■ zł, a dla KTP ■■■ zł.

Scenariusz pierwszy zakłada utrzymanie sytuacji obecnej, a więc u wszystkich chorych, których leczenie jest finansowane ze środków publicznych stosowana będzie metoda TURP.

Całkowite roczne wydatki budżetowe z tytułu leczenia pacjentów z BPH wyniosą w przybliżeniu 29 660 tys. zł (wariant I) lub 34 026 tys. zł (wariant II). Scenariusz drugi zakłada finansowanie ze środków publicznych wyłącznie zabiegów laserem KTP. Całkowite roczne wydatki budżetowe z tytułu leczenia pacjentów z łagodnym rozrostem stercza wyniosą w przybliżeniu 97 03 tys. zł. Scenariusz trzeci zakłada finansowanie przez budżet obydwu metod leczenia, jednak jedynie do wysokości limitu, przyjętego przez NFZ dla TURP. Założono, iż 20% pacjentów zdecyduje się na KTP i współpłacenie. Przy I wariacie kosztów wydatki budżetowe wyniosą około 29 660 tys. zł. Dopłaty pacjentów 13 480 tys. zł. Przy II wariacie kosztów wydatki budżetowe wyniosą ok. 34 026 tys. zł. Dopłaty pacjentów 12 606 tys. zł. Scenariusz czwarty zakłada finansowanie leczenia pacjentów głównie metodą TURP. Finansowanie zabiegów laserem KTP dotyczyłoby jedynie pacjentów z zaburzeniami krzepliwości - odsetek pacjentów 4% - na podstawie danych medycznych. Całkowite wydatki budżetowe z tytułu leczenia pacjentów z BPH wyniosą około 32 53 tys. zł (przy I wariacie kosztów) lub 36 546 tys. zł (przy II wariacie). Scenariusz piąty zakłada umowę pomiędzy płatnikiem publicznym, a producentem laserów KTP wykorzystywanym w leczeniu BPH. Zmodyfikowana umowa typu Price - Volume Agreement zakładająca pułap finansowania technologii (np. dla 20% pacjentów) przy jednoczesnym obniżeniu ceny sprzętu oraz włókien zużywanych przy zabiegu. W analizie założono obniżkę ceny obydwu składników o 20%. Całkowite wydatki budżetowe z tytułu leczenia pacjentów z łagodnym rozrostem stercza w takim przypadku wyniosą ponad 40 168 tys. zł. Scenariusz szósty opiera się na propozycji Konsultanta Krajowego, aby odsetek chorych kwalifikowanych do ablacji stercza laserem KTP wśród wszystkich chorych poddawanych zabiegom przezcewkowym nie był większy niż 15%. Przy I wariacie kosztowym, całkowite wydatki budżetowe wyniosą ok. 53 100 tys. zł. Przy wariacie kosztowym, uwzględniającego wycenę zabiegu KTP według ośrodków obecnie wykonujących zabieg, oraz wycenę zabiegu TURP według katalogu NFZ, całkowite wydatki budżetowe wyniosą ok. 58 057 tys. zł.

Najtańszym wariantem z perspektywy NFZ jest finansowanie zabiegów przezcewkowych na dotychczasowych warunkach, co w praktyce oznacza niewykonywanie zabiegu KTP (29 658 tys. zł). Takie same skutki dla budżetu NFZ przyniosłoby współpłacenie pacjentów - dopłata różnicy kosztów pomiędzy obydwoma zabiegami. Wydatki NFZ wyniosłyby 29 658 tys. zł, a wydatki pacjentów do 13 480 tys. zł w zależności od ostatecznej wyceny zabiegu KTP, po negocjacjach z dystrybutorem lasera i światłowodów.

Do rozważenia pozostaje wariant ujęty w scenariuszu 4., zakładający finansowanie z budżetu NFZ zabiegów KTP wyłącznie u pacjentów z zaburzeniami krzepliwości (ok. 4% populacji). Wariant ten kosztowałby NFZ 32 353 tys. zł i jest najsilniej uzasadniony medycznie. Wymagałby wyznaczenia 1 do 3 ośrodków, w których operowano by łącznie do 500 chorych z BPH rocznie.

6.4 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Suwiński

Wyniki jednego z opublikowanych badań klinicznych porównujących PVP i TURP wykazują podobną skuteczność obu metod wskazując na zaletę metody PVP w momencie, kiedy trzeba odstawić antykoagulanty. Inne kontrolowane badanie kliniczne porównujące metodę TURP z PVP u chorych, których gruczoł krokowy był większy niż 70 ml nie wykazało znamienych różnic w zakresie powikłań, natomiast pokazało przewagę metody TURP pod względem wyników funkcjonalnych.

Najbardziej skorzystają z metody PVP chorzy, u których trzeba stosować antykoagulanty. W pozostałych przypadkach można by rozważyć możliwość częściowego finansowania zabiegów PVP przez NFZ na zasadzie dopłaty przez chorych różnicy kosztów między zabiegiem TURP i PVP.

W przypadku metody TURP możliwa jest pełna ocena histopatologiczna gruczołu krokowego. W przypadku zabiegu PVP różnicowanie gruczolaka prostaty i raka prostaty

oparte jest o materiał uzyskany na drodze biopsji, co nie jest dobrą metodą różnicowania, ponadto może być ona nadużywana i wykorzystywana bez wnikliwej diagnostyki w leczeniu wczesnie zaawansowanego raka prostaty.

Refundacja metody PVP jest zasadna u chorych z zaburzeniami krzepliwości krwi, a wyodrębnienie takiej grupy wymagałoby sprecyzowania kryteriów kwalifikacji do finansowania.

6.5 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Artur Antoniewicz (przedstawił pisemną opinię prof. Andrzeja Borówki - Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii)

Obecnie w Polsce najczęściej stosowanym postępowaniem w leczeniu łagodnego rozrostu stercza jest elektroresekcja przezcewkowa stercza (TURP). Ablacja laserowa KTP gruczolaka stercza pozwala skutecznie znieść przeszkodę podpęcherzową z zapewnieniem pełnej hemostazy w czasie i po zabiegu, co w standardowej metodzie nie jest zapewnione. U większości chorych nie wymaga pozostawienia cewnika w pęcherzu po zabiegu, ma zatem zastosowanie szczególnie u tych, u których występują zaburzenia krzepnięcia krwi oraz podwyższone ryzyko zakażenia dróg moczowych. Argumentem przemawiającym za pozytywnym zaopiniowaniem wniosku jest przydatność kliniczna tej metody, a za negatywnym - wysoka cena.

Populacja, której dotyczyłoby stosowanie lasera KTP obejmuje chorych na łagodny rozrost stercza stanowiący udokumentowaną przeszkodę podpęcherzową, u których występują zaburzenia krzepnięcia krwi, których nie można wyeliminować przed zabiegiem i które stanowią przeciwwskazanie TURP.

Istnieje mnóstwo potencjalnych beneficjentów wnioskowanej metody m. in. pacjenci w podeszłym wieku z licznymi obciążeniami, u których nie tylko występują przeciwwskazania do TURP, ale nie można także kwalifikować ich w ogóle do leczenia operacyjnego, a pacjenci dotknięci innymi chorobami dolnych dróg moczowych szczególnie guzem nowotworowym, takim jak rak stercza lub rak pęcherza.

Według światowych statystyk po zastosowaniu metody TURP duże krwawienia występują u 10% leczonych. Można próbować opanować krwawienie doraźnie za pomocą specjalnych cewników, ale ta metoda nie zawsze się sprawdza.

Jest ok. 7 ośrodków w Polsce, które mają doświadczenie w terapii laserami. Laserów spełniających kryterium wysokoenergetycznego waporyzowania tkanki jest wiele. Nie jest znany sposób rozliczania metody laserowej z NFZ. Są ośrodki, które oferują tę metodę wyłącznie komercyjnie.

Rak we wczesnej fazie jest bezobjawowy, ale może towarzyszyć gruczolakowi i wtedy sposób postępowania diagnostycznego polega na oznaczaniu stężenia swoistego antygenu sterczowego przed operacją i o ile jest nie podwyższony zakłada się, że najprawdopodobniej pacjent nie ma raka, co nie jest prawdą w ok. 25% przypadkach. Przy ujemnym badaniu palcem wyklucza się wszystkie raki, które są w stadium większym niż T1, dodatkowo wykorzystuje się ultrasonografię przezodbytniczą gruczołu krokowego przed operacją, aby wykazać objętość gruczołu. Biopsja gruczołu krokowego wykonywana jest w sytuacjach „podejrzanych” przed operacją, ujemny wynik nie wyklucza obecności raka, ale znacznie zmniejsza ryzyko jego występowania. W wyniku działań lasera gruczoł znika, zostaje odparowany i nie wiadomo czy nie zaszkodzi choremu, który ma nowotwór. Jeśli nie ma nowotworu można bezpiecznie tę metodę zastosować.

6.6 Dyskusja i ustalenia.

Zdaniem Rady zabieg ablacji wysokoenergetycznym laserem KTP jest metodą bezpieczną, jednak jego wysoki koszt uniemożliwia powszechne stosowanie tej technologii u chorych. Należałoby prowadzić ten zabieg w 3-5 ośrodkach i zawęzić populację do 1%.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych zabiegu ablacji wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza z bardzo dużym ryzykiem krwawień lub wymagających stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

7. Ustalenie dalszego postępowania z wnioskiem o ustalenie możliwości usunięcia endoskopii kapsułkowej z listy świadczeń opieki zdrowotnej niefinansowanych ze środków publicznych, stanowiącej Załącznik do Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku (Dz. U. nr 210, poz. 2135) i zasadności finansowania ze środków publicznych

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili potencjalnych konfliktów interesów.

7.2 Przedstawienie opracowania – Tomasz Garbaty

Do wniosku Pani Prof. Grażyny Rydzewskiej, Konsultanta Krajowego ds. gastroenterologii, który dotyczył możliwości usunięcia endoskopii kapsułkowej z listy świadczeń opieki zdrowotnej niefinansowanych ze środków publicznych, stanowiącej Załącznik do Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku (Dz. U. nr 210, poz. 2135), nie dołączono analizy skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej. Jakość badań dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa, odnalezionych przez AOTM, jest niska. Aby poznać dogłębnie problem (skuteczność) trzeba by było przygotować przegląd systematyczny.

7.3 Dyskusja i ustalenia

Przedstawiony wniosek o usunięcie endoskopii kapsułkowej z listy świadczeń opieki zdrowotnej niefinansowanych ze środków publicznych, jest bezzasadny, ponieważ usunięcie danej technologii niczego nie zmienia.

Z uwagi na brak wniosku Ministra Zdrowia o przygotowanie rekomendacji na temat finansowania powyższej technologii medycznej ze środków publicznych Rada nie może wydać żadnej rekomendacji. Należy sporządzić opinię dla Ministra Zdrowia, że Rada w celu wydania rekomendacji musi zapoznać się z raportem HTA, którego nie przedstawił ani wnioskodawca, ani producent i dystrybutor wnioskowanej technologii.

8. Sprawy różne

- Romuald Krajewski poinformował członków Rady o wpłynięciu do AOTM pisma, w którym prof. Cezary Szczylik, wyraża swoją niezgodę z treścią uchwały 22/07/2008 w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar[®]) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Przewodniczący Rady zaznaczył, że takie pismo na pewno nie może być powodem do wydania innej rekomendacji. Tryb powtórnej oceny danej technologii medycznej przewiduje złożenie ponownego wniosku do Ministerstwa Zdrowia. Zdaniem Rady taki list powinien być kierowany do Ministerstwa Zdrowia, ponieważ Rada nie koresponduje z indywidualnymi osobami.
- Do AOTM wpłynęło pismo firmy Wyeth Sp. z o.o. z prośbą o spotkanie w celu dostarczenia przez firmę informacji dotyczących oferowanych przez nią technologii medycznych. Rada uzgodniła, że nie będzie się spotykać z firmami, natomiast jeśli firma dostarczy do Agencji nowe dowody naukowe, Rada na pewno się z nimi zapozna.

9. Zakończenie posiedzenia

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:50.