



NAJWYŻSZA IZBA KONTROLI
Departament Zdrowia

KZD – 4101-05-03/2013

P/13/132

WYSTĄPIENIE POKONTROLNE

I. Dane identyfikacyjne kontroli

Numer i tytuł kontroli	P/13/132 – Programy terapeutyczne i lekowe finansowane ze środków publicznych
Jednostka przeprowadzająca kontrolę	Najwyższa Izba Kontroli Departament Zdrowia
Kontroler	Teresa Zielińska, główny specjalista k.p., upoważnienie do kontroli nr 87373 z dnia 25 września 2013 r. Barbara Górkowska, główny specjalista k.p., upoważnienie do kontroli nr 87374 z dnia 25 września 2013 r. (dowód: akta kontroli str. 1-3)
Jednostka kontrolowana	Agencja Oceny Technologii Medycznych
Kierownik jednostki kontrolowanej	Wojciech J. Matuszewicz, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych (dowód: akta kontroli str. 4)

II. Ocena kontrolowanej działalności

Ocena ogólna

W ocenie¹ NIK Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) prawidłowo realizowała powierzone zadania w zakresie rekomendowania świadczeń zdrowotnych dotyczących programów terapeutycznych, a następnie lekowych. Wszystkie rekomendacje zawierały ustawowe elementy oceny.

Niektóre zlecenia były jednak realizowane nieterminowo, głównie na skutek przedstawiania przez wnioskodawców niekompletnych dokumentów oraz ograniczonych zasobów kadrowych Agencji. Negatywnie ocenić należy nieprzestrzeganie terminów w tych przypadkach, gdy otrzymana dokumentacja podlegająca ocenie była kompletna.

Najwyższa Izba Kontroli zwraca również uwagę na trudności w pozyskaniu opinii niezależnych ekspertów, którzy nie mieliby wcześniejszych relacji z firmami farmaceutycznymi ubiegającymi się o wdrożenie programów.

¹ Najwyższa Izba Kontroli stosuje 3-stopniową skalę ocen: pozytywna, pozytywna mimo stwierdzonych nieprawidłowości, negatywna. Jeżeli sformułowanie oceny ogólnej według proponowanej skali byłoby nadmiernie utrudnione, albo taka ocena nie dawałaby prawdziwego obrazu funkcjonowania kontrolowanej jednostki w zakresie objętym kontrolą, stosuje się ocenę opisową, bądź uzupełnia ocenę ogólną o dodatkowe objaśnienie

III. Opis ustalonego stanu faktycznego

Przestrzeganie procedur w procesie udzielania rekomendacji

1. Kwalifikowanie terapeutycznych programów zdrowotnych do świadczeń gwarantowanych

Opis stanu faktycznego

Zadaniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych jest wydawanie rekomendacji w sprawie:

- 1) zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego wraz z określeniem poziomu lub sposobu jego finansowania albo
- 2) niezasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego².

Do końca 2011 r., w sprawie kwalifikowania programów zdrowotnych terapeutycznych jako świadczeń gwarantowanych, zastosowanie miały przepisy ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Zgodnie z art. 31 b ust. 1 tej ustawy, kwalifikacji świadczenia dokonywał Minister Zdrowia po uzyskaniu rekomendacji Prezesa Agencji (art. 31 c ust. 1), który wydawał rekomendacje biorąc pod uwagę stanowisko Rady Konsultacyjnej³ oraz kryteria określone w art. 31 a ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (art. 31 c ust.7). W tym celu, na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, w Agencji opracowana została procedura *Ocena świadczenia opieki zdrowotnej na podstawie art. 31 c ust. 1 Ustawy – zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania*, w której określono zbiór dokumentów, na podstawie których pracownicy AOTM zobowiązani byli wykonywać kolejne działania. Istotnym elementem *Procedury* było przygotowanie przez AOTM oceny świadczenia opieki zdrowotnej, w oparciu o analizy farmakoekonomiczne otrzymane od podmiotów odpowiedzialnych, a w przypadku nieotrzymania takich analiz – opracowanie ich w Agencji lub zlecenie ich opracowania.

Należy przy tym podkreślić, że opracowana procedura została przygotowana w oparciu o dobre praktyki AOTM, wzorowane z innych europejskich agencji zajmujących się oceną technologii medycznych.

(dowód: akta kontroli str. 25-26, 151-302)

W 2011 r. Minister Zdrowia (w okresie od 7 stycznia do 12 września), przekazał do AOTM 18 zleceń o wydanie rekomendacji w sprawie zakwalifikowania zdrowotnego programu terapeutycznego jako świadczenia gwarantowanego (poza chemioterapią niestandardową). W toku rozpatrywania zrezygnował z dziesięciu⁴ z nich, zaś w pozostałych ośmiu

² Art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, zwanej dalej również ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej – Dz. U. z 2008 r. nr 164, poz. 1027 ze zm.

³ Radę Konsultacyjną zastąpiła Rada Przejrzystości, zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 ze zm.).

⁴ Zlecenia „wycofane” dotyczyły programów: „Leczenie preparatem natalizumab chorych ze stwardnieniem rozsianym o wysokim ryzyku szybkiego rozwoju niesprawności”; „Cukrzyca z epizodami hipoglikemii lub niestabilnym przebiegiem”; „Leczenie chorób nerek ketoanalogami aminokwasów”; „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)”; „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej”; „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna przy wykorzystaniu substancji czynnych infliksimab i adalimumab”; „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SAG/IUGR) przy wykorzystaniu hormonu wzrostu”; „Leczenie opornej hiperfosfatemii w przewlekłej niewydolności nerek chlorowodorkiem sewelameru u pacjentów dializowanych”; „Leczenie tętniczego

przypadkach, postępowania zakończono wydaniem stosownej rekomendacji Prezesa AOTM.

(dowód: akta kontroli str. 131-133)

Kontrolą objęto 6 postępowań zakończonych wydaniem rekomendacji o wdrożenie programów terapeutycznych. Ponadto skontrolowano postępowanie w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego „Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem bivalirudyny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej”, które dotyczyło procedury leczenia szpitalnego.

We wszystkich przypadkach, przed wydaniem rekomendacji Prezes AOTM zasięgał opinii:

– właściwego konsultanta krajowego z danej dziedziny medycyny, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt 1 ustawy o świadczeniach,

– Prezesa NFZ, dotyczących skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt 2 ustawy, w zakresie o którym mowa w art. 31 a ust. 1 pkt 7.

Podmioty te zobowiązane były wydać opinię w ciągu 30 dni (art. 31 c ust. 4 ustawy o świadczeniach). NFZ w dwóch przypadkach, a mianowicie: „Leczenie stwardnienia rozsianego”⁵ oraz „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofovir” – przekazał opinie odpowiednio z dwumiesięcznym i jednomiesięcznym opóźnieniem.

Zgodnie z przyjętą Procedurą, Agencja każdorazowo opracowała materiały analityczne/raporty (pełne lub skrócone) dotyczące oceny poszczególnych świadczeń opieki zdrowotnej, w których odnoszono się m.in. do kryteriów, o których mowa w art. 31 a ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, z wyłączeniem stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego.

W każdym przypadku, zgodnie z art. 31 c ust. 1 pkt 5-7, swoje stanowisko w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia jako gwarantowanego przedstawiała Rada Konsultacyjna.

Niezwłocznie po otrzymaniu stanowiska Rady, Prezes Agencji wydawał rekomendacje o których mowa w art. 31 a ust 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

(dowód: akta kontroli str. 977-978, 983-992, 1023-1249, 3895-3902)

W dwóch przypadkach pozytywne rekomendacje Prezesa były odmienne od stanowiska Rady, która negatywnie zaopiniowała wnioski o świadczenia gwarantowane w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych. Dotyczyło to:

– „Leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” – z uwagi na nieznaczną skuteczność kliniczną leku oraz istnienie skuteczniejszych leków w tym wskazaniu (stanowisko Rady nr 73/2011, rekomendacja Prezesa nr 58/2011),

– „Leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” – ponieważ oceniono niewielką korzyść kliniczną, która nie równoważyła ryzyka negatywnych działań tego leku przy równoczesnych wysokich kosztach terapii (stanowisko Rady nr 71/2011, rekomendacja nr 57/2011).

W obydwu przypadkach Prezes wydał pozytywne rekomendacje, wskazując na zasadność spełnienia określonych warunków:

– w przypadku rekomendacji nr 58/2011 – m.in. ścisłego określenia populacji, potwierdzenia prawidłowości stanu genu KRAS i obecności białka EGFR, wprowadzenia ścisłego monitorowania leczonych osób, zapewnienia przez płatnika systemu sprawozdawczego opartego na zasadach rejestru pozwalającego na monitorowanie zasad włączania do terapii zgodnie z przyjętymi kryteriami oraz rejestrowaniu niepożądanych działań terapii, co umożliwi ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, a także weryfikacji decyzji refundacyjnej po trzyletnim okresie warunkowego finansowania świadczenia;

– w przypadku rekomendacji nr 57/2011 - finansowania świadczenia wyłącznie w przypadku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji cenowej lub instrumentów podziału ryzyka, które umożliwią zbliżenie kosztu uzyskania dodatkowego

nadciśnienia płucnego”; „Leczenie cystynozy nefropatycznej”. Zlecenia te wpłynęły do Agencji w terminie od 11 marca do 12 września 2011 r.

⁵ W procedowaniu zlecenia w sprawie programu terapeutycznego AOTM 3-krotnie występowała do NFZ o opinię. Uzyskano ją po upływie 90 dni.

roku życia skorygowanego o jakość (QALY) do prognozy efektywności kosztowej, wprowadzenia ścisłego monitorowania leczonych osób, zapewnienia przez NFZ rejestru pozwalającego na monitorowanie zasad włączania do terapii pacjentów zgodnie z przyjętymi kryteriami. Również w tym przypadku zalecono weryfikację decyzji refundacyjnej po trzyletnim okresie finansowania świadczenia.

(dowód: akta kontroli str. 3364-3449, 3473-3475, 3798-3882)

Ponadto, Prezes warunkowo rekomendował zakwalifikowanie do świadczeń gwarantowanych programu „*Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”, zalecając obniżenie kosztu terapii w programie w nowym kształcie z zastosowaniem ocenianej substancji czynnej (tocilizumab), do poziomu kosztów terapii innymi biologicznymi lekami, ponieważ zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, korzyści ze stosowania tocilizumabu są porównywalne do korzyści z terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Rekomendacje uzasadniono tym, że możliwość stosowania kolejnego leku biologicznego w danym wskazaniu, w ramach programu, pozwoli lekarzom zindywidualizować terapię i dostosować ją do potrzeb pacjenta, a także wprowadzi element konkurencji na rynku co może ułatwić negocjacje cenowe.

W pozostałych przypadkach Prezes, po pozytywnym stanowisku Rady, wydał pozytywne rekomendacje w sprawie wprowadzenia programów terapeutycznych.

(dowód: akta kontroli str. 1147-1249, 21, 33-34)

Uwagi dotyczące
badanej działalności

1. W 2011 r. nie obowiązywały ustawowe terminy. Rekomendacje w sprawie programów terapeutycznych przekazywano w tym okresie w różnych terminach, które wynosiły od 102⁶ do 211 dni⁷ od daty otrzymania zlecenia.

Z wyjaśnień Prezesa Agencji wynika, że kolejność rozpatrywania spraw uzależniona była od potrzeb Ministerstwa Zdrowia, które decydowało o terminie przekazania zleceń do Agencji, priorytetów Ministerstwa oraz od możliwości kadrowych Agencji. Ze względu na liczbę zleceń, terminy opracowań przez Agencję były wyznaczane przez MZ, zaś realizacja pozostałych zleceń, w tym zleceń o kwalifikację programów terapeutycznych do świadczeń gwarantowanych była zawieszana do czasu realizacji zleceń o najwyższym priorytecie.

(dowód: akta kontroli str. 131-133, 20-22, 24-56, 3538-3539)

2. W przypadku świadczenia szpitalnego „*Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem biwalirudyny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej*”, rekomendację wydano dopiero po upływie 489 dni. Wszczęto je na wniosek Ministra Zdrowia w sierpniu 2011 r. a zakończono dopiero w grudniu 2012 r. Pomimo iż AOTM zaniechała rozpatrywania po 1 stycznia 2012 r. wniosków Ministra odnośnie programów terapeutycznych złożonych przed tą datą i nie zakończonych do końca 2011 r., w związku z pismem Ministerstwa Zdrowia w sprawie interpretacji ustawy refundacyjnej, kontynuowano procedurę opiniowania w stosunku do tego leku.

Dyrektor AOTM wyjaśnił, że zlecenie⁸ to dotyczyło kwalifikacji do świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego. Oceniane w trybie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, nie miało ani ustawowego, ani wskazanego przez Ministra Zdrowia, wyznaczonego terminu jego wykonania. W związku z tym Wydział Oceny Technologii Medycznych, odpowiedzialny pierwotnie za realizację zlecenia⁹, sprawę potraktował standardowo, przyjmując termin realizacji wynikający z ustaleń ogólnych tj. „priorytetyzacji” wskazywanej przez Ministerstwo Zdrowia, które nie wskazywało w kolejnych przekazywanych „priorytetyzacjach” konieczności szybkiej oceny biwalirudyny. Dopiero po otrzymaniu w dniu 24 września 2012 r. pisma Podsekretarza Stanu z prośbą „o rozważenie możliwości wydania rekomendacji w terminie najbliższym z możliwych”, Dyrektor Wydziału do Spraw Systemów

⁶ „Leczenie choroby Neimanna-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat”

⁷ „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym kształcie, z wykorzystaniem substancji czynnej tocilizumab.

⁸ Zlecenie MZ-OZG-73-24761-6/JC/11 wpłynęło do Agencji w dniu 18.08.2011 r.

⁹ Po ośmiu miesiącach od otrzymania zlecenia z Ministerstwa Zdrowia, Prezes AOTM przeniósł jego realizację z Wydziału Ochrony Technologii Medycznych do Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia.

Ochrony Zdrowia, w porozumieniu z Prezesem AOTM, w dniu 26 września 2012 r. podjął decyzję o przygotowaniu raportu skróconego w sprawie oceny ww. świadczenia, w oparciu o weryfikację i aktualizację oceny świadczenia przekazaną przez podmiot odpowiedzialny dla biwalirudyny. Rekomendację Prezes opracował w dniu 18 grudnia 2012 r.

Powyższe ustalenia wskazują, zdaniem NIK, na brak przejrzystych zasad dotyczących kolejności i terminowości rozpatrywania zleceń.

(dowód: akta kontroli str. 1250-1331, 21-22, 34-36, 47-53, 78, 81-83)

3. Agencja nie przestrzegала przyjętych w *Procedurze* zasad postępowania w procesie oceny technologii medycznej "*Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*" z uwzględnieniem nowej substancji tocilizumab. Wystąpiono bowiem do przedstawicieli wszystkich 4 podmiotów odpowiedzialnych za produkty lecznicze objęte programem z prośbą o stosowne analizy, a do sporządzenia raportu w sprawie zmian w programie wykorzystano analizę tylko jednej firmy – producenta tocilizumabu. Z wyjaśnień Prezesa AOTM wynika, że planowano przeprowadzić ocenę wszystkich objętych projektem programu technologii medycznych (etanercept, rytuksymab, infliksymab, adalimumab, tocilizumab), postępując zgodnie z przyjętymi procedurami. Jednak w wyniku wniosku Ministerstwa Zdrowia dotyczącego zakończenia prac nad zleceniem jeszcze w 2011 roku oraz mając na uwadze inne terminowe zlecenia o wyższym priorytecie realizacji, konieczna była weryfikacji planów i przyspieszenie prac, co spowodowało, że odstąpiono od pełnych ocen wszystkich substancji. Za zgodą Ministerstwa Zdrowia¹⁰ ograniczono zakres realizacji zlecenia do zebrania informacji dotyczących wprowadzonych w programie zmian.

W ocenie NIK, zmiana zasad postępowania w trakcie procedowania i uwzględnienie jedynie analizy podmiotu bezpośrednio zainteresowanego, pomimo że dwie inne były w przygotowaniu, może wskazywać na brak obiektywizmu w procesie kwalifikowania tego programu do świadczeń gwarantowanych. Podkreślić przy tym należy, że skrócony dokument został opracowany dopiero 13 grudnia 2011 r., pomimo iż już 23 sierpnia AOTM posiadała opinie i analizy, stanowiące podstawę do jego opracowania. Powodem, jak wyjaśniono, była przede wszystkim konieczność realizacji w tym samym czasie innych terminowych zleceń przy braku wskazania priorytetu dla tego zlecenia, oraz fakt, że do dnia 30 listopada nie był znany ostateczny zakres opracowania. Ponadto, prace nad dokumentem możliwe były w miarę dostępności zasobów kadrowych. Ostatecznie rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji została przekazana Ministrowi Zdrowia w dniu 30 grudnia 2011 r., po 211 dniach od otrzymania zlecenia.

(dowód: akta kontroli str. 1147-1249, 977, 21, 31-33)

4. W rekomendacjach Prezesa AOTM nie została wyodrębniona ocena kryterium „stosunek uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego”, o którym mowa w art. 31 a ust. 1 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, ponieważ – jak wyjaśnił Prezes – odzwierciedlona jest całościowo w opisowych wynikach analizy klinicznej (wchodzącej w skład oceny technologii medycznych) i nie polega na wyznaczeniu pojedynczej wartości. Z tych względów nie znalazła bezpośredniego odzwierciedlenia w wypracowanym szablonie opracowania dotyczącego oceny świadczenia opieki zdrowotnej i wprost w stanowiskach Rady i rekomendacjach Prezesa. W metodologii HTA (metodologii oceny technologii medycznych) nie określono wskaźników określających ilościowo ocenę takiej relacji. Ocena korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest jednym z warunków rejestracji leków przez urzędy centralne, takie jak European Medicines Agency. HTA nie podważa skuteczności już zarejestrowanego leku, ale porównuje terapię do alternatywnych opcji postępowania (leczenia). Po rejestracji producenci leków mają obowiązek na potrzeby urzędów rejestrujących (EMA, URPL) składać tzw. PSURy (Periodic Safety Update Report), w których określają ryzyko-korzyść stosowanego leku, na tej podstawie lek uzyskuje przedłużenie rejestracji bądź zostaje zawieszony, wycofany z rynku. W stanowiskach Rady Przejrzystości oraz Rekomendacjach Prezesa omawiane są dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku w porównaniu z alternatywną opcją terapeutyczną w kontekście przyszłej refundacji. Prezes Agencji wyjaśnił, że zapis „stosunek uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego” w ustawie jest

¹⁰ Pisma z dnia 13 października 2011 r. znak: MZ-PLA-460-9735-511/BRB/11 oraz 30 listopada 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12971-22/BRB/11.

nieadekwatny do metodologii HTA, o czym informował Ministerstwo Zdrowia¹¹ składając tym samym propozycję zmian do ustawy refundacyjnej i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

W HTA ocenia się skuteczność populacyjną i bezpieczeństwo pod kątem ewentualnej przyszłej refundacji, a nie rejestracji. Oba procesy są odmienne. Podważając stosunek korzyści do ryzyka zdrowotnego należałoby poinformować urzędy rejestrujące o takim fakcie, co oznaczałoby wchodzenie w kompetencje instytucji rejestrujących.

(dowód: akta kontroli str. 983-992, 3895-3902, 20, 26, 78, 80-81, 101-113)

5. Opracowane przez Agencję raporty w sprawie oceny świadczenia zdrowotnego (pełne lub skrócone) zawierają liczne uwagi dotyczące dużej dozy niepewności tych ocen, wynikające często z małej wiarygodności zaprezentowanych przez wnioskodawców analiz, danych i wyliczeń.

Zdaniem NIK jest to szczególnie istotne, gdyż właśnie te opracowania stanowiły materiał analityczny w oparciu o który, zarówno Prezes Agencji rekomendował jak i Rada Konsultacyjna zajmowała stanowisko w sprawie zakwalifikowania programu zdrowotnego do świadczeń gwarantowanych. Np.:

– W ocenie świadczenia „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir*”, szacunki odnoszące się do wpływu na budżet były diametralnie różne, w zależności od podmiotu, który je przedstawił. Podmiot wnioskujący, wskazał na prognozowany spadek wydatków płatnika w stosunku do aktualnie ponoszonych od ok. 6 mln w 2011 r. do ok. 11 mln w 2015 r. Natomiast NFZ w swojej opinii prognozował wzrost wydatków od 1,3 - 2,6 mln w 2011 r. do 3 - 5,8 mln w 2015 r. (w zależności od przyjętej populacji pacjentów) oraz wskazał, że przedstawiony spadek wydatków wnioskodawcy jest zawyżony. Prezes Agencji w rekomendacji nr 45/2011 dotyczącej tego programu zarekomendował zakwalifikowanie go jako gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego i przedstawił szacunki wpływu na budżet firmy farmaceutycznej. Wyjaśnił, że rekomendacja zawiera wnioski z porównania analiz wnioskodawcy i NFZ, wskazujące m.in. na: niemożność oszacowania kosztów leczenia dla scenariusza przyszłego z uwagi na brak pewności, co do przyszłego udziału w rynku poszczególnych analogów nukleozydowych oraz brak możliwości oszacowania wpływu na budżet płatnika kosztów leczenia powikłań co wskazuje na potrzebę odniesienia się z ostrożnością do przedstawianych wniosków NFZ. Dlatego też, po zapoznaniu się z treścią opracowania i oceną danych zaprezentowanych przez NFZ, w rekomendacji ich nie zacytowano. I dalej wyjaśnił, że z opracowania HTA Agencji dla tego świadczenia wynika, że analiza NFZ zawiera liczne ograniczenia i charakteryzuje się dużą niepewnością oszacowań.

(dowód: akta kontroli str. 1023-1146, 21, 29-31)

– W ocenie AOTM oraz w opinii NFZ, przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet płatnika, ocenianego programu terapeutycznego „*Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej*” przy zastosowaniu substancji czynnej omalizumab jako świadczenia gwarantowanego była obciążona dużą dozą niepewności, ze względu na ograniczoną liczbę danych.

W związku z tym, całkowite koszty realizacji programu w pierwszych 5 latach, ustalono na podstawie danych NFZ, w wysokości 1.154.736.489 zł. Jednak i te koszty - jak stwierdził NFZ - mogą być znacznie wyższe ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów, którzy mogliby zostać objęci leczeniem omalizumabem w ramach programu jak też danych dotyczących możliwych do zastosowania dawek leku uzależnionych od poziomu IgE oraz masy ciała.

Prezes AOTM wyjaśnił, że analiza wpływu na budżet opierała się na obciążonej niepewnością opinii NFZ z dnia 16.09.2011 r. oraz, że w sytuacjach podobnych do opisanej jest to standardowe postępowanie. Jeżeli są do dyspozycji jakiegokolwiek dane, to zgodnie z przyjętymi zasadami przedstawiane są te najbardziej aktualne i wiarygodne, z opisem wszelkich wątpliwości i zastrzeżeń ewentualnych ograniczeń dostępnych danych.

(dowód: akta kontroli str. 3500-3501, 3679-3700)

¹¹ M.in. pismo znak: AOTM-P-073-1(2)/WM/2013 z dnia 10 stycznia 2013 roku, do Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji.

2. Realizacja zadań w procesie decyzji refundacyjnej dla leku, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Opis stanu faktycznego

Od 1 stycznia 2012 r. do kwalifikacji produktów leczniczych w ramach programów lekowych stosuje się ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹², zwaną dalej „ustawą o refundacji”. Dokumenty określone w art. 35 ust. 1 tej ustawy, tj. kopię wniosku wraz z analizami HTA przedłożonymi przez wnioskodawcę, Minister Zdrowia przekazywał Prezesowi Agencji, w celu przygotowania:

- analizy weryfikacyjnej Agencji,
 - stanowiska Rady Przejrzystości,
 - rekomendacji Prezesa Agencji, którą Prezes zobowiązany był przekazać Ministrowi w terminie nie dłuższym niż 60 dni od dnia otrzymania dokumentów (ar. 35 ust. 8 ustawy).
- Po wejściu w życie ustawy o refundacji w AOTM podjęte zostały prace nad uzgodnieniem procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej, która nie została jeszcze zatwierdzona¹³. Wykorzystywane są jednak uzgodnione wzory dokumentów, np. pisma wychodzące, formularze opinii eksperckich, szablony analizy weryfikacyjnej Agencji, do których mogą być w niewielkim stopniu wprowadzone modyfikacje wynikające - jak wyjaśnił Prezes AOTM – z przesłanek merytorycznych dotyczących konkretnej technologii. Agencja korzysta też z założeń projektu konsultowanego do tej pory rozporządzenia Ministra Zdrowia. Niektóre elementy postępowania uregulowane zostały w Zarządzeniach Prezesa AOTM¹⁴.

(dowód: akta kontroli str. 22, 36-37)

W okresie od stycznia 2012 do końca września 2013, Minister Zdrowia przekazał do AOTM 69 wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych we wskazaniach wynikających ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionych z wnioskodawcami programów lekowych (bez chemioterapii niestandardowej). W tym, w 2012 r. – 42 wnioski, a w 2013 r. – 27 wniosków.

Jedno postępowanie¹⁵ z 2012 r. zostało zawieszono przez Ministra Zdrowia, do czasu złożenia wyjaśnień w zakresie zgodności populacji właściwej do objęcia wskazaniem refundacyjnym. Ocena jednego wniosku z 7 sierpnia 2013 r. do dnia kontroli NIK¹⁶ nie została zakończona.

W 2012 r. rekomendacje Prezesa AOTM przekazywano Ministrowi Zdrowia w terminach od 73 do 181 dni od złożenia wniosków w AOTM, a w 2013 w terminach od 45 – 105 dni.

(dowód: akta kontroli str. 134-150, 79, 84, 99-100)

Badaniem kontrolnym objęto 23 wnioski, co stanowiło 34%, dla których wydano rekomendacje Prezesa.

W każdym przypadku Agencja przygotowała ocenę analiz: klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjnej, przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, o których mowa w art. 35 ust. 5 pkt 1 w związku z art. 25 pkt. 14 lit. c albo art. 26 pkt 2 lit. h oraz i ustawy refundacyjnej. W analizach weryfikacyjnych przedstawiono także rekomendacje refundacyjne odnośnie wnioskowanego leku z innych państw, warunki objęcia refundacją leku w innych państwach oraz wyznaczenie wartości progowej ceny zbytu netto (art. 35 ust. 5 pkt 2 – 4 ustawy).

¹² Dz. U. Nr 122, poz. 696 ze zm.

¹³ Nie ukazało się rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie określenia sposobu i procedur przygotowania tej analizy.

¹⁴ Zarządzenie z 4.09.2013 (i poprzednie) w sprawie stosowania deklaracji konfliktu interesów, Zarządzenie z 12.05.2012 w sprawie publikowania analizy weryfikacyjnej wraz z analizami wnioskodawcy oraz zgłaszania, rozpatrywania i publikowania uwag do analiz, Zarządzenie 17.06.2013 (i dalsze) w sprawie zakreślania informacji.

¹⁵ Dotyczyło substancji czynnej lapatynib w ramach programu lekowego „Lapatynib w skojarzeniu z inhibitorem aromatozy (ICD-10 C50)”

¹⁶ 1 października 2013 r.

(dowód: akta kontroli str. 987-1022, 2394-2396, 3883-3898)

Merytoryczna weryfikacja analiz przedkładanych przez podmioty odpowiedzialne, jak wyjaśnił Prezes AOTM, miała na celu sprawdzenie aktualności złożonych analiz poprzez przeprowadzenie m.in. kwerend w bazach bibliograficznych, sprawdzenie cen oraz poziomu i sposobu finansowania leków.

(dowód: akta kontroli str. 22, 37-38)

Analizy weryfikacyjne w sprawie oceny leku, zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy refundacyjnej, niezwłocznie przekazywano Prezesowi AOTM, Radzie Przejrzystości oraz wnioskodawcy i publikowano w Biuletynie Informacji Publicznej. Zgłoszone w ciągu 7 dni uwagi do analiz były rozpatrywane przez Agencję, komentarze Agencji zamieszczano w BIP i omawiano w trakcie prezentacji na posiedzeniach Rady Przejrzystości.

W każdym skontrolowanym przypadku, na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji, po upływie od 9 do 14 dni od otrzymania analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości przygotowała stanowisko w sprawie oceny leku w programie lekowym.

Rekomendacje Prezesa, wraz ze stanowiskami Rady oraz analizami weryfikacyjnymi, przekazywano Ministrowi Zdrowia w terminach od 2 do 9 dni. Od dnia 9 stycznia 2013 r., rekomendacje Prezesa i stanowiska Rady wraz z wersją elektroniczną analiz weryfikacyjnych i innych dokumentów przekazywano także Prezesowi NFZ.

Rekomendacje Prezesa zawierały elementy o których mowa w art. 35 ust. 7 pkt 1 - 3 ustawy refundacyjnej: rozstrzygnięcie czy lek powinien być finansowany ze środków publicznych, określenie szczegółowych warunków objęcia refundacją w zakresach wyszczególnionych w ustawie oraz uzasadnienie.

(dowód: akta kontroli str. 987-1022, 57, 60-63, 1332, 3884-3885A, 3887-3898)

Spośród 23 skontrolowanych wniosków Prezes AOTM nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach 8 programów lekowych. Dotyczyły one:

- Xalkori w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego¹⁷, głównie ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych, natomiast w dalszej kolejności brak efektywności kosztów terapii,
- Halawenu (erybuliny) w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi¹⁸, z uwagi na to iż przewidziana była do stosowania po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii z wykorzystaniem substancji z grupy antracyklin, taksanów oraz kapecytabiny, podczas gdy wskazane przez wnioskodawcę badanie porównywało bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, przy czym wyniki dla populacji zgodnej z programem lekowym zaprezentowano jedynie w zakresie głównego punktu końcowego. Dodatkowe wyniki pochodzące z badań były obciążone ograniczeniem. Produkt leczniczy nie był też efektywny kosztowo,
- Afinitoru (ewerolimusu) w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych z zastosowaniem ewerolimusu skojarzonego z eksemestanem u pacjentek po niepowodzeniu leczenia inhibitorem aromatazy¹⁹, ponieważ dowody naukowe były niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu a także ze względu na brak efektywności kosztowej.
- Zemplaru (paricalcitol) w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek²⁰, gdyż oceniana substancja charakteryzowała się porównywalną skutecznością z innymi refundowanymi lekami w danym wskazaniu, a badania przedstawione w analizach wnioskodawcy pozostawały w sprzeczności z projektem programu, tj. przeprowadzone w populacji niezgodnej z populacją w programie,
- Revolade (eltrombopag)²¹, Nplate (romiplostym)²² oraz Ozurdexu (deksametazon)²³ – w analizach wnioskodawców nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących te

¹⁷ rekomendacja nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r.

¹⁸ Rekomendacja nr 88/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

¹⁹ Rekomendacja nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 r.

²⁰ Rekomendacja nr 117/2012 z dnia 19 listopada 2012 r.

²¹ We wskazaniu „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)”. Rekomendacja nr 75/2012 z 1.10.2012 r.

produkty lekowe z komparatorem lecz poprzez wspólną grupę referencyjną np. placebo, badania były obciążone dużym błędem ze względu na istotne różnice w metodyce badań oraz włączanej populacji, badania kliniczne nie dostarczały ścisłych i w pełni przekonywujących danych,

- Zavesca w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat²⁴, ze względu na brak jednoznacznych dowodów efektywności klinicznej leku oraz bardzo wysokie koszty terapii.

Rekomendacje Prezesa (negatywne) były zgodne w każdym z tych przypadków ze stanowiskiem Rady Przejrzystości.

(dowód: akta kontroli str. 1477-1677, 1974-2020, 67-68, 2397-2413, 3139-3159, 3015-3030, 3262-3283)

W 3 przypadkach, rekomendacje Prezesa były odmienne od stanowiska Rady:

– Prezes rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego *"Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10: B18.1)"* pomimo, iż Rada Przejrzystości wydała negatywne stanowisko w tej sprawie, argumentując m.in. że komparatorem w tym programie nie powinna być lamiwudyna gdyż nie posiada wskazania rejestracyjnego w tym wskazaniu, a bezwzględnie komparatorem powinien być tenofovir. Rada argumentowała także, że brak możliwości leczenia tenofowirem będzie skutkowało przejęciem przez entekawir 100% udziałów lamiwudyny i dominację w tym wskazaniu, wskazywała też na liczne błędy w programie.

Prezes AOTM wyjaśnił, że podjął decyzję o pozytywnej rekomendacji z uwagi na konstrukcję programu lekowego i wyznaczone w nim linie leczenia²⁵, brak refundacji tenofoviru w chwili wydania rekomendacji, przewagę entekawiru nad lamiwudyną w zakresie efektywności klinicznej czy efektywności kosztowej entekawiru. Natomiast wydanie rekomendacji pozytywnej nie wiąże się bezpośrednio z zastąpieniem lamiwudyny przez entekawir, ponieważ poza względami finansowymi decydują też względy kliniczne i wskazania do rozpoczęcia takiej czy innej terapii. Nie wyklucza to możliwości leczenia tenofowirem, ale na chwilę obecną nie jest on objęty refundacją, więc całkowity koszt terapii

²² „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej”. Rekomendacja nr 83/2012 i 84/2012 z 15.10. 2012 r.

²³ We wskazaniu „Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki”.

²⁴ Rekomendacja nr 120/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.

²⁵ Jako komparator pierwszego wyboru dla entekawiru została wskazana lamiwudyna ze względu na kształt obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”, zgodnie z którym lamiwudyna jest jedyną opcją terapeutyczną dostępną dla pacjentów HBeAg(-) w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów, po stwierdzeniu nieskuteczności interferonów lub w przypadku niemożności ich stosowania. Również zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego w dalszym ciągu lamiwudyna ma stanowić jedyną refundowaną alternatywę dla entekawiru we wskazanej grupie chorych. W chwili wydania rekomendacji tenofovir nie był refundowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. Wymóg porównania z refundowanym komparatorem (o ile występuje) jest nadrzędnym wymogiem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji), nawet jeżeli względy kliniczne sugerują inny dobór technologii alternatywnej. Zgodnie z treścią obowiązującego jak i wnioskowanego programu lekowego tenofovir może być stosowany dopiero jeżeli u pacjenta HBeAg(-) zostanie stwierdzona nieskuteczność lamiwudyny (w programie wnioskowanym lamiwudyny lub entekawiru) i zmiana tej sytuacji będzie możliwa tylko w przypadku złożenia stosownego wniosku o objęcie refundacją tenofoviru we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego dla entekawiru, pozytywnego rozpatrzenia takiego wniosku i umieszczenia tenofoviru na wykazie leków refundowanych w ramach zmienionego programu lekowego. Z tych względów lamiwudyna jest komparatorem pierwszego rzędu dla entekawiru i to pomimo faktu, że zgodnie z modyfikacją wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Zeffix (lamiwudyna) dokonaną przez Komisję Europejską dnia 8 lipca 2010 r. stosowanie lamiwudyny w pierwszej linii leczenia w rozpatrywanej populacji chorych jest zastosowaniem off-label. Dostępne badania kliniczne dowodzą skuteczności entekawiru w wywołaniu odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej i histologicznej, zaś jego profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obecnie stosowanej lamiwudyny. Lamiwudyna jest starym lekiem o ograniczonej skuteczności i stwarza wysokie ryzyko wystąpienia oporności wirusa na leczenie. Wobec rozwoju technologii medycznych pacjenci powinni mieć dostęp do możliwie nowoczesnych, a jednocześnie skutecznych i bezpiecznych terapii. Dodatkowo entekawir jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do terapii lamiwudyną.

tym lekiem ponosiłby pacjent. Prezes wyjaśnił też, że ze względu na uchybienia w programie, konieczna jest modyfikacja jego zapisów, jednak w jego opinii nie jest to przesłanką wydania negatywnej rekomendacji, która może sugerować Ministrowi Zdrowia, że lek nie jest skuteczny, bądź nie jest kosztowo efektywny. Także dokonanie późniejszych zmian w programie jest dużo prostsze pod względem administracyjnym, niż wszczęcie procedury refundacyjnej od początku. Również światowe towarzystwa i organizacje zajmujące się tematyką HTA w większości rekomendują stosowanie entekawiru w przedmiotowym wskazaniu. Odrzucenie entekawiru przez wydanie negatywnej rekomendacji spowodowałoby duże opóźnienie we wdrożeniu terapii do polskiej praktyki klinicznej i pozostanie w tyle w stosunku do praktyki światowej, co stoi w sprzeczności z ideą rozwoju medycyny.

– Prezes AOTM rekomendował Enbrel (etanercept) w ramach programu „*Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem*”, uzasadniając, iż jako jedyny spośród leków biologicznych posiada m.in. wskazanie do stosowania w populacji dzieci w wieku od lat 6 do 18 r. życia, z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i nie tolerują innych metod leczenia. Natomiast Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie leku w ramach wnioskowanego programu lekowego, ale zasadne finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego i bezpłatne wydawanie go pacjentom;

– w przypadku Humiry (adalimumab) Prezes rekomendował finansowanie leku, ponieważ skuteczność we wskazaniu ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe jest udowodniona, jednocześnie zgodnie ze stanowiskiem Rady sugerował rozważenie finansowania w istniejącym programie. Natomiast Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie leku we wnioskowanym programie lecz w istniejącym, wnioskowała również o doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu oraz wydawanie leku pacjentom bezpłatnie.

(dowód: akta kontroli str. 2021-2096, 59, 69-70, 2448-2462, 3052-3071)

AOTM nie prowadzi monitoringu wydanych rekomendacji odnośnie ich dalszego wykorzystania przez Ministra Zdrowia. Prezes AOTM wyjaśnił, że Agencja jest jednostką ekspercką – doradczą, której zadaniem jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej innowacyjnych technologii medycznych. Rekomendacja Prezesa jest jednym z wielu etapów wprowadzenia technologii medycznej do koszyka świadczeń gwarantowanych. Przepisy prawa nie przewidują uczestnictwa AOTM w procedurze wydawania decyzji Ministra Zdrowia po przekazaniu rekomendacji Prezesa do Ministerstwa Zdrowia. W związku z tym AOTM nie monitoruje dalszego postępowania z rekomendacjami Prezesa AOTM.

(dowód: akta kontroli str. 23, 45-46)

Ustalone
nieprawidłowości

1. Objęte kontrolą NIK rekomendacje Prezesa Agencji przekazywano Ministrowi Zdrowia w terminach od 65 do 181 dni od wpływu zlecenia do Agencji.

a) W dwóch przypadkach przekazano je z opóźnieniem 23 dniowym i 5 dniowym, chociaż do wniosków dołączono wszystkie niezbędne dokumenty. Dotyczyło to rekomendacji:

– 88/2013 w sprawie finansowania Halaven (erybulina) w ramach programu „*Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10: C50)*”,

– nr 126/2013 w sprawie finansowania Baraclude (entekawir) w „*Leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B entekawirem*”.

(dowód: akta kontroli str. 975-976, 979-982, 3285-3288)

b) W pozostałych przypadkach stwierdzono konieczność uzupełnienia analiz o wymagania minimalne, które znacznie wydłużały terminy rozpatrywania wniosków. Wynikało to z przyjętej praktyki związanej z przekazywaniem Ministrowi Zdrowia informacji o niespełnieniu przez wnioskodawców wymagań minimalnych. Pomiędzy datą dostarczenia pisma przez Agencję do Ministerstwa Zdrowia a otrzymaniem uzupełnionych dokumentów upływał znaczny okres czasu. Skutkiem tego, cały proces uzupełniania analiz pochłaniał od 15 do 45 dni. W jednym przypadku uzupełnienia przekazano dopiero po upływie 97 dni²⁶.

²⁶ Rekomendacje Prezesa AOTM nr 92/2012, 93/2012, 94/2012 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach programu „*Leczenie chorych na*

NIK nie kwestionuje czasu oczekiwania na dostarczenie kompletnych analiz, pomimo, że z dostarczonej później interpretacji Ministra Zdrowia, wynika, iż należy jednokrotnie występować o uzupełnienie analiz, a po upływie 14 dni ocenie podlega dokumentacja złożona dotychczas.

Zwłoka w uzyskaniu uzupełnień miała zatem wpływ na termin opracowania rekomendacji, które w tych przypadkach przekazywano Ministrowi w terminach od 78 do 158 dni.

Z opóźnieniem przekazano rekomendację nr 61/2012 w sprawie finansowania leku Cimzia (certolizumab) w programie *"Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06) certolizumabem pegol"*. NIK zwraca uwagę, że w przypadku oceny tego leku, dopiero po 48 dniach od otrzymania wniosku, AOTM wystąpiła do MZ o uzupełnienie analiz wnioskodawcy, gdyż jak wyjaśnił Prezes AOTM, do dnia 12.07.2012 r., tj. spotkania przedstawicieli AOTM i MZ, na którym rozstrzygnięto sposób podejścia i oceny programów lekowych, wstrzymano wystąpienia do MZ z informacją o niespełnieniu wymagań minimalnych w składanych analizach. Podkreślić jednak należy, że do czasu rozstrzygnięcia wątpliwości dotyczących zasad postępowania i współpracy przy ocenie wniosków refundacyjnych, minęło blisko 7 miesięcy od wejścia w życie ustawy refundacyjnej.

Ponadto z opóźnieniem przekazano rekomendacje: nr 121/2012 dotyczącą leku Zelboraf (wemurafenib) w programie *"Leczenie chorych na czerniaki (ICD-10: C43)"*, nr 11/2013 dotyczącą objęcia refundacją leku Humira (adalimumab) w *"Leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10: L40.0)"*, nr 114/2013 dotyczącą Xalkori (kryzotynib) w ramach programu *"Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10: C34)"*, nr 89/2013, 90/2013 i 91/2013 w sprawie finansowania Simponi (golimumab) w ramach 3 programów lekowych dotyczących leczenia golimumabem: świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, nr 10/2012 dotyczącą leku Enbrel (etanercept) w ramach programu *"Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L40.0)"*.

(dowód: akta kontroli str. 975-976, 979-982, 22, 41-44, 57-58, 65-66, 3286-3289, 3452-3454)

Prezes Agencji wyjaśnił, że wpływ na opóźnienia w przekazaniu rekomendacji Ministrowi Zdrowia miała duża liczba równolegle prowadzonych przez Agencję terminowych zleceń MZ, przy ograniczonych zasobach kadrowych Agencji. Ponadto zachodziła konieczność wyjaśnień niektórych zagadnień z Ministerstwem. Terminy przekazania uzupełniającej dokumentacji oraz wymogi ustawowe, w tym dotyczące procesu zgłaszania i rozpatrywania uwag do opublikowanych w BIP²⁷ analiz, również wpływały na wydłużający się ustawowy termin rozpatrzenia wniosków.

(dowód: akta kontroli str. 22, 40-44, 58-59, 60-70, 3452-3460)

Przy realizacji wniosków które rozpatrywane były w Agencji, kluczowe znaczenie dla terminu wydania rekomendacji miały uwarunkowania zewnętrzne, na które AOTM nie miała wpływu, tj. postanowienia Ministra Zdrowia o zawieszeniu postępowania. Miało to miejsce w trzech kontrolowanych przypadkach:

– Rekomendacja Prezesa o objęcie refundacją leku Zytiga (octan abirateronu) w programie: *"Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)"* została przekazana Ministrowi Zdrowia dopiero po 181 dniach. Agencja nie miała jednak wpływu na to opóźnienie, gdyż od momentu poinformowania Ministra o niespełnieniu wymagań minimalnych w analizach wnioskodawcy²⁸ do chwili otrzymania od podmiotu odpowiedzialnego uzupełnień analiz²⁹ upłynęło 125 dni³⁰. W tym czasie Ministerstwo m.in.

niedrobnokomórkowego raka płuca" zostały przekazane do MZ po upływie 158 dni od daty przekazania zlecenia, z tego 97 dni trwał przekazanie uzupełnień do analiz, o które Agencja występowała dwukrotnie.

²⁷ Zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy o refundacji Prezes Agencji przekazuje analizę weryfikacyjną Agencji w sprawie oceny leku Radzie Przejrzystości oraz wnioskodawcy, a następnie publikuje ją w BIP Agencji wraz z analizami wnioskodawcy. Do analiz można zgłaszać uwagi w terminie 7 dni od dnia opublikowania.

²⁸ Pismo z dnia 06.12.2012 r.

²⁹ W dniu 10.04.2013 r.

wezwało podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia niezgodności, wskazując 14-dniowy termin na ich uzupełnienie, a następnie wydało postanowienie o zawieszeniu postępowania³¹ (85 dni) w sprawie objęcia refundacją tego leku,

– Rekomendacja nr 117/2012 z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol) w programie *"Zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom"* została przekazana do MZ po upływie 131 dni. W okresie tym uzupełnienia do analiz przekazano po upływie 20 dni a następnie zawieszono postępowanie na 64 dni.

– Rekomendacje nr 95/2012, 96/2012, 97/2012, 98/2012 w sprawie objęcia finansowaniem produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w programie *"Leczenie raka nerki pazopanibem"*, przekazano do MZ po upływie 106 dni z uwagi iż uzupełnione analizy Agencja otrzymała po 27 dniach a zawieszenie postępowania trwało 39 dni.

(dowód: akta kontroli str. 975-976, 979, 22, 40-41, 3285)

Uwagi dotyczące
badanej działalności

1. W toku prac nad przygotowaniem analiz weryfikacyjnych w latach 2012-2013, AOTM występowała o opinie do ekspertów zewnętrznych – lekarzy specjalistów w danej dziedzinie medycyny³². Przede wszystkim zwracano się do konsultantów krajowych w danej dziedzinie medycyny, ponieważ są to osoby pełniące funkcję publiczną i powinny mieć każdorazowo możliwość wypowiedzania się w kwestii prowadzonych w AOTM ocen. Występowano również do 1-2 konsultantów wojewódzkich i innych ekspertów będących autorytetami w danej dziedzinie medycyny, oraz towarzystw naukowych i stowarzyszeń pacjentów. O wyborze ekspertów decydował zespół analityczny realizujący temat, uwzględniając m.in. wnioski wynikające z wcześniejszych doświadczeń.

W celu zapewnienia przejrzystości i bezstronności w przebiegu procesu oceny eksperci zobowiązani byli o przesłanie deklaracji o ewentualnym konflikcie interesów³³ (DKI). Zadeklarowanie takiego konfliktu nie wykluczało możliwości wykorzystania przez AOTM³⁴ złożonej opinii.

(dowód: akta kontroli str. 22-23, 44-45)

Analiza dokumentacji wykazała, że wśród opinii ekspertów przedstawionych w analizach opracowanych przez Agencję, były opinie wielu ekspertów, którzy zgłosili konflikt interesów. Np.:

– prof. M. uczestniczyła w sponsorowanym przez jedną z firm wyjeździe na kongres do Atlanty, a jej opinia została uwzględniona w analizach³⁵ dotyczących programu *"Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym"* w nowym kształcie z uwzględnieniem nowej substancji, której producentem była ta sama firma,

– prof. S.-K. współpracowała z inną firmą producentem leku i uczestniczyła w sponsorowanych wyjazdach na konferencje międzynarodowe; prof. S. – posiadał umowę o dzieło z tą firmą; prof. W. uczestniczył w Advisory Board oraz prowadził wykłady. Pomimo tego ich opinie zostały uwzględnione w analizie³⁶ dotyczącej objęcia refundacją tego leku w ramach programu *"Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)", dla którego wnioskodawcą/podmiotem odpowiedzialnym była ta sama firma,*

– prof. J. uczestniczył w posiedzeniu komitetu doradczego firmy i otrzymał za to wynagrodzenie a jego opinia została uwzględniona w analizie³⁷ *"Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewrolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem (...)"*, którego podmiotem odpowiedzialnym była ta sama firma,

– prof. W.-D. prowadziła wykłady sponsorowane i brała udział w konferencjach sponsorowanych przez kilka firm; prof. F. zawarł umowy o dzieło dotyczące wykładów oraz

³⁰ MZ przekazało informację w tej sprawie do AOTM po kilku kolejnych dniach, tj. 18.04.2013 r.

³¹ Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego z dnia 04.01.2013 r.

³² O opinie ekspertów występowało także w 2011 r. w związku z opracowywaniem materiałów analitycznych w sprawie oceny programów terapeutycznych.

³³ O której mowa w art. 31 s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

³⁴ Zał. 3 do zarządzenia 9/2013 Prezesa AOTM.

³⁵ AOTM-OT-431-15/2011, AOTM-OT-431-16/2011

³⁶ AOTM-OT-4351-27/2012

³⁷ AOTM-OT-4351-9/2013

brał udział w pracach komitetów doradczych o zasięgu krajowym i międzynarodowym z firmami zaangażowanymi w produkcję leków stosowanych w terapii zakażeń HBV; prof. C. prowadził wykłady i brał udział w konferencjach i komitetach doradczych sponsorowanych przez firmy, zaś ich opinie zostały uwzględnione w analizie³⁸ dotyczącej „Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego w ramach programu lekowego *„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10: B18.1)”, którego wnioskodawcą/podmiotem odpowiedzialnym były te firmy,*

– prof. T. otrzymał wynagrodzenie z tytułu uczestnictwa w posiedzeniu oceniającym miejsce golimumabu w polskiej reumatologii; prof. G. prowadził wykłady na zlecenie zainteresowanych firm farmaceutycznych oraz brał udział w sponsorowanym wyjeździe na konferencję naukową; ich opinie zostały uwzględnione w analizach dotyczących objęcia refundacją leku w ramach 3 programów lekowych,

– konsultant wojewódzki M.D., opiniująca program lekowy *„Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”* zgłosiła, iż brała udział w 2 sympozjach organizowanych przez firmę produkującą leki, w celu propagowania wiedzy, oraz brała udział przy tworzeniu tego programu. Za powyższe czynności otrzymywała wynagrodzenie od firmy zainteresowanej wprowadzeniem leku; konsultant krajowy M.K. opiniujący ten program uczestniczył jako wykładowca w konferencji przedstawiającej wyniki badania dotyczące efektów leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc,

– ekspert P.R. opiniujący objęcie refundacją leku w ramach programu *„Leczenie chorych na czerniaki (ICD-10: C43)”* zgłosił, iż pobierał honoraria za wykłady i opracowania od wnioskujących firm farmaceutycznych.

(dowód: akta kontroli str. 827-974, 2330-2393)

Przewodniczący Rady Przejrzystości wyjaśnił, że Rada rozpatrując wnioski dotyczące zasadności objęcia refundacją leków w ramach programów zdrowotnych, do każdej sytuacji podchodzi indywidualnie. Zawsze zapoznaje się ze stanowiskami ekspertów, nawet gdy ci zadeklarowali konflikt interesów. Uznaje za ważne zapoznanie się z opinią środowiska lekarskiego na temat ocenianej technologii medycznej, tym niemniej, stanowiska te nie zawsze brane są pod uwagę, a prawie nigdy nie mają kluczowego znaczenia przy wyrażaniu stanowiska Rady. Konflikty interesów mają bardzo zróżnicowany charakter, nie muszą nawet dotyczyć konkretnego leku czy firmy farmaceutycznej a także nie zawsze mają istotny wpływ na stanowisko eksperta odnośnie finansowania danego leku ze środków publicznych. Z uwagi na dużą trudność w zakresie pozyskania ekspertów, nie zawsze możliwe jest pozyskanie stanowiska od osoby, która nie ma żadnego konfliktu interesów.

Prezes Agencji wyjaśnił, że w swoich rekomendacjach bierze pod uwagę wszystkie wskazane w analizach/opracowaniach/raportach dowody naukowe jak również opinie ekspertów, które w metodologii HTA są najniżej klasyfikowane i stanowią źródło pomocnicze. Za każdym razem, tworząc projekty rekomendacji rozstrzyga jakiego rodzaju jest to konflikt. W wyjątkowych przypadkach, gdy niejednoznaczne jest stanowisko wszystkich członków Rady, opinie ekspertów są kluczowym uzasadnieniem rekomendacji. Konflikt interesów ekspertów wówczas jest szczególnie analizowany. Wyjaśnił, że wszystkie złożone w procesie oceny deklaracje są systematycznie przekazywane CBA.

Pomimo tych wyjaśnień, w ocenie NIK, korzystanie z opinii osób znajdujących się w konflikcie interesów może wpływać na wiarygodność rekomendacji wydawanych przez Agencję a także dawać podstawy do ich kwestionowania.

(dowód: akta kontroli str. 78-79, 83-84, 126-127)

2. W analizach weryfikacyjnych: AOTM-OT-4351-13/2013, AOTM-OT-4351-10/2013 i AOTM-OT-4351-15/2013, Agencja nie dokonała oceny analiz racjonalizacyjnych przedstawionych przez wnioskodawców, pomimo, iż art. 35 ust. 5 pkt 1 ustawy refundacyjnej obliguje do jej dokonania.

Prezes AOTM wyjaśnił, że do zgłoszonych w analizach racjonalizacyjnych dla przedmiotowych produktów leczniczych propozycji rozwiązań nie wniesiono zastrzeżeń i zaznaczył, że analiza racjonalizacyjna nie jest analizą HTA. Brak jest określonych i uznanych zasad dokonywania ewaluacji takich analiz. Od samego początku, przy okazji uwag do aktów prawnych regulujących pracę Agencji w zakresie oceny wniosków refundacyjnych, Agencja wnioskowała do Ministerstwa Zdrowia o wyłączenie tej analizy

³⁸ AOTM-OT-4351-15/2013 i 2 innych

z oceny przez Agencję, ze względu na brak określonych i uznanych zasad dokonywania ewaluacji takich analiz. Wskazał także, że kierowany we wrześniu do konsultacji międzyresortowych, a następnie w październiku do konsultacji publicznych projekt nowelizacji ustawy o refundacji wskazuje, że pozytywnie ustosunkowano się do postulatów Agencji w sprawie rezygnacji w art. 35 ustawy o refundacji z wymogu przekazywania do Agencji analizy racjonalizacyjnej i tym samym z jej oceny przez Agencję.

(dowód: akta kontroli str. 1008-1022, 59, 70-71)

3. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendował³⁹ objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) w programie "*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)*", pomimo, iż wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekraczał ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce, tj. trzykrotności PKB na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 ustawy refundacyjnej).

Oceniana technologia, jak wyjaśnił Prezes, dotyczyła bardzo wąskiej populacji pacjentów – prognozowana liczba leczonych którzy zakwalifikują się do programu to ok. 24-26 osób (w 2013 i 2014 r.) i dla nich w zasadzie nie ma innej opcji terapeutycznej, leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego (przeciwbólowego). Wskazał też, że zgodnie z 35 ust. 7 ustawy refundacyjnej, Prezes Agencji w swojej rekomendacji wskazuje dowody naukowe, na podstawie których została wydana rekomendacja, w tym dotyczące stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, niemniej jednak ustawa nie określa wprost, że przekroczenie progu jest obligatoryjne do wydania negatywnej rekomendacji.

Po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości i zapoznaniu się z materiałami, Prezes uznał, że pacjenci w fazie terminalnej choroby nowotworowej powinni mieć dostęp do leczenia, pomimo wysokiego kosztu terapii. Dostępne dowody naukowe pozwalają wnioskować, że terapia octanem abirateronu może wiązać się z korzyściami klinicznymi, szczególnie takimi jak istotnie statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czy czasu do progresji nasilenia bólu. Dodatkowo terapia octanem abirateronu w przeprowadzonych badaniach wykazała istotny statystycznie wpływ na komfort i jakość życia chorych.

(dowód: akta kontroli str. 1392-1476, 996-998, 22, 39)

4. Prezes Agencji nie zawsze podzielał propozycje Ministra Zdrowia zawarte w przedłożonych wnioskach, a w zamian przedstawił inne, jego zdaniem, bardziej racjonalne rozwiązania problemów.

W kilku przypadkach nie rekomendował objęcia refundacją leku w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, proponując objęcie refundacją tego produktu leczniczego w ramach istniejących programów lekowych. Np.:

– uznał za zasadne⁴⁰ leczenie lekiem Cimzia w ramach istniejącego programu wielolekowego „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (...)*” i nie rekomendował w ramach wnioskowanego programu "*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (...) certolizumabem pegol*"⁴¹.

(dowód: akta kontroli str. 22, 41-42, 1333-1391)

– nie rekomendował⁴² objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach wnioskowanych trzech programów lekowych: "*Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa*", "*Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*", "*Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*". Równocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał za

³⁹ Rekomendacja nr 51/2013 z dnia 13 maja 2013 r.

⁴⁰ Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r.

⁴¹ W uzasadnieniu podał m.in., że skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne. Zaproponował obniżenie kosztów terapii do poziomu kosztu terapii aktualnie finansowanych leków: adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu. Podkreślić należy, że lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo.

⁴² Rekomendacje nr 89/2013, 90/2013 i 91/2013 z 29 lipca 2013 r.

zasadne finansowanie tego leku w ramach rozszerzenia obecnie finansowanych odpowiednich programów wielolekowych⁴³.

Prezes wyjaśnił, że możliwość stosowania kolejnego leku w danym wskazaniu, w ramach programu wielolekowego (a nie w ramach wnioskowanego programu), pozwoli lekarzom zindywidualizować terapię i dostosować ją do potrzeb pacjenta, a także wprowadzi element konkurencji na rynku, co ułatwi negocjacje cenowe z podmiotem odpowiedzialnym. W przypadku porównywalnych terapii umieszczenie ich w jednym programie lekowym jest również łatwiejsze do kontraktowania i rozliczania zarówno z punktu widzenia NFZ jak i świadczeniodawców.

(dowód: akta kontroli str. 57-58, 64-66, 1678-1973)

5. W badanym zleceniu Ministra Zdrowia dotyczącym leku Tarceva (erlotynib) w ramach programu „Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca” rekomendacja Prezesa AOTM została wydana w oparciu o analizy kliniczne dostarczone przez wnioskodawcę, obarczone ograniczeniami wynikającymi z braku badań randomizowanych, bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną substancji wnioskowanej do komparatora, badania zostały przeprowadzone w populacji innej niż wymieniona we wnioskowanym programie lekowym. Analizy te w ocenie AOTM były obciążone „dużą dozą niepewności”, co zostało wyszczególnione zarówno w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady oraz rekomendacji.

Porównanie pośrednie erlotynibu z gefitynibem, poprzez komparator – chemioterapię, przeprowadzono na podstawie badań wykonanych wśród populacji rasy żółtej. Ponadto skład chemiczny chemioterapii zastosowanej w badaniu klinicznym z erlotynibem był inny niż skład chemioterapii w badaniu z gefitynibem⁴⁴. Zdaniem NIK analiza wnioskodawcy nie spełniała wymagań minimalnych określonych w § 4 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.⁴⁵. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego we wnioskowanym programie lekowym lecz w programie już ogłoszonym. Podobnie postąpił Prezes AOTM, nie rekomendując finansowania ww. produktu w ramach wnioskowanego programu, lecz w już ogłoszonym.

(dowód: akta kontroli str. 2803-2903)

Jak wyjaśnił Prezes AOTM wnioskodawca przyjął, iż właściwym dla erlotynibu komparatorem jest gefitynib. O przyczynach nieprzyjęcia za komparator chemioterapii, Prezes AOTM wyjaśnił, że wybór komparatorów w analizach składanych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją należy do wnioskodawcy, który uzasadnił, że komparatorem dla erlotynibu w zdefiniowanej populacji docelowej jest tylko gefitynib, wymieniany przez polskich klinicystów opcji terapeutycznych w I linii leczenia chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Zdaniem Prezesa, w przypadku tak istotnego zróżnicowania między populacjami w badaniach, porównanie pośrednie nie powinno być przeprowadzone.

(dowód: akta kontroli str. 3482-3484)

6. Zdaniem NIK, niejasno sformułowano zapisy w rekomendacji nr 11/2013⁴⁶ Prezesa AOTM dotyczące ustalania ceny ocenianego leku w przypadku spełniania warunków przedstawionych w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej⁴⁷. W rekomendacji podano, iż ceny

⁴³ Zauważyć należy, że brak było badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone były znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.

⁴⁴ W badaniu erlotynib vs chemioterapia – schemat chemioterapii składał się z karboplatyny i gemcytabiny, natomiast w badaniu gefitynib vs chemioterapia – schemat chemioterapii składał się z karboplatyny i paklitakselu.

⁴⁵ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu – Dz. U. z 2012 r. poz. 388

⁴⁶ W pkt. dot. analizy kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

⁴⁷ Analiza kliniczna wnioskodawcy dotycząca leku "Humira (adalimumab), w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10: L40.0)" nie zawierała randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Skuteczność leku określono metodą porównania

progowe opakowania 2x40mg leku Humira (adalimumab – ADA), które wynosiły: 3.165,6 zł - w porównaniu z ETA (etanerceptem), 4.192,8 zł - w porównaniu z INF (infliksymabem) i 7.848 zł - w porównaniu z UST (ustekinumabem). Ponadto stwierdzono, iż wyznaczanie tych cen nie jest uzasadnione, bowiem ADA nie jest terapią skuteczniejszą w stosunku do INF oraz UST i nie następuje uzyskanie dodatkowego roku życia. Technologią o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest ETA50, gdy cena zbytu netto opakowania leku wynosi 2.644,80 zł. Nie dookreślono, że dotyczyło to ceny zbytu netto opakowania 2x40 mg leku Humira ustalonej według wskazań art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

Prezes AOTM wyjaśnił, że powyższa analiza jest wymaganym elementem rekomendacji, a w analizie wnioskodawcy zasadnie wyznaczono ceny progowe w stosunku do każdego z komparatorów. Zaznaczył, że ustawa o refundacji nie przewiduje wyjątków od obowiązku przedstawiania ceny progowej, dlatego jest ona wyznaczana również dla terapii mniej skutecznych od dostępnych komparatorów. Odrębnym procesem od wyznaczenia ceny progowej jest natomiast wyznaczenie ceny maksymalnej, skalkulowanej w sposób opisany w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena ta została w analizie weryfikacyjnej podana i wynosi ona 2.644,80 zł netto. W 10-letnim horyzoncie czasowym współczynnik CUR dla ADA nie jest wyższy od współczynnika CUR dla ETA50 gdy cena zbytu netto dla 1 mg ADA wynosi 33,06 zł, co daje cenę zbytu netto opakowania ADA 2x40 mg w wysokości 2.644,80 zł. Jest to cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją jest nie wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Zwrócił uwagę, że w odniesieniu do art. 13 ust. 3, w wielu przypadkach przeprowadzanie badań eksperymentalnych jest nieetyczne lub bardzo trudne (np. choroby ultra rzadkie) i tym samym nie powinno się w każdej sytuacji wymagać prowadzenia randomizowanych badań klinicznych. Wprowadzenie tak restrykcyjnych wymagań do ustawy utrudnia spełnienie ustawowych oczekiwań w odniesieniu do wielu potencjalnie ważnych z punktu widzenia społecznego technologii medycznych, z powodu braku przeprowadzenia dla nich wymaganych powyższym zapisem badań RCT. Podkreślił, że z powyższych względów, jak również wobec licznych wątpliwości interpretacyjnych dotyczących zapisów art. 13 ust. 3 i 4, Agencja wielokrotnie proponowała Ministerstwu Zdrowia usunięcie z ustawy o refundacji tych kontrowersyjnych zapisów.

(dowód: akta kontroli str. 2448-2477, 3463-3465)

3. Chemioterapia niestandardowa

Opis stanu faktycznego

Na podstawie art. 70 ust. 1 ustawy o refundacji, świadczenia chemioterapii niestandardowej miały być realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 roku. Ustawa z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw⁴⁸ (art. 2 pkt 1 tej), przedłużyła realizację świadczenia chemioterapii niestandardowej na dotychczasowych zasadach nie dłużej niż do dnia 31 grudnia 2014 r.

Chemioterapia niestandardowa jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10. Leczenie dotyczy okresu maksymalnie do 3 miesięcy lub 3 cykli trwania leczenia. Lekarz prowadzący, w zależności od stanu zdrowia świadczeniobiorcy, decyduje o przerwaniu bądź kontynuacji leczenia, zgodnie z wnioskiem o jego kontynuację.

Agencja nie posiada informacji na temat liczby i wartości wniosków na chemioterapię niestandardową, ponieważ nie spływają one do Agencji. Nie zajmuje się wydawaniem zgód

pośredniego z lekami refundowanymi w tym wskazaniu, poprzez placebo. W związku z tym zachodziły okoliczności wymienione w art. 13 ust 3 tej ustawy.

⁴⁸ Dz. z 2013 r., poz. 1290.

na terapię dla indywidualnych pacjentów, leży to w gestii NFZ. Agencja otrzymywała, w trybie określonym w art. 31 e-h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, zlecenia Ministra Zdrowia dotyczące jedynie weryfikacji świadczenia, tj. usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego poszczególnych substancji w konkretnych wskazaniach.

(dowód: akta kontroli str. 129-130, 59, 71-77)

W okresie od 1 stycznia 2011 do 15 października 2013 r., Minister Zdrowia przekazał do AOTM łącznie 8 zleceń, które obejmowały 101 substancji czynnych w produktach leczniczych, ale w różnych wskazaniach, obejmujących 220 jednostek chorobowych wg klasyfikacji ICD-10. Ponadto, w niektórych przypadkach, wskazano jednostki chorobowe z rozszerzeniami.

W 2011 r. wpłynęły zlecenia, które obejmowały 23 substancje lecznicze, z tego Minister wycofał zlecenia dotyczące dwóch substancji (fotemustyny – w leczeniu czerniaka złośliwego i imatynibu - w leczeniu innych typów białaczek niż określone w charakterystyce produktu leczniczego). Natomiast zlecenie dotyczące zastosowania schematu DOTA TATE+90Y (w 5 rozpoznaniach) zrealizowano dopiero w 2013 r.

W przypadku pozostałych 20 substancji:

- w przypadku 6-ciu substancji czynnych (winflunina, bewacyzumab, ofatumumab, kabazytaksel, erybulina, denosumab) Prezes AOTM wydał rekomendację o jej usunięciu z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemii niestandardowej,
- w 9 przypadkach Prezes nie rekomendował usunięcia świadczeń zdrowotnych wskazanych w zleceniach Ministra Zdrowia.

Ponadto:

- w przypadku 2 substancji (klofarabina, trójtlenek arsenu) - rekomendował zmianę sposobu finansowania poprzez ich usunięcie z chemioterapii niestandardowej i zaproponował finansowanie w ramach substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (w przypadku trójtlenku arsenu - pod warunkiem znacznego obniżenia ceny),
- w przypadku 1 substancji (trastuzumab) - rekomendował zmianę sposobu finansowania poprzez finansowanie jej w ramach programu terapeutycznego, ale pod warunkiem obniżenia ceny,
- w przypadku 1 substancji dwukrotnie (lenalidomid) - nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej w odniesieniu do podgrupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii o co najmniej 50%.

(dowód: akta kontroli str. 343-369)

W 2012 r. (w listopadzie) wpłynęło 1 zlecenie, które obejmowało 7 substancji leczniczych w różnych wskazaniach, z których 3 zostały następnie wycofane (pazopanib, bewacyzumab, ewerolimus).

W wyznaczonym przez Ministra terminie Prezes AOTM wydał 4 rekomendacje i w żadnej nie rekomendował usunięcia substancji leczniczej z wykazu świadczeń gwarantowanych. W jego opinii wskazanym było pozostawienie lenalidomidu i azacytydyny (w 4 wskazaniach) w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu lub poniżej proggu efektywności kosztowej.

(dowód: akta kontroli str. 353-354, 370-371)

W 2013 r. (do 15 października) znacznie wzrosła liczba zleceń obejmując łącznie 71 substancji lekowych w 186 rozpoznaniach na podstawie kodów ICD-10. Minister powoływał się każdorazowo na "istotne zagrożenie budżetu NFZ na nieuzasadnione wydatki". Do zleceń Ministra nie załączono żadnych analiz ekonomicznych. Do 22 listopada, Prezes AOTM wydał rekomendacje dotyczące 23 substancji lekowych (22 rekomendacje⁴⁹) w 75 rozpoznaniach. Rekomendacje dotyczące pozostałych 48 substancji nie zostały do tego dnia wydane. W przypadku 24 z nich (objętych zleceniem z dnia 2 października), wyznaczony pierwotnie przez Ministra termin został przesunięty z dnia 15 listopada na 31

⁴⁹ W przypadku substancji ibritumomab tiuksetan, Minister występował dwukrotnie w tej samej sprawie, dnia 9 sierpnia i 2 października. Prezes wydał jedną rekomendację odnoszącą się do pierwszego z terminów.

grudnia 2013 r. i 31 stycznia 2014 r., a termin wydania rekomendacji w sprawie 24 kolejnych substancji (objętych zleceniem z dnia 15 października) został wyznaczony na 31 stycznia 2014 r.

Spośród 23 zrealizowanych zleceń:

- w przypadku 6-ciu substancji czynnych (octan abirateronu, dasatynib, fotemustyna, ibritumomab tiuksetan, streptozocyna, trabektedyna, anagrelid) Prezes AOTM rekomendował usunięcie świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych wchodzących w skład chemioterapii niestandardowej,
- w przypadku 9 substancji - nie rekomendował ich usunięcia,
- w przypadku 1 substancji (octan abirateronu) - nie rekomendował usunięcia jej z chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie progu efektywności kosztowej,
- w przypadku 2 substancji (anagrelid, oktretotyd) - nie rekomendował usunięcia, wskazując, że docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu leków stosowanych w chemioterapii,
- w przypadku 3 substancji (imatynib, streptozocyna, leuprorelina) - rekomendował usunięcie w części wskazań, a w części wskazań rekomendował pozostawienie w chemioterapii niestandardowej,
- w przypadku 1 substancji (klofarabina) - nie rekomendował usunięcia, wskazując, że docelowo zasadne wydaje się utworzenie programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny.

(dowód: akta kontroli str. 355-363, 372-380)

Kontrolą objęto 11 rekomendacji, które stanowiły 23 % wszystkich wydanych w okresie objętym kontrolą. Siedem dotyczyło roku 2011, jedno roku 2012 r. oraz trzy 2013 r.

We wszystkich badanych sprawach rekomendacje Prezesa AOTM zostały wydane w terminach wyznaczonych lub uzgodnionych z Ministrem Zdrowia. W jednym przypadku, w 2011 r., Minister wyraził zgodę na przesunięcie terminu wydania rekomendacji o 62 dni. Dotyczyło to podania ofatumumabu, we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Wydanie rekomendacji nastąpiło po upływie 333 dni od daty wpływu zlecenia.

Pozostałe badane rekomendacje z 2011 r. zostały wydane w terminie od 206 dni do 300 dni od daty wpływu zlecenia, w 2012 r. - w terminie 204 dni, a w 2013 r. w terminie od 40 dni do 69 dni.

W każdym skontrolowanym przypadku po upływie 6 do 10 dni od daty otrzymania analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości (w 2011 r. – Rada Konsultacyjna) przygotowała stanowisko w sprawie oceny leku w programie chemioterapii niestandardowej. W tej samej dacie zostały przygotowane rekomendacje Prezesa AOTM. Rekomendacje i stanowiska przekazano Ministrowi Zdrowia w terminie od 7 do 11 dni. Od 2013 r. rekomendacje były przekazywane także Prezesowi NFZ.

Spośród 11 skontrolowanych dokumentacji zleceń, jedna rekomendacja nr 27/2012 była rozbieżna ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, która uznała za zasadne usunięcie octanu abirateronu z chemioterapii niestandardowej - w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn - ze względu na nieefektywność kosztową leku. Natomiast Prezes AOTM rekomendował dalsze jego finansowanie, argumentując, iż technologia ta jest efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wskazał też, że docelowo zasadnym jest utworzenie programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania.

Z pozostałych 10 rekomendacji, w dwóch przypadkach (nr 31/2013, 90/2011) nie rekomendowano usunięcia z programu chemioterapii lenalidomidu⁵⁰ - w uzasadnieniu podano, iż warunkiem dalszego finansowania powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej, oraz rytuksymabu⁵¹ uzasadniając, iż zastosowanie leku

⁵⁰ W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

⁵¹ Podanie rytuksymabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

w skojarzeniu z fludaraminą oraz cyklofosfamidem w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową istotnie wpływa na skuteczność terapii⁵².

W pozostałych 8 przypadkach, Prezes AOTM rekomendował usunięcie produktów lekowych z programu chemioterapii, uzasadniając m.in. następująco:

- finansowanie ze środków publicznych wydaje się przedwczesne mimo, iż wyniki w większości punktów końcowych udokumentowały istotną statystycznie skuteczność leku (rekomendacja Nr 48/2013),
- dane z nielicznego piśmiennictwa nie potwierdzają skuteczności ocenianych leków, niezadawalający jest odsetek odpowiedzi na leczenie, brak potwierdzonej możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia chorych (nr 130/2013, 85/2011, 74/2011, 5/2012, 30/2012, 26/2012, 38/2013).

(dowód: akta kontroli str. 2097-2100, 2106-2281)

Uwagi dotyczące
badanej działalności

1. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2011 r. dla zastosowania schematu DOTA TATE+90Y (w 5 rozpoznaniach wg kodów ICD-10) zrealizowano dopiero w 2013 r., po prawie 2 latach. Prezes AOTM wyjaśnił, że było to wynikiem powstałych niezależnie od Agencji okoliczności. Piętrzące się obowiązki Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia związane z realizacją terminowych zleceń lekowych na początku 2012 r. były bezpośrednią przyczyną wystąpienia do Ministra Zdrowia z prośbą o przesunięcie terminu na koniec 2012 r., na co uzyskano zgodę. Jednak w związku z niedotrzymaniem terminu przekazania raportu przez podmiot odpowiedzialny a następnie koniecznością wyjaśnień w sprawie praw autorskich do przekazanego dokumentu, jak również z uwagi na kolejne terminowe zlecenia Ministra Zdrowia, ostateczne rozstrzygnięcie zlecenia możliwe było w sierpniu 2013 r. NIK zwraca uwagę, że zwłoka w pracach nad tym zleceniem spowodowała, że jego procedowanie zostało włączone do realizacji innego zlecenia, które MZ przekazało w sierpniu 2013 r., a które było m.in. rozwinięciem zlecenia z 2011 r.

(dowód: akta kontroli str. 366, 114-115)

2. W realizacji trzech zleceń w sprawie usunięcia z programu chemioterapii podania: octanu abirateronu⁵³, streptozocyny⁵⁴, octanu abirateronu⁵⁵ Minister Zdrowia, na wniosek Prezesa AOTM wyraził zgodę na przygotowanie skróconego raportu. Raport skrócony i rekomendacje nr 27/2012, nr 130/2013 oraz nr 48/2013 w tej sprawie nie zawierały jednak analizy wpływu na budżet płatnika, ponieważ jak wyjaśnił Prezes Agencji, podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analiz, nie dostarczył ich również NFZ, mimo iż Agencja zwracała się o przekazanie danych a nawet wystąpiła do Ministra Zdrowia z prośbą o pomoc w pozyskaniu danych liczbowych od NFZ.

(dowód: akta kontroli str. 2118-2147, 2274-2283, 2129-2146, 3468-3470)

4. Opinie w sprawie wydawania decyzji administracyjnych o objęciu refundacją leku na podstawie art. 40 ustawy o refundacji

⁵² Wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie.

⁵³ W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

⁵⁴ Dotyczyło programu „Podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICD-10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD-10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD-10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD-10: C34.3)”

⁵⁵ Program „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Opis stanu faktycznego

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy refundacyjnej, w związku z art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, Minister Zdrowia zlecał Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo Farmaceutyczne⁵⁶. Rada zobowiązana była wydać opinię w terminie 14 dni, biorąc pod uwagę w szczególności istotność stanu klinicznego, w którym ma być stosowany lek.

W latach 2012 - 2013 r. (do 30 września) Rada wydała 35 takich opinii. Jedną z nich (nr 240 z 29 lipca 2013 r.), z 5-dniowym opóźnieniem, natomiast wszystkie pozostałe – w ustawowym terminie do 14 dni.

Opinie wydane w 2012 r. odnośnie refundacji leków stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych, dotyczyły 252 substancji czynnych i ponad 1722 produktów leczniczych, mających zastosowanie m.in. w pediatrii, onkologii, reumatologii, kardiologii, gastroenterologii, neurologii, transplantologii, hematologii, hematatoonkologii, dermatologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii. Najwięcej leków oceniono na pierwszym posiedzeniu w tej sprawie, tj. 15 lutego 2012 r., kiedy to już po 6 dniach od wpływu zlecenia Ministra Zdrowia do Agencji, Rada pozytywnie zaopiniowała zastosowanie 96 substancji czynnych w 769 produktach leczniczych: onkologicznych i pediatrycznych, stosowanych w chorobach z autoagresji, immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepach twarzy, heparyn drobnocząsteczkowych w wybranych wskazaniach.

W 2013 r. (11 opinii) liczba opiniowanych produktów leczniczych we wskazaniach pozarejestacyjnych znacznie zmalała. W ciągu 3 pierwszych kwartałów Rada opiniowała 27 substancji czynnych w 263 produktach leczniczych.

(dowód: akta kontroli str. 454-464)

Wśród wydanych opinii były m.in.:

- 5 opinii negatywnych: 111/2012, 218/2012, 266/2012, 85/2013 oraz 40/2012 (w odniesieniu do wybranych substancji),
- 3 opinie: 174/2012, 181/2012 i 224/2013 – w których zaproponowano przyjęcie innych rozwiązań niż w zleceniu Ministra,
- 3 opinie: 174/2012, 187/2013 i 240/2013 – dotyczyły zastosowania leków poza wskazaniami określonymi w ChPL leków, w ramach programów zdrowotnych.

Rada uznała za niezasadne (opinie negatywne) objęcie refundacją w zakresie wskazań pozarejestacyjnych:

- 8 substancji czynnych⁵⁷ w 61 produktach leczniczych mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, uzasadniając, że przeszczep twarzy nie jest obecnie zaliczany do świadczeń gwarantowanych w Polsce. Rada zwróciła uwagę, że w przypadku wprowadzenia świadczenia „przeszczep twarzy” do koszyka świadczeń gwarantowanych, proponuje uwzględnienie kwestii zastosowania leków w zakresie wskazań odmiennych niż w ChPL jako elementu świadczenia, lub ponowne rozpatrzenie tego zagadnienia. Gdyby planowano przeszczep twarzy poza koszykiem świadczeń gwarantowanych, np. w ramach eksperymentu medycznego, finansowanie leków w zakresie świadczeń odmiennych niż ChPL stosowanych w takim projekcie powinno pochodzić z alternatywnych źródeł (np. granty, fundacje, zbiórki publiczne itp.),
- 7 substancji czynnych⁵⁸ w 33 produktach leczniczych w dermatologii, reumatologii i pediatrii, uzasadniając brakiem danych świadczących o ich efektywności klinicznej,
- 3 substancji czynnych⁵⁹ w 53 lekach do objęcia refundacją w profilaktyce zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności oraz leczeniu i profilaktyce mykobakterioz u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności, uzasadniając to narastającym problemem lekoodporności na antybiotyki,

⁵⁶ Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271 ze zm.

⁵⁷ Opinia 111/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

⁵⁸ Opinia 218/2012 z 1 października 2012 r.

⁵⁹ Opinia 266/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r.

- 1 substancji czynnej⁶⁰ w 4 produktach leczniczych we wskazaniu hipoglikemia reaktywna, uzasadniając, że dowody naukowe na skuteczność akarbozy w hipoglikemii reaktywnej są bardzo ograniczone,
- inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II w objawie Raynaud⁶¹ (w schorzeniach reumatologicznych); w uzasadnieniu Rada podała, że nie odnaleziono przekonujących dowodów na zasadność ich stosowania.

Inne rozwiązanie niż zaproponował Minister Zdrowia, zaproponowano w opinii:

- 181/2012 odnosząc się do objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestrycyjnych 24 produktów leczniczych w różnej dawce/postaci, zawierających temozolomid - lek przeciwnowotworowy, Rada rekomendowała objęcie refundacją tego leku w stosowaniu u dzieci w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast w odniesieniu do innych guzów litych Rada nie znalazła przekonujących dowodów, uzasadniających objęcie refundacją tych leków,
- 224/2013 w której zaproponowano ograniczenie grupy chorych, dla których leki miały być refundowane.

Trzykrotnie Rada Przejrzystości wydawała opinie w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż w ChPL, w programach lekowych:

- za niezasadne uznała objęcie refundacją stosowania leku Zeffix (lamiwudyna), w programie „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz poddanych chemioterapii*” w brzmieniu wskazanym w zleceniu Ministra, natomiast uznała za zasadne stosowanie lamiwudyny w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz u chorych z chłoniakami, leczonych rytuksymabem, którzy spełniają warunki przyjęcia do programu (opinia 174/2012). W uzasadnieniu podano, że zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zalecane jest stosowanie terapii przeciwwirusowej u chorych, u których nie wykryto markerów przewlekłego wzw B, ale posiadających przeciwciała antyHBc. Brak jest danych udowadniających skuteczność lamiwudyny po chemioterapii, natomiast udowodniono skuteczność lamiwudyny u pacjentów z chłoniakami leczonymi rytuksymabem, którzy spełniają warunki przystąpienia do programu.
- za zasadne uznała objęcie refundacją fingolimodu i natalizumabu, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu „*Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)*” (opinia 187/2013). W uzasadnieniu podano, że w przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi ChPL, zastosowanie znajdują natalizumab i fingolimod. Rada podała, że w chwili obecnej brak jest twardej danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, niemniej jednak, według zaleceń ekspertów⁶² oraz dowodów klinicznych niższej jakości mogą one być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorazowego przy pomocy octanu glatirameru czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki II rzutu.
- za zasadną uznała refundację substancji sildenafilum i bosentanum (Tracleer i Revatio) w ramach programu „*Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: 127, 127.0)*” (opinia 240/2013). Wnioskowanie dotyczyło poszerzenia wskazań o choroby, które należy traktować jako sieroce. Rada uzasadniła, że liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań jest uprawnione na podstawie przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości. Takie postępowanie, w opinii Rady, potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Jednocześnie zwrócono uwagę, że zgodnie z założeniami aktualnie przyjętego programu leczenia nadciśnienia płucnego, bosentan stosowany jest jako lek I rzutu wyłącznie u chorych z wadami wrodzonymi serca/zespołem Eisenmengera. Po przyjęciu

⁶⁰ Opinia 85/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.

⁶¹ Opinia 40/2012 z dnia 27 marca 2012 r. (w odniesieniu do wybranych substancji leczniczych negatywna, w odniesieniu do pozostałych pozytywna)

⁶² Fazekas 2013, Fazekas 2012, Rio 2011.

wnioskowanej zmiany będzie mógł być stosowany jako lek I rzutu u wszystkich chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Rada zwróciła uwagę, że istotna różnica kosztów leczenia sildenafilem i bosentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.

Do dnia zakończenia kontroli NIK, do AOTM nie wpłynęło zlecenie w tej sprawie.

(dowód: akta kontroli str. 465-826, 79, 87-88, 91-98)

Uwagi dotyczące
badanej działalności

1. Utrudnieniem dla pracy Agencji oraz Rady Przejrzystości było jednoczesne rozpatrywanie wniosków o opinie w sprawie dużej liczby leków. Wskazywać na to mogą następujące przypadki.

Np.:

– na posiedzeniu w dniu 15 lutego 2012 r., Rada pozytywnie zaopiniowała 96 substancji czynnych w 769 lekach do stosowania poza charakterystyką produktu leczniczego⁶³, opinie te nie zawierały wówczas uzasadnienia i na prośbę Ministra Zdrowia uzupełniono je w lipcu 2012 r.; w dniu 30 lipca 2012 r. Rada zaopiniowała 12 substancji w 267 produktach leczniczych⁶⁴ a w dniu 3 grudnia 2012 r. - 21 substancji w 241 produktach leczniczych⁶⁵. Opinie wydawano w ciągu 10 - 13 dni od wpływu zlecenia. Podkreślić też należy, że w przypadku opinii z 15 lutego i 30 lipca - Rada uznała za zasadne objęcie refundacją leków *pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych*; zapis o warunkowym stosowaniu leków znalazł się także w opiniach nr 109/2012 i 110/2012 z 18 czerwca (wydanych w ciągu 3 dni), w których Rada uznała za zasadne objęcie refundacją łącznie 24 substancji w 176 produktach leczniczych;

– w trzech opiniach⁶⁶ Rada uznała za zasadne objęcie refundacją znacznej ilości substancji czynnych i produktów leczniczych⁶⁷, pomimo iż – jak podano w uzasadnieniu opinii – z uwagi na krótki termin (3 dni⁶⁸ i 12 dni⁶⁹) nie dokonywano szczegółowej analizy każdego z problemów zdrowotnych, technologii medycznych alternatywnych do rozpatrywanych, analizy dowodów naukowych dla wszystkich ocenianych leków. W opinii 109/2012 zebrano je jedynie dla leków zawierających dwie substancje chemiczne z 9 ocenianych, w opiniach 110/2012 i 111/2012 – po jednej substancji z 8 i 9 ocenianych. Natomiast ocenę efektywności klinicznej pozostałych leków oparto wyłącznie na opiniach ekspertów klinicznych, przytoczonych w opracowaniu AOTM. Nie pozyskano pisemnej opinii eksperta w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających sulfamethoxazolum i trimethoprimum (opinia 110/2012), ze względu na otrzymanie zlecenia ich oceny w dniu roboczym bezpośrednio poprzedzającym dzień posiedzenia Rady;

– w niektórych opiniach wydanych w 2012 r.⁷⁰, nie wyszczególniono leków w odniesieniu do których Rada wydała opinię. Jedynie z tytułu opinii wynika, że odnosi się ona do leków określonych w załącznikach do zlecenia Ministra Zdrowia. Treść opinii nie wskazuje o jakie konkretnie leki chodzi a jedynie uprawdopodabnia, że może chodzić o leki ujęte w załącznikach do pism przekazanych Prezesowi AOTM. Zdaniem NIK opinia powinna odnosić się do konkretnego produktu bądź produktów wymienionych w treści uchwały albo w załączniku stanowiącym integralną część uchwały. Stanowisko takie potwierdza też pismo Departamentu Prawnego w Ministerstwie Zdrowia znak: MZ-PR-WL-024-30771-1/DBI/12 z dnia 10.04.2012 r.⁷¹

2. W 2012 r. AOTM przygotowywała opracowania analityczne dotyczące opiniowanych przez Radę produktów leczniczych, natomiast w 2013 r. odstąpiła od ich przygotowywania. Opracowanie tych dokumentów nie było zadaniem ustawowym Agencji w zakresie ocen określonych art. 40 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

⁶³ Opinie 4/2012, 5/2012, 6/2012, 7/2012

⁶⁴ Opinia 155/2012

⁶⁵ Opinie 265/2012 i 266/2012

⁶⁶ Nr 109/2012, 110/2012, 111/2012

⁶⁷ Odpowiednio: 9 substancji czynnych w 67 produktach leczniczych, 15 substancji w 109 produktach i 8 substancji w 61 produktach leczniczych

⁶⁸ W przypadku opinii 109/2012 i 110/2012

⁶⁹ W przypadku opinii 111/2012

⁷⁰ Np. 4/2012, 5/2012, 6/2012, 7/2012, 14/2012, 38/2012

⁷¹ Pismo MZ w związku z opinią 54/2012.

Prezes AOTM wyjaśnił, że Agencja, biorąc pod uwagę zasady stosowania oceny technologii medycznych, które jako podstawę wydawania rekomendacji wskazują analizy HTA, zlecał analitykom Agencji „zadanie inne” dotyczące przygotowania materiałów analitycznych dla Rady w związku ze zleceniami na podstawie art. 40 ust.1 ustawy. Materiały te często nie spełniały definicji analizy HTA opartej na przeglądzie systematycznym, bazowały raczej na zebranych opiniach eksperckich. W wielu wypadkach liczba ocenianych substancji i wskazań w zestawieniu z 14-dniowym terminem wydania opinii – jak wyjaśnił – nie dawała szans Agencji na zebranie dowodów w metodologii przeglądu systematycznego. Rada była niejednokrotnie informowana, że zlecenia na podstawie art. 40 ust.1, odnoszą się bezpośrednio do Rady z pominięciem procesu analitycznego. Na posiedzeniu 22 lipca 2013 r. Prezes Agencji przekazał Radzie informację o przygotowywaniu materiałów analitycznych tylko w przypadku, gdy prowadzący posiedzenie Rady zgłosi taką potrzebę wprost. Dodatkowym powodem ograniczenia prac analitycznych była narastająca liczba zleceń MZ, przekraczająca wydolność zespołu analitycznego Agencji. Wyjaśnił także, że w wielu przypadkach zleceń z art. 40 ust.1 członkowie Rady mają opinię wypracowaną na podstawie własnego długoletniego doświadczenia klinicznego, a Minister Zdrowia ma zapewne świadomość, że tak wydana opinia jest „opinią ekspercką”, umieszczaną w uznawanej w HTA hierarchii wiarygodności dowodów na najniższej pozycji.

3. Podkreślić należy, że Rada Przejrzystości zwracała uwagę, że:

– polskie prawo rozróżnia tylko dwie drogi ordynowania leków⁷²: zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL i poza wskazaniami, w ramach eksperymentu medycznego, co obarczone jest koniecznością spełnienia szeregu wymogów, w tym m.in. przejścia całej procedury uzyskania zgody komisji bioetycznej; niezbędne jest uporządkowanie regulacji prawnych dotyczących eksperymentów medycznych i stosowania leków *off-label* (we wskazaniach poza ChPL) w Polsce. Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości zwrócił uwagę⁷³, że prawo nie określa zakresów odpowiedzialności w przypadku roszczeń chorych odnoszących się do zastosowania leku *off-label*. Producenci leków ostrzegają, że w przypadku jakichkolwiek roszczeń odnoszących się do zastosowania leku *off-label* nie biorą na siebie żadnej odpowiedzialności.

– w związku z opinią nr 54/2012 dotyczącą zasadności objęcia refundacją 71 leków, zawierających jedną z 17 substancji czynnych (objętych zleceniem Ministra Zdrowia), Rada zwróciła uwagę, że wszystkie produkty lecznicze były lekami generycznymi produktów już objętych refundacją, w takim samym zakresie *off-label*. W uzasadnieniu podano, że produkty generyczne nie wnoszą dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu z refundowanymi odpowiednikami, natomiast korzyść z ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wynika z potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, związanych z zastępowaniem droższych leków przez produkty o niższych cenach. Rada zauważyła, że w przypadku produktów leczniczych posiadających refundowany w tym samym wskazaniu odpowiednik lub inny produkt leczniczy, nie jest spełnione kryterium art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji „*brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych*”.

Na posiedzeniu Rady Przejrzystości w dniu 23 kwietnia 2012 r. na którym przyjęto tę opinię zaprotokołowano m.in., że objęcie refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji nowego produktu zawierającego substancję czynną, która jest finansowana ze środków publicznych w danym wskazaniu wykraczającym poza ChPL jest pod względem prawnym niewłaściwe, w związku z faktem, iż istnieją inne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym procedury medyczne finansowane ze środków publicznych. Wszystkie substancje czynne objęte zleceniem są finansowane ze środków publicznych. W większości są refundowane we wskazaniach pozarejestryjnych stanowiących przedmiot zlecenia oraz są pierwszym lub kolejnym odpowiednikiem leku już refundowanego. W związku z powyższym powstaje wątpliwość czy art. 40 ustawy o refundacji ma zastosowanie, jako podstawa prawna wydania opinii przez Radę. Z takim pytaniem AOTM zwróciła się do Ministra, ale nie otrzymała wiążącej odpowiedzi. Nawet prawnicy Departamentu Polityki Lekowej nie są pewni, jak wskazano, czy zlecenie jest poprawne. W trakcie dyskusji członkowie Rady wyrazili swoje niezadowolenie ze sposobu

⁷² Np. w opiniach: 40/2012, 97/2012, 38/2012, 42/2012, 46/2012.

⁷³ W związku z opinią 97/2012

w jaki jest traktowana Rada, która dostaje od Ministra długie listy leków do „przyklepania”; zmusza się ją do działania na granicy prawa. Niektórzy członkowie Rady wyrazili pogląd, że w sytuacji niepewności najlepiej powstrzymać się od działania tzn. nie wydawać opinii w tej sprawie. Zdaniem innych, wydanie opinii nawet w tak niejasnej sytuacji prawnej nikomu nie przyniesie szkody i mając na uwadze dobro pacjentów należy rozpatrzyć to zlecenie. Rada, 6 głosami za przy 4 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią [54/2012].

IV. Uwagi i wnioski

Wnioski pokontrolne

Przedstawiając ocenę i uwagi wynikające z ustaleń kontroli, Najwyższa Izba Kontroli, na podstawie art. 53 ust. 1 pkt 5 ustawy z dnia 23 grudnia 1994 r. o Najwyższej Izbie Kontroli⁷⁴, wnosi o:

1. Wykorzystywanie w ocenach weryfikacyjnych opinii ekspertów, którzy nie znajdują się w konflikcie interesów z uwagi na wykonywanie prac na rzecz firm farmaceutycznych,
2. Podjęcie działań organizacyjnych, które umożliwią terminowe przekazywanie rekomendacji Prezesa AOTM.

V. Pozostałe informacje i pouczenia

Prawo zgłoszenia
zastrzeżeń

Wystąpienie pokontrolne zostało sporządzone w dwóch egzemplarzach; jeden dla kierownika jednostki kontrolowanej, drugi do akt kontroli.

Zgodnie z art. 54 ustawy o NIK kierownikowi jednostki kontrolowanej przysługuje prawo zgłoszenia na piśmie umotywowanych zastrzeżeń do wystąpienia pokontrolnego, w terminie 21 dni od dnia jego przekazania. Zastrzeżenia zgłasza się do dyrektora Departamentu Zdrowia Najwyższej Izby Kontroli.

Obowiązek
poinformowania
NIK o sposobie
wykorzystania uwag
i wykonania wniosków

Zgodnie z art. 62 ustawy o NIK proszę o poinformowanie Najwyższej Izby Kontroli, w terminie 21 dni od otrzymania wystąpienia pokontrolnego, o sposobie wykorzystania uwag i wykonania wniosków pokontrolnych oraz o podjętych działaniach lub przyczynach niepodjęcia tych działań.

W przypadku wniesienia zastrzeżeń do wystąpienia pokontrolnego, termin przedstawienia informacji liczy się od dnia otrzymania uchwały o oddaleniu zastrzeżeń w całości lub zmienionego wystąpienia pokontrolnego.

Warszawa, dnia 15.01.2014r.

Kontrolerzy

Teresa Zielińska

główny specjalista kontroli państwowej


.....

Barbara Górkowska

główny specjalista kontroli państwowej

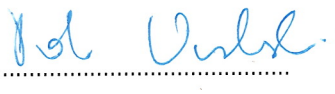

.....

Najwyższa Izba Kontroli

Departament Zdrowia

Dyrektor

Piotr Wasilewski


.....

⁷⁴ Dz. U. z 2012 r., poz.82 ze zm.

