



**Protokół nr 4/2013**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 4 lutego 2013 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

[Redacted names of council members]

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

[Redacted names of absent council members]

Lista obecności stanowi załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie opinii na temat finansowania ze środków publicznych, stosowanych off-label, leków: tioguaninum, budesonidum, mesalazinum, sulfosalazinum, azithromycinum, dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcium, methotrexatum.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Disulone (dapsonum) we wskazaniach: choroba Duhringa oraz pamfigoid oczny.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Plaquenil (hydroxychloroquine) we wskazaniach: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjögrena oraz reumatoidalne zapalenie stawów.



7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Meladinine 0,3% (methoxsalenum) we wskazaniach: łuszczyca w trakcie naświetleń metodą PUVA oraz łuszczyca krostkowa dłoni i stóp.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniach: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli, wielohormonalna niedoczynność przysadki.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Tambocor (flecainidum) we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków.
11. Przygotowanie opinii na temat zakresu programu lekowego „Leczenie choroby Gaucher’a”.
12. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył [REDAKTOR] Rady.

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez [REDAKTOR].

**Ad.3.** Konflikty interesów zgłosili: [REDAKTOR]. W wyniku głosowania Rada jednogłośnie postanowiła nie wyłączać ich z głosowania, ani z udziału w pracach nad tematami objętymi porządkiem obrad.

**Ad.4.** Opinie na temat finansowania ze środków publicznych leków, stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami, zawierających substancje czynne: tioguaninum, budesonidum, mesalazinum, sulfosalazinum, azithromycinum, dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcium, methotrexatum przedstawili członkowie Rady:

- 1) [REDAKTOR] – tioguaninum,
- 2) [REDAKTOR] – budesonidum,
- 3) [REDAKTOR] - mesalazinum, sulfosalazinum,
- 4) [REDAKTOR] - dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcium,
- 5) [REDAKTOR] - methotrexatum,

Następnie przeprowadzono nieplanowaną telekonferencję z [REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Z powodu nieobecności [REDAKTOR], prowadzący posiedzenie odczytał treść przygotowanej przez nią opinii nt. azithromycinum.

W tym miejscu posiedzenia konflikt interesów zgłosił członek Rady [REDAKTOR]. W wyniku głosowania Rada jednogłośnie postanowiła nie wyłączać go z głosowania, ani z udziału w pracach nad tematami objętymi porządkiem obrad.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu.

**Ad.5.** [REDAKTOR] przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM–DS–431-01-2013 „Disulone (dapson), tabletki á 100 mg w Chorobie Duhringa”.

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

W dalszej kolejności [REDAKTOR] przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-DS-0431-2/2013 „Disulone (dapsonum) tabletki 100 mg, we wskazaniu : pemfigoid oczny”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Disulone (dapsony) w Chorobie Duhringa - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu,
- 2) Disulone (dapsony) we wskazaniu pemfigoid oczny - w wyniku głosowania: 8 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 4 do protokołu,

**Ad.6.** przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-0431-1/2013 „Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów”.

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem –

W dalszej kolejności projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady

Decyzją prowadzącego posiedzenie, głosowanie przełożono na później, po sformułowaniu uzasadnień do stanowisk w poszczególnych wskazaniach.

**Ad.7.** przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-0431-2/2013 „Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniach: łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady

Decyzją prowadzącego posiedzenie, telekonferencję z ekspertem, sformułowanie uchwały i głosowanie, w zakresie tematu objętego tym punktem porządku obrad, zostało przesunięte na później.

**Ad.8.** Prace nad punktem dot. przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniach: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalna niedoczynność przysadki, rozpoczęto od przedstawienia projektu stanowiska przez członka Rady

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniu wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 5 do protokołu,
- 2) Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniu wielohormonalna niedoczynność przysadki - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 6 do protokołu.

Następnie przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-RK-0431-1/2013 „Cortef (hydrokortyzon) tabletki 10 mg, we wskazaniach: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalnej niedoczynności przysadki”.

W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 25 lutego.

**c.d.Ad.6.** W tym miejscu posiedzenia Rada postanowiła przegłosować uchwały w zakresie tematu omówionego w pkt. 6 powyżej tj. „Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we

wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów”.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniu układowy toczeń rumieniowaty - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 7 do protokołu,
- 2) Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniu twardzina układowa - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 8 do protokołu,
- 3) Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniu zespół Sjögrena - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 9 do protokołu,
- 4) Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny Cortef (hydrocortisonum) we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 10 do protokołu.

**cd.Ad.7.** Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 7 porządku obrad przeprowadzono telekonferencję z [REDAKTOWANE]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) Meladinine 0,3% (methoxsalenum) we wskazaniu łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 11 do protokołu,
- 2) Meladinine 0,3% (methoxsalenum) we wskazaniu łuszczyca krostkowa dłoni i stóp - w wyniku głosowania: 9 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 12 do protokołu.

**Ad.9.** [REDAKTOWANE] przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-RK-431-2/2013 „Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej”.

W trakcie prezentacji przeprowadzono telekonferencję z [REDAKTOWANE]

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 13 do protokołu.

**Ad.10.** [REDAKTOWANE] przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-BP-431-1(14)/2013 „Tambocor (flecainidum) tabletki 100 mg, we wskazaniu napadowe migotanie przedsionków”.

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANE]

Projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 14 do protokołu.

**Ad.11.** [REDACTED] przedstawiła najistotniejsze informacje z opinii „Ocena zakresu programu lekowego „Leczenie Choroby Gaucher’a”.

Projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDACTED]

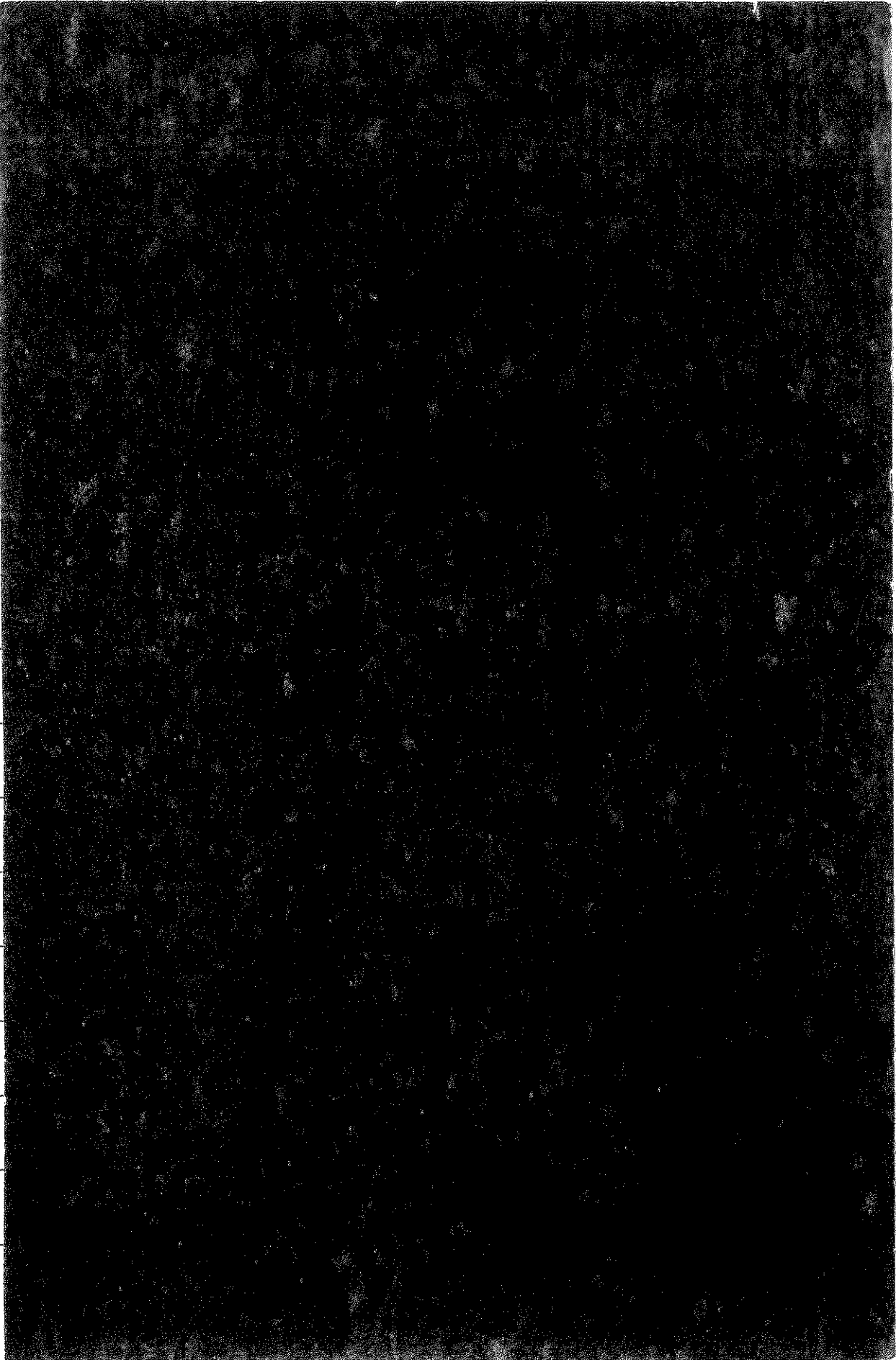
W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 15 do protokołu.

**Ad.12.** Prowadzący posiedzenie [REDACTED] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:20.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....  
[REDACTED]

LISTA OBECNOŚCI  
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 4/2013  
dnia 4 lutego 2013 r.

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

18.	
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	







Opinia Rady Przejrzystości  
nr 18/2013 z dnia 4 lutego 2013 r.  
w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych  
w gastroenterologii, angiologii, reumatologii oraz w leczeniu  
mukowiscydozy, wymienionych w załączniku  
do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13  
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,  
lub sposobu podawania odmiennych  
niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją  
we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych następujących leków:

Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - gastroenterologia					
L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN lub kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi	
1.	Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	choroba Leśniowskiego - Crohna; wrzodziejące zapalenie jelita grubego		
2.	Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	mikroskopowe zapalenie jelita		
3.	Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 tabl. (10 blis. po 10 szt.), 5909991084011	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit		
4.		Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blis. po 10 szt.), 5909991084110	j.w.		
5.		Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blis.), 5909990662111	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit		
6.		Pentasa, granul. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., 5909990855315	j.w.		
7.		Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl., 5909990400010	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit		
8.		Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990400119	j.w.		
9.		Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990864416	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit	
10.			Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423	j.w.	
11.	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909997012001		j.w.		
12.	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909997012759		mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit		
13.	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316		mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit		
14.	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323		j.w.		
15.	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217		j.w.		
Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - mukowiscydoza					
	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi	
1.	Azithromycinum	Azibiot, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991054816	mukowiscydoza		
2.		Azigen, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., EAN			



	5909990859887	
3.	Azigen, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990859955	
4.	Azimycin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl., 5909991034313	
5.	Azimycin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991034412	
6.	Azimycin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991035518	
7.	Aziteva, Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990609925	
8.	Azitrin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909990635641	
9.	Azitrin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990635702	
10.	AzitroLEK, tabl. powl., 0,25, 6 tabl. (1 blist. po 6 szt.), 5909990573738	
11.	AzitroLEK, tabl. powl., 0,5 g, 3 tabl. (blist.), 5909990573752	
12.	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, butelka 20ml (400mg), 5909990635320	
13.	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 20ml (800mg), 5909990635337	
14.	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 30ml (1200mg), 5909990635344	
15.	Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg 3 tabl. (blist.), 5909991087319	
16.	Azycyna, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991098421	
17.	Azycyna, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991098520	
18.	Bactrazol, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 20 ml, 5909990073559	
19.	Bactrazol, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 20 ml, 5909990073566	
20.	Bactrazol, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990664672	
21.	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990740543	
22.	Nobaxin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108625	
23.	Nobaxin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108724	
24.	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl. (blist.), 5909991108830	
25.	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. (blist.), 5909991108847	
26.	Sumamed, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742110	
27.	Sumamed, kaps. twarde, 250 mg, 6 kaps., 5909990742318	
28.	Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. 5909990742417	
29.	Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl., 5909990742424	
30.	Sumamed, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl., 5909990846214	
31.	Sumamed Forte, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742219	
32.	Sumamed Forte, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 30 ml (HDPE), 5909990742226	
33.	Zetamax, granulát o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g 1 but.a 2g, 5909990707577	

Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - angiologia

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN lub kod odpowiadający kodowi EAN	zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi
1.	Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	1. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; 2. Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); 3. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; 4. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).	
2.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511	j.w.	
3.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	j.w.	
4.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	j.w.	
5.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410	j.w.	
6.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519	j.w.	
7.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618	j.w.	
8.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	j.w.	
9.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	j.w.	
10.	Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	j.w.	
11.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427	j.w.	
12.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	j.w.	
13.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	j.w.	
14.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	j.w.	
15.		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp, 10 amp.-strz. a 0,8 ml, 5909990891429	j.w.	
16.		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	j.w.	
17.	Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	j.w.	
18.		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz. a 0,6 ml	j.w.	
19.		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	j.w.	

20.	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	j.w.	
21.	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	j.w.	
22.	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	j.w.	
23.	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	j.w.	
24.	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137	j.w.	

**Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - reumatologia**

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi
1.	Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,2 ml, 5909990791309	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego	
2.		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,3 ml, 5909990791361	j.w.	
3.		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,4 ml, 5909990791446	j.w.	
4.		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,5 ml, 5909990791491	j.w.	

### Uzasadnienie

*Są to leki, których zastosowanie w ww. wskazaniach jest uzasadnione dowodami naukowymi, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych lub praktyką kliniczną.*

### Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma zlecającego (pismo z dnia 21 stycznia 2013 r. o sygnaturze MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13). W załączniku wymieniono 9 substancji czynnych, które miałyby być refundowane we wskazaniach z zakresu gastroenterologii, w leczeniu mukowiscydozy, angiologii oraz reumatologii – wspomniane substancje czynne, odpowiadające im produkty lecznicze i wnioskowane wskazania zawierają poniższe tabele.

Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - gastroenterologia				
L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN lub kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi
16.	Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	choroba Leśniowskiego - Crohna; wrzodziejące zapalenie jelita grubego	
17.	Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	mikroskopowe zapalenie jelita	
18.	Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909991084011	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit	
19.		Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909991084110	j.w.	
20.		Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.), 5909990662111	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit	
21.		Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., 5909990855315	j.w.	
22.		Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl., 5909990400010	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchyłkowa jelit	
23.		Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990400119	j.w.	
24.		Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl.,	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba

	5909990864416	uchytkowa jelit	
25.	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423	j.w.	
26.	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909997012001	j.w.	
27.	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909997012759	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchytkowa jelit	
28.	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316	mikroskopowe zapalenie jelita; choroba uchytkowa jelit	
29.	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323	j.w.	
30.	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217	j.w.	

Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - mukowiscydoza				
	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjne	Uwagi
1.	Azithromycinum	Azibiot, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991054816		
2.		Azigen, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., EAN 5909990859887		
3.		Azigen, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990859955		
4.		Azimycin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl., 5909991034313		
5.		Azimycin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991034412		
6.		Azimycin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991035518		
7.		Aziteva, Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990609925		
8.		Azitrin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909990635641		
9.		Azitrin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990635702		
10.		AzitroLEK, tabl. powl., 0,25, 6 tabl. (1 blist. po 6 szt.), 5909990573738		
11.		AzitroLEK, tabl. powl., 0,5 g, 3 tabl. (blist.), 5909990573752		
12.		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, butelka 20ml (400mg), 5909990635320		
13.		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 20ml (800mg), 5909990635337		
14.		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 30ml (1200mg), 5909990635344		
15.		Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg 3 tabl. (blist.), 5909991087319		
16.		Azycyna, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991098421		
17.		Azycyna, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991098520		
18.		Bactrazol, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 20 ml, 5909990073559		
19.		Bactrazol, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 20 ml, 5909990073566		
20.		Bactrazol, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990664672		
21.		Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990740543		
22.		Nobaxin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108625		
23.		Nobaxin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108724		
24.		Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl. (blist.), 5909991108830		
25.		Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. (blist.),	mukowiscydoza	

		5909991108847	
26.		Sumamed, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742110	
27.		Sumamed, kaps. twarde, 250 mg, 6 kaps., 5909990742318	
28.		Sumamed, tabl. powł., 500 mg, 3 tabl. 5909990742417	
29.		Sumamed, tabl. powł., 500 mg, 2 tabl., 5909990742424	
30.		Sumamed, tabl. powł., 125 mg, 6 tabl., 5909990846214	
31.		Sumamed Forte, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742219	
32.		Sumamed Forte, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 30 ml (HDPE), 5909990742226	
33.		Zetamax, granulaty o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g 1 but.a 2g, 5909990707577	

Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - angiologia				
L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN lub kod odpowiadający kodowi EAN	zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi
1.	Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	1. Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; 2. Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); 3. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; 4. Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).	
2.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511	j.w.	
3.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	j.w.	
4.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	j.w.	
5.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410	j.w.	
6.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519	j.w.	
7.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618	j.w.	
8.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	j.w.	
9.		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	j.w.	
10.		Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	j.w.
11.	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml,		j.w.	

		5909990048427		
12.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	j.w.	
13.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	j.w.	
14.		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	j.w.	
15.		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp, 10 amp.-strz. a 0,8 ml, 5909990891429	j.w.	
16.		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	j.w.	
17.	Nadroparinum calcium	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	j.w.	
18.		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz. a 0,6 ml	j.w.	
19.		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	j.w.	
20.		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	j.w.	
21.		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	j.w.	
22.		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	j.w.	
23.		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	j.w.	
24.		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137	j.w.	

## Wykaz leków wraz z określeniem wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych - reumatologia

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Uwagi
1.	Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,2 ml, 5909990791309	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego	
2.		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,3 ml, 5909990791361	j.w.	
3.		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,4 ml, 5909990791446	j.w.	
4.		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,5 ml, 5909990791491	j.w.	

**Problem zdrowotny**

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono liczne wskazania z zakresu gastroenterologii, leczenia mukowiscydozy, angiologii oraz reumatologii: leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna; wrzodziejacego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita, choroby uchyłkowej jelit, mukowiscydozy, terapię pomostową u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne, unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); profilaktykę i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży, krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych

- w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze), leczenie chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

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

[REDACTED]

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.) w związku z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Do wydania niniejszej opinii wykorzystano m.in. stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 26/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację  
produktu leczniczego Disulone (dapsony),  
tabletki á 100 mg w chorobie Duhringa

*Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację leku Disulone (dapsony) we wskazaniu: leczenie choroby Duhringa.*

**Uzasadnienie**

*Według dowodów naukowych o dość niskiej jakości, Disulone (dapsony) jest skuteczną opcją terapeutyczną w kontroli objawów Choroby Duhringa, a odpowiedź na leczenie pojawia się szybko. Stosowanie dapsonu powinno się ograniczać do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu, do czasu osiągnięcia pełnej skuteczności diety.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsony), tabletki á 100 mg w chorobie Duhringa. Oceniany produkt leczniczy nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Dermatitis herpetiformis (opryszczkowe zapalenie skóry = choroba Duhringa – DH) jest skórą manifestacją nadwrażliwości na gluten. Pacjenci z DH zazwyczaj nie mają zaburzeń trawiennych, ale obraz jelit wykazuje charakterystyczne uszkodzenia kosmków jelitowych. Objawia się pęcherzową, swędzącą wysypką o różnym nasileniu, występującą zazwyczaj na łokciach, kolanach, plecach i pośladkach. Choroba ma charakter przewlekły, nawrotowy.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Dapson nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Dapson jest lekiem z grupy sulfonów, wykazującym działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze. Tradycyjnie stosuje się go w leczeniu trądu (w terapii skojarzonej). Znajduje też zastosowanie w: DH i innych dermatozach, profilaktyce malarii i pneumocytozy (*Pneumocystis carinii pneumonia*) u pacjentów z defektami immunologicznymi, zwłaszcza chorych na AIDS.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W opinii eksperta klinicznego obecną praktykę w leczeniu choroby Duhringa stanowi dieta bezglutenowa, jako podstawa leczenia, oraz stosowanie dapsonu lub systemowych glikokortykosteroidów. Przy czym należy zaznaczyć, że w odnalezionych wytycznych klinicznych, nie zaleca się stosowania kortykosteroidów systemowych.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Mimo szerokiej strategii wyszukiwania systematycznego, nie odnaleziono badań RCT dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Duhringa z zastosowaniem substancji czynnej dapsonum. Odnaleziono tylko jedno prospektywne badanie, porównujące terapię dapsonem skojarzonym z dietą bezglutenową z samą dietą bezglutenową, przeprowadzone na niedużej grupie pacjentów. Pozostałe 3 włączone do analizy badania pierwotne to serie przypadków obejmujące od 17 do 28 pacjentów. Na podstawie odnalezionych publikacji możliwa była jedynie opisowa prezentacja wyników badań.

Analizę bezpieczeństwa oparto na jedynym odnalezionym opublikowanym przeglądzie systematycznym, w którym zebrano działania niepożądane, obserwowane w trakcie stosowania dapsonu, niezależnie od wskazania. Dodatkowo uwzględniono dostępny w formie abstraktu raport francuskiego centrum pharmacovigilance, a także zestawienie liczby odnalezionych opisów przypadków dotyczących działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z DH leczonych dapsonem.

Mając na uwadze niską jakość dowodów naukowych, można jednak stwierdzić, iż dapson jest skuteczną opcją terapeutyczną w kontroli objawów choroby Duhringa, a odpowiedź na leczenie pojawia się szybko. W 4 na 5 badań, u ponad 80% pacjentów w okresie obserwacji, odnotowano całkowite ustąpienie objawów skórnych. W badaniu Fry 1980, odsetek pacjentów z całkowitą remisją wysypki i odstawieniem leków wyniósł jedynie 3%, zaś pozostali pacjenci musieli kontynuować leczenie. Nie wyjaśniono jednak, czy pacjenci pozostający na terapii dapsonem, wymagali tej terapii z powodu braku efektu terapeutycznego, czy z konieczności podtrzymania osiągniętego efektu.

Stosowanie dapsonu może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, w tym poważnych i zagrażających życiu. Istotne znaczenie ma wielkość zastosowanej dawki. Często występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem dapsonu były: gorączka (96,6%), objawy skórne (2,0%), zapalenie wątroby (81,9%), limfadenopatia (73,7%). U 61,6% odnotowano wystąpienie wszystkich 4 w/w zdarzeń niepożądanych łącznie, co określane jest mianem zespołu nadwrażliwości na dapson (DHS). Często obserwuje się także: agranulocytozę i methemoglobinemię. Wskaźnik śmiertelności wyniósł 9,9%, a najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność wątroby, poza tym: wstrząs septyczny, niewydolność płuc, niewydolność wielonarządowa (włączając w to niewydolność wątroby), uszkodzenie szpiku kostnego oraz zawał.

Na podstawie badania Nino 2007, wydaje się, iż długotrwałe i restrykcyjne stosowanie GFD (dieta bezglutenowa) powinno stanowić podstawę leczenia choroby Duhringa. Stosowanie dapsonu powinno się ograniczać do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu do czasu osiągnięcia skuteczności diety.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, podstawą leczenia, zarówno celiakii, jak i choroby Dühringa, jest rygorystyczna dieta bezglutenowa. Dapson jest terapią uzupełniającą, która skutecznie uwalnia od objawów skórnych choroby, jednak należy przerwać jego stosowanie, jak tylko dieta pozwoli na kontrolę objawów (po ok. 1-2 latach). Jest także wskazany w przypadku pacjentów, którzy nie decydują się na przestrzeganie diety. Zwraca się uwagę na możliwą hematotoksyczność dapsonu i inne możliwe działania niepożądane, wymagające ciągłego monitorowania leczonego pacjenta.

Skuteczną alternatywę dla dapsonu, zwłaszcza w przypadku jego nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, stanowią sulfasalazyna i sulphamethoxypyridazine, które także należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania w chorobie Dühringa systemowych glikokortykosteroidów, z uwagi na ich niewielką skuteczność. Terapię uzupełniającą, pomagającą kontrolować świąd, mogą stanowić miejscowe bardzo silne kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-DS-431-01/2013, „Disulone (dapson), tabletki á 100 mg w chorobie Dühringa”, 30 stycznia 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 27/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację  
produktu leczniczego Disulone (dapson),  
tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym

*Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację Disulone (dapson) we wskazaniu: leczenie pemfigoidu ocznego.*

**Uzasadnienie**

*Pemfigoid oczny jest bardzo ciężką i bardzo trudną w leczeniu chorobą, prowadzącą do niepełnosprawności. Dowody o dość niskiej jakości sugerują, że dapson jest jednym z nielicznych leków, który może być skuteczny w leczeniu tej choroby.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym. Oceniany produkt leczniczy nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Pemfigoid bliznowaciejący oczny to rzadka skórno-śluzówkowa choroba autoimmunologiczna, która przebiega na poziomie błony podstawnej nabłonka spojówkowego. Powoduje to powstawanie podskórnych i podnabłonkowych pęcherzy oraz bliznowaceń. Występuje samoistnie.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Dapson nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Dapson jest lekiem z grupy sulfonów, wykazującym działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze. Tradycyjnie stosuje się go w leczeniu trądu (w terapii skojarzonej), poza tym znajduje zastosowanie w DH i innych dermatozach, w profilaktyce malarii i pneumocytozy (Pneumocystis carinii pneumonia) u pacjentów z defektami immunologicznymi, zwłaszcza chorych na AIDS.



## **Alternatywne technologie medyczne**

W opinii eksperta klinicznego obecną praktykę w leczeniu pemfigoidu ocznego stanowią steroidy miejscowe (większość pacjentów), leki immunosupresyjne np. azatiopryna, cyklofosfamid (większość), lub też leczenie chirurgiczne (10-20%).

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dostępnych doniesień naukowych włączono do analizy 6 publikacji, w tym jedno randomizowane badanie kliniczne bez kontroli placebo opublikowane w 1986 roku porównujące dapson z cyklofosfamidem w leczeniu pemfigoidu ocznego w populacji 40 pacjentów. Na podstawie odnalezionych publikacji można wnioskować, że dapson może być skuteczną terapią w leczeniu pemfigoidu ocznego. W przeglądzie Saw i wsp. 2008 zamieszczono informacje, że leczenie 47% pacjentów zakończyło się powodzeniem, natomiast 30% sukcesem z pewnymi ograniczeniami. W przeglądzie Miserocchi i wsp. 2012 w populacji 61 pacjentów najczęściej stosowanym lekiem był dapson (50%). W badanej populacji uzyskano kontrolę objawów u 90% pacjentów. Autorzy przeglądu Gurcan i wsp. 2009 wskazali dapson jako najskuteczniejszy lek w terapii umiarkowanie aktywnego pemfigoidu bliznowatego oczu w porównaniu z cyklofosfamidem i azatiopryną (ogólny współczynnik odpowiedzi dapsonu stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z kortykosteroidami lub immunosupresantami wynosił 84%). Wyniki badania randomizowanego Foster 1986 wykazują na przewagę cyklofosfamidu (100% odpowiedź na leczenie) nad dapsonem (70% odpowiedź na leczenie) w terapii pemfigoidu ocznego. Należy mieć na uwadze, że w badaniu brało udział 40 uczestników, a autorzy podkreślają, że gdyby zakwalifikować do leczenia tylko pacjentów w średnio lub nieznacznie zaawansowanym stadium choroby uzyskano by pozytywna odpowiedź na leczenie w 88% przypadków. Przeglądy Piette i wsp 2011 oraz Kirtschig i wsp. 2002 dowodzą się do publikacji Gurcan i wsp. 2009 oraz Foster 1986. W badaniu Foster 1986 u 19/20 pacjentów stwierdzono hemolizę, odnotowano spadek poziomu hemoglobiny, retikulocytozę (3-9%), nudności, wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (7/20 pacjentów), neuropatia obwodowa. Inne najczęściej spotykane działania niepożądane to leukopenia, uszkodzenie wątroby i nadciśnienie (Miserocchi i wsp. 2002). W badaniu Miserocchi i wsp. 2002 zauważono, że dapson jest odpowiedzialny za najmniejszą liczbę działań niepożądanych (43/61 pacjentów). W przeglądzie Gurcan i wsp. 2009 zamieszczono informację, że u 11% pacjentów leczonych dapsonem pojawiły się działania niepożądane wymagające przerwania leczenia.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Lek Disulone jest rekomendowany przez francuską HAS zarówno w początkowym jak i w późniejszym etapie pemfigoidu ocznego. Ta sama organizacja uznała w 2008 r., że lek ten należy refundować (w 65%) m.in. w leczeniu pemfigoidu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[REDAKTED]

[REDAKTED]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-DS-0431-2/2013, „Disulone (dapson), tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym”, 30 stycznia 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 28/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie  
wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli

*Rada uważa za zasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) tabl. 10 mg, we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli.*

**Uzasadnienie**

*Jest to lek standardowy i ratujący życie w ww. chorobie. Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabl. 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniach: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalna niedoczynność przysadki. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli (postać klasyczna) jest postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy, przy całkowitym braku 21-hydroksylazy, spowodowanym mutacją genu CYP21 i charakteryzuje się niedoborem kortyzolu i nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych z powodu niehamowanego wzrostu ACTH.

Niedoczynność przysadki to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych. Niedobór wszystkich hormonów przysadkowych - to całkowita niedoczynność przysadki (panhypopituitarismus).

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Cortef zawiera substancję czynną hydrokortyzon, który jest naturalnie występującym glukokortykosteroidem, wpływającym na utrzymanie gospodarki sodowej w organizmie. Hydrokortyzon stosowany jest w terapii zastępczej niedoboru hormonów kory nadnerczy. Syntetyczne analogi hydrokortyzonu stosowane są jako leki przeciwzapalne w wielu chorobach.



## **Alternatywne technologie medyczne**

W toku przeszukiwań strony EMA, odnaleziono lek zawierający tę samą substancję czynną co Cortef – Plenadren (hydrokortyzon) tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 5 mg oraz 20 mg. Uwalnianie hydrokortyzonu z tabletek Plenadren ma za zadanie naśladować naturalne zmiany wydzielania hydrokortyzonu w organizmie ludzkim, które nasilone jest wczesnym porankiem i maleje w ciągu dnia, osiągając minimum w godzinach nocnych. Plenadren posiada rejestrację w leczeniu niewydolności nadnerczy u dorosłych.

Poza tym, na rynku brytyjskim dostępny jest lek Hydrocortisone 10MG i Hydrocortisone 20MG (Auden Mckenzie (Pharma Division) Ltd), będący analogiem leku Cortef. Został on zarejestrowany w maju 2007 jako analog leku Hydrocortone 10 mg i 20 mg (Merck Sharp & Dohme Ltd), który został zarejestrowany na terenie Wielkiej Brytanii w lutym 1989 roku we wskazaniu leczenia niewydolności nadnerczy oraz przed zabiegiem i podczas poważnego urazu lub choroby u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nadnerczy (MHRA 2007).

W praktyce klinicznej, oprócz hydrokortyzonu we wnioskowanych wskazaniach stosuje się również inne, dłużej działające glikokortykosteroidy, m.in. prednizon, prednizolon lub deksametazon.

## **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Odnaleziono wyniki jednego badania, porównującego terapię hydrokortyzonem z deksametazonem (komparator dostępny na terenie Polski) badanie Dauber 2010. Badanie Dauber 2010 było badaniem typu cross-over. Do badania włączono 5 nieletnich pacjentów, poniżej 8 roku (wiek kostny), którzy nie weszli jeszcze w okres dojrzewania, z klasyczną postacią wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli, spełniających kryteria włączenia.

Celem badania było wykazanie skuteczności deksametazonu w pojedynczej dobowej dawce nocnej, w porównaniu z terapią standardową hydrokortyzonem w trzech podzielonych dawkach dobowych. Schemat dawkowania w badaniu opierał się w pierwszej fazie na dawkowaniu hydrokortyzonu zgodnie z indywidualnymi zaleceniami prowadzącego endokrynologa. Hydrokortyzon był podawany trzy lub dwa razy dziennie, o 8:00, 15:00 i 22:00 lub 8:00 i 22:00 wraz z fludrokortyzonem. Między 2 – 8 tygodniem od początku badania pacjenci przyjmowali deksametazon przez 3 kolejne dni w dawce odpowiadającej 1 / 50 dawki hydrokortyzonu, podawanej jednorazowo na noc o godzinie 22:00. Analizowano próbki krwi pod względem stężenia ACTH, 17-OH-progesteronu i androstendionu oraz stężenie innych metabolitów w moczu. Wykazano że terapia nocną dawką deksametazonu korzystnie wpływała na obniżenie porannego skoku ACTH i hormonów nadnerczy. Wskazano również, iż stężenie ACTH i innych metabolitów zależy od schematu dawkowania leków. Wskazano także na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowego podawania deksametazonu pacjentom poniżej 8 roku życia.

Producent wskazuje na następujące działania niepożądane, bez uwzględnienia częstości ich występowania:

- zaburzenia płynów i elektrolitów: zatrzymanie sodu, zatrzymanie płynów, zastoinowa niewydolność serca, zasadowica hipokaliemiczna, nadciśnienie.
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: osłabienie mięśni, miopatia, utrata masy mięśniowej, osteoporoza, zerwanie ścięgna, szczególnie ścięgna Achillesa, złamania kompresyjne kręgow, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.
- zaburzenia przewodu pokarmowego: wrzody żołądka z możliwością perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wzdęcia, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AST, AspAT), i fosfatazy alkalicznej powinien być monitorowany podczas leczenia kortykosteroidami.
- zaburzenia dermatologiczne: utrudnione gojenie ran, cienka delikatna skóra, wybroczyny, rumień twarzy, zwiększone pocenie, może hamować reakcje testów skórnych.
- zaburzenia neurologiczne: bóle i zawroty głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, drgawki.



- zaburzenia wewnątrzwydzielnicze: rozwój choroby Cushinga, zatrzymanie wzrastania u dzieci, wtórne zahamowanie reakcji kory nadnerczy i przysadki, szczególnie w okresach wzmożonego stresu, jak również urazów, zabiegów chirurgicznych lub choroby, zaburzenia miesiączkowania, zmniejszona tolerancja węglowodanów, przejawy utajonej cukrzycy, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę.
- zaburzenia oczne: zaćma, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra, wytrzeszcz.
- zaburzenia metaboliczne: ujemne saldo azotu z powodu zwiększonego katabolizmu białek

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, dotyczące leczenia chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy (Grinten 2011, Endocrine Society 2011, Bonfig 2009, CAH Working Group 2008) oraz 2 rekomendacje dotyczące leczenia chorych z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (Schneider 2007, Becker 2002). Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie hydrokortyzonu w powyższych wskazaniach. Hydrokortyzon zalecany jest zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych. Zalecany jest również w leczeniu kobiet w ciąży z uwagi na to, że nie przenika do łożyska.

W leczeniu pacjentów po okresie wzrastania zaleca się stosowanie innych niż hydrokortyzon glikokortykosteroidów, takich jak prednizon, prednizolon lub deksametazon. Mają one dłuższy czas działania, przez co mogą być rzadziej dawkiwane, np. raz dziennie zamiast 2-3 razy dziennie. Głównym wyzwaniem terapii jest możliwie dokładne odtworzenie naturalnego dobowego rytmu wydzielania kortyzolu w organizmie człowieka, co jest szczególnie ważne u dzieci, aż do zakończenia etapu wzrastania.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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



### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-RK-0431-1/2013, „Cortef (hydrokortyzon) tabletki 10 mg, we wskazaniach: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalnej niedoczynności przysadki”, styczeń 2013.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 29/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu:  
leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki

*Rada uważa za zasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) tabl.10 mg, we wskazaniu: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki.*

**Uzasadnienie**

*Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli oraz z wielohormonalną niedoczynnością przysadki powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabl. 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniach: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalna niedoczynność przysadki. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli (postać klasyczna) jest postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy, przy całkowitym braku 21-hydroksylazy, spowodowanym mutacją genu CYP21 i charakteryzuje się niedoborem kortyzolu i nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych z powodu niehamowanego wzrostu ACTH.

Niedoczynność przysadki to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych. Niedobór wszystkich hormonów przysadkowych - to całkowita niedoczynność przysadki (panhypopituitarismus).

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Cortef zawiera substancję czynną hydrokortyzon, który jest naturalnie występującym glukokortykosteroidem, wpływającym na utrzymanie gospodarki sodowej w organizmie. Hydrokortyzon stosowany jest w terapii zastępczej niedoboru hormonów kory nadnerczy. Syntetyczne analogi hydrokortyzonu stosowane są jako leki przeciwzapalne w wielu chorobach.



## **Alternatywne technologie medyczne**

W toku przeszukiwań strony EMA, odnaleziono lek zawierający tę samą substancję czynną co Cortef – Plenadren (hydrokortyzon) tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 5 mg oraz 20 mg. Uwalnianie hydrokortyzonu z tabletek Plenadren ma za zadanie naśladować naturalne zmiany wydzielania hydrokortyzonu w organizmie ludzkim, które nasilone jest wczesnym porankiem i maleje w ciągu dnia, osiągając minimum w godzinach nocnych. Plenadren posiada rejestrację w leczeniu niewydolności nadnerczy u dorosłych.

Poza tym, na rynku brytyjskim dostępny jest lek Hydrocortisone 10MG i Hydrocortisone 20MG (Auden Mckenzie (Pharma Division) Ltd), będący analogiem leku Cortef. Został on zarejestrowany w maju 2007 jako analog leku Hydrocortone 10 mg i 20 mg (Merck Sharp & Dohme Ltd), który został zarejestrowany na terenie Wielkiej Brytanii w lutym 1989 roku we wskazaniu leczenia niewydolności nadnerczy oraz przed zabiegiem i podczas poważnego urazu lub choroby u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nadnerczy (MHRA 2007).

W praktyce klinicznej, oprócz hydrokortyzonu we wnioskowanych wskazaniach stosuje się również inne, dłużej działające glikokortykosteroidy, m.in. prednizon, prednizolon lub deksametazon.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Odnaleziono wyniki jednego badania, porównującego terapię hydrokortyzonem z deksametazonem (komparator dostępny na terenie Polski) badanie Dauber 2010. Badanie Dauber 2010 było badaniem typu cross-over. Do badania włączono 5 nieletnich pacjentów, poniżej 8 roku (wiek kostny), którzy nie weszli jeszcze w okres dojrzewania, z klasyczną postacią wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli, spełniających kryteria włączenia.

Celem badania było wykazanie skuteczności deksametazonu w pojedynczej dobowej dawce nocnej, w porównaniu z terapią standardową hydrokortyzonem w trzech podzielonych dawkach dobowych. Schemat dawkowania w badaniu opierał się w pierwszej fazie na dawkowaniu hydrokortyzonu zgodnie z indywidualnymi zaleceniami prowadzącego endokrynologa. Hydrokortyzon był podawany trzy lub dwa razy dziennie, o 8:00, 15:00 i 22:00 lub 8:00 i 22:00 wraz z fludrokortyzonem. Między 2 – 8 tygodniem od początku badania pacjenci przyjmowali deksametazon przez 3 kolejne dni w dawce odpowiadającej 1 / 50 dawki hydrokortyzonu, podawanej jednorazowo na noc o godzinie 22:00. Analizowano próbki krwi pod względem stężenia ACTH, 17-OH-progesteronu i androstendionu oraz stężenie innych metabolitów w moczu. Wykazano że terapia nocną dawką deksametazonu korzystnie wpływała na obniżenie porannego skoku ACTH i hormonów nadnerczy. Wskazano również, iż stężenie ACTH i innych metabolitów zależy od schematu dawkowania leków. Wskazano także na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowego podawania deksametazonu pacjentom poniżej 8 roku życia.

Producent wskazuje na następujące działania niepożądane, bez uwzględnienia częstości ich występowania:

- zaburzenia płynów i elektrolitów: zatrzymanie sodu, zatrzymanie płynów, zastoinowa niewydolność serca, zasadowica hipokaliemiczna, nadciśnienie.
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: osłabienie mięśni, miopatia, utrata masy mięśniowej, osteoporoza, zerwanie ścięgna, szczególnie ścięgna Achillesa, złamania kompresyjne kręgow, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.
- zaburzenia przewodzenia pokarmowego: wrzody żołądka z możliwością perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wzdęcia, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AST, AspAT), i fosfatazy alkalicznej powinien być monitorowany podczas leczenia kortykosteroidami.
- zaburzenia dermatologiczne: utrudnione gojenie ran, cienka delikatna skóra, wybroczyny, rumień twarzy, zwiększone pocenie, może hamować reakcje testów skórnych.
- zaburzenia neurologiczne: bóle i zawroty głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, drgawki.

- zaburzenia wewnątrzwydzielnicze: rozwój choroby Cushinga, zatrzymanie wzrastania u dzieci, wtórne zahamowanie reakcji kory nadnerczy i przysadki, szczególnie w okresach wzmożonego stresu, jak również urazów, zabiegów chirurgicznych lub choroby, zaburzenia miesiączkowania, zmniejszona tolerancja węglowodanów, przejawy utajonej cukrzycy, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę.
- zaburzenia oczne: zaćma, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra, wytrzeszcz.
- zaburzenia metaboliczne: ujemne saldo azotu z powodu zwiększonego katabolizmu białek

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, dotyczące leczenia chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy (Grinten 2011, Endocrine Society 2011, Bonfig 2009, CAH Working Group 2008) oraz 2 rekomendacje dotyczące leczenia chorych z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (Schneider 2007, Becker 2002). Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie hydrokortyzonu w powyższych wskazaniach. Hydrokortyzon zalecany jest zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych. Zalecany jest również w leczeniu kobiet w ciąży z uwagi na to, że nie przenika do łożyska.

W leczeniu pacjentów po okresie wzrastania zaleca się stosowanie innych niż hydrokortyzon glikokortykosteroidów, takich jak prednizon, prednizolon lub deksametazon. Mają one dłuższy czas działania, przez co mogą być rzadziej dawkowane, np. raz dziennie zamiast 2-3 razy dziennie. Głównym wyzwaniem terapii jest możliwie dokładne odtworzenie naturalnego dobowego rytmu wydzielania kortyzolu w organizmie człowieka, co jest szczególnie ważne u dzieci, aż do zakończenia etapu wzrastania.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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



### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-RK-0431-1/2013, „Cortef (hydrokortyzon) tabletki 10 mg, we wskazaniach: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli oraz wielohormonalnej niedoczynności przysadki”, styczeń 2013.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 30/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny)  
we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.*

**Uzasadnienie**

*Dostępne dane z badań klinicznych wykazują, że Plaquenil stanowi aktualnie rekomendowaną opcję leczenia toczenia rumieniowatego układowego, zalecaną przez kompetentne, międzynarodowe organizacje i towarzystwa medyczne.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena i reumatoidalne zapalenie stawów. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba autoimmunologiczna, w której systematyczna agresja układu odpornościowego prowadzi do przewlekłego zapalenia i nasilającego się uszkodzenia skóry oraz wielu narządów wewnętrznych, zwłaszcza nerek. Przebieg jest zmienny, z falami remisji i zaostrzeń; zwykle dominują objawy zajęcia jednego z układów/narządów. W Polsce choruje ok. 20 000 os.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Plaquenil zawiera substancję czynną siarczan hydroksychlorochiny, który należy do środków antymalarycznych przypisuje się mu również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane.

**Alternatywne technologie medyczne**

Zidentyfikowano następujące alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach: cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, metotreksat, glikokortykosteroidy.



### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Badania kliniczne potwierdzają, że lek zmniejsza aktywność choroby (11 badań, w tym 4 RCT), redukuje częstość zaostrzeń, ogranicza uszkodzenia narządów (2 badania kohortowe) i zmniejsza śmiertelność. Korzyść dla ciężarnych i płodu potwierdzono badaniami RCT.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Stosowanie hydroksychlorochiny jest oficjalnie zalecane w toczeniu układowym (w tym w postaci z zajęciem nerek jako leczenie pomocnicze), w podtrzymywaniu remisji oraz u ciężarnych. W cięższych postaciach remisję uzyskuje się jednak innymi metodami.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-1/2013, „Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjorgena, reumatoidalne zapalenie stawów”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 31/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny)  
we wskazaniu: twardzina układowa

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: twardzina układowa.*

**Uzasadnienie**

*Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność kliniczną Plaquenilu w leczeniu twardziny układowej.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena i reumatoidalne zapalenie stawów. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Twardzina układowa to choroba tkanki łącznej cechująca się zmianami zapalnymi drobnych naczyń oraz postępującym włóknieniem skóry, a nieraz także niektórych narządów wewnętrznych, co może doprowadzić do ich niewydolności. Szczególnym problemem jest nadciśnienie płucne i włóknienie płuc. W Polsce choruje w przybliżeniu 10 000 osób.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Plaquenil zawiera substancję czynną siarczan hydroksychlorochiny, który należy do środków antymalarycznych przypisuje się mu również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane.

**Alternatywne technologie medyczne**

Zidentyfikowano następujące alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach: cyklofosamid, metotreksat, chlorochina.

**Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

W twardzinie układowej hydroksychlorochina nie została zarejestrowana ani w USA, ani w Wielkiej Brytanii. Poszukiwania przeglądów systematycznych i prac pierwotnych wskazują na niemal całkowity brak dowodów skuteczności (bądź nieskuteczności) leku.



### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W europejskich rekomendacjach leczenia twardziny hydroksychlorochina nie jest wymieniana.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[Redacted]

[Redacted]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-1/2013, „Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjorgena, reumatoidalne zapalenie stawów”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.





**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 32/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny)  
we wskazaniu: zespół Sjögrena**

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: zespół Sjögrena.*

**Uzasadnienie**

*Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność kliniczną Plaquenilu w leczeniu zespołu Sjögrena.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena i reumatoidalne zapalenie stawów. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Zespół Sjögrena to choroba autoimmunologiczna zaburzająca przede wszystkim czynność gruczołów zewnątrzwydzielniczych, zwłaszcza łzowych i ślinowych (charakterystyczna suchość ust i oczu). Ponad połowa chorych ma ponadto nieswoiste objawy ogólnoustrojowe, a u części chorych dochodzi do zajęcia niektórych narządów wewnętrznych. Ryzyko rozwoju chłoniaka szacuje się na 2-9%. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, zespół Sjögrena jest rozpoznawany zbyt rzadko; chorych może być nawet do 20 000.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Plaquenil zawiera substancję czynną siarczan hydroksychlorochiny, który należy do środków antymalarycznych przypisuje się mu również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane.

**Alternatywne technologie medyczne**

Zidentyfikowano następujące alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach: chlorochina, metotreksat, azatiopryna.

**Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

W zespole Sjögrena hydroksychlorochina nie została zarejestrowana ani w USA, ani w Wielkiej Brytanii. Bardzo nieliczne badania pierwotne (w tym jedno małe RCT typu crossover z podwójnym



zaślepieniem) oraz jeden przegląd systematyczny dają podstawy do uznania leku za nieskuteczny lub bardzo mało skuteczny.

#### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono opartych na faktach rekomendacji.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[Redacted]

[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-1/2013, „Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjorgena, reumatoidalne zapalenie stawów”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 33/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny)  
we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.*

**Uzasadnienie**

*Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność kliniczną Plaquenilu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena i reumatoidalne zapalenie stawów. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzująca się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadząca do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Plaquenil zawiera substancję czynną siarczan hydroksychlorochiny, który należy do środków antymalarycznych przypisuje się mu również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane.

**Alternatywne technologie medyczne**

Zidentyfikowano następujące alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach: inne klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby jak metotreksat, sulfasalazyna, sole złota.

**Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Stosowanie hydroksychlorochiny u pacjentów z RZS przynosi istotną statystycznie korzyść w porównaniu z placebo na podstawie metaanalizy Cochrane'a (SMD= -0,33 do -0,52). Nie istnieją wysokiej jakości dowody, które porównywałyby monoterapię hydroksychlorochiną z monoterapią przy użyciu innych cDMARDs. Wyniki dostępnych badań



sugerują, że terapia łączona z zastosowaniem metotreksatu + jeden lub dwa inne leki syntetyczne z grupy DMARD, w tym hydroksychlorochina, jest skuteczniejsza od monoterapii metotreksatem, zwłaszcza w zakresie łagodzenia bólu oraz poprawy funkcjonalności pacjenta.

#### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Hydroksychlorochina wykazuje pewną skuteczność w monoterapii w zakresie redukcji objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby oraz często jest stosowana w kombinacjach. Jej stosowanie jest zalecane w przypadku choroby łagodnej, przy braku negatywnych czynników prognostycznych.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[Redacted]

[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-1/2013, „Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, zespół Sjorgena, reumatoidalne zapalenie stawów”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 34/2013 z dnia 4 lutego 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA

*Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację Meladinine (methoxsalenum) we wskazaniu: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA.*

**Uzasadnienie**

*Meladinine jest standardowym psolarenem przy naświetlaniu PUVA. Stosowana doustnie jest często źle tolerowana przez pacjentów. Ogranicza to znacznej grupie pacjentów dostęp do terapii PUVA. Zastosowanie ww. produktu leczniczego w postaci płynu stosowanego miejscowo, zamiast podawanego doustnie, może znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwory a 50 ml i 500 ml we wskazaniu: łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA oraz łuszczycy krostkowa dłoni i stóp.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Zlecenie MZ dotyczy dwóch problemów zdrowotnych tj. leczenia łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA (psolaren + naświetlanie UVA) oraz leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, które zostaną przedstawione oddzielnie poniżej.

*Leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA: łuszczycy jest to genetycznie uwarunkowane przewlekłe schorzenie skóry o nawrotowym przebiegu. Choroba cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka i złuszczać się wykwitami grudkowatymi, które nie pozostawiają śladu przy usunięciu. Występuje ona w przybliżeniu u 2% populacji Polski, Europy, czy USA. Choroba ta występuje na całym świecie i u każdej rasy, chociaż istnieją duże różnice w częstości występowania w różnych krajach. Dotychczas nie opracowano leków, które całkowicie wyleczyłyby łuszczycę. Dlatego terapię, z okresowymi przerwami, należy kontynuować do końca życia. Przy postaci zwykłej łuszczycy, zazwyczaj stosuje się wyłącznie leczenie zewnętrzne, które polega na usunięciu łusek, po czym ogranicza się nadmierną proliferację naskórka. W celu usunięcia łusek należy zastosować maść zawierającą 5-10% kwasu salicylowego. Następnie stosują się: dziegcie, antralinę, kortykosteroidy i pochodne witaminy D3. W leczeniu ogólnym łuszczycy najbardziej efektywną metodą jest oceniana fotochemoterapia (PUVA).*



Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp - jest odmianą łuszczycy, charakteryzującą się krostkowymi wykwitami na złuszczającym na rumieniowym podłożu. Wyraźnie odgraniczone ogniska przechodzą na boczne powierzchnie stóp i rąk. Możliwe jest jednoczesne występowanie zarówno łuszczycy zwykłej, jak i odmiany krostkowej dłoni i stóp lub poprzedzenie wystąpienia ognisk w innej lokalizacji przez odmianę krostkową dłoni i stóp. Za najbardziej skuteczną, chociaż wciąż mało satysfakcjonującą metodę leczenia uznaje się podawanie retinoidów ZDAJE SIĘ, ŻE RETYNOIDY. Podejmowane są również próby leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp przy użyciu antagonistów TNF- $\alpha$ .

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Meladinine 0,3% (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwłuszczycowe do stosowania zewnętrznego, psolareny, kod ATC: D05AD02) zawiera substancje czynną metoksalen, który należy do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320 – 400 nm) dają odczyny fototoksyczne. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha metoksalen wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując w ten sposób hiperproliferyzację naskórka, charakterystyczną dla łuszczycy. Zaobserwowano również reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka. Metoksalen nie działa samodzielnie; aktywowany jest przez promieniowanie UV-A. Ani zwykłe światło, ani krótkie fale promieniowania UV (UV-B lub UV-C) nie powodują aktywacji metoksalenu. Podawanie metoksalenu jest zatem właściwe, jeśli dysponuje się odpowiednim sprzętem do naświetlania.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez FDA 3 grudnia 1954 r. Przedmiotowy produkt leczniczy (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Nie znaleziono danych dotyczących szczegółowych wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Meladinine 0,3% (roztwór) z uwagi na brak dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wg opinii eksperta klinicznego, do którego zwrócił się AOTM, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Meladinine 0,3% (metohoxsalenum) w praktyce klinicznej w każdym z dwóch ocenianych wskazań (w zakresie leczenia miejscowego) są: cygnolina, calcypotriol z betametazonem, kortykosteroidy miejscowe. Natomiast w zakresie leczenia systemowego praktyka kliniczna polega na stosowaniu retinoidów oraz metotreksatu (rzadko).

Zgodnie z Załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. we wskazaniu leczenie łuszczycy refundowane są produkty lecznicze z grupy 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę o dużej sile działania – są to substancje czynne: Clobetasolum, Fluticasonum, Mometasonum; poziom odpłatności 50%. Z grupy retinoidów, substancja czynna acitretinum jest finansowana ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym leczenie łuszczycy), finansowanie w grupie limitowej 53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy – acytretyny, poziom odpłatności ryczałt.

Ponadto produkt leczniczy Daivobet (calcypotriol z betametazonem) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Z uwagi na brak informacji na temat drogi podania oraz dawkowania wnioskowanego leku, zdecydowano się przedstawić odnalezione badania opisujące miejscowe użycie metoksalenu (8-methoxypsoralenu), a także w postaci rozpuszczonej w tzw. kąpielach.

Odnaleziono 4 badania pierwotne oraz 1 opracowanie wtórne. Dwa badania (Danno 1982 oraz Layton 1991) oceniały miejscowe użycie metoksalenu, jedno badanie (Shephard 1998) porównywało kąpiele z miejscowym użyciem płynu 8-MOP, jedno badanie (Hofe 2006) porównywało kąpiele oraz podanie doustnym 8-methoxypsoralenu. Pacjentów z łuszczycą obejmowały 2 badania (Danno 1982,

Shephard 1998), natomiast pacjentów z łuszczycą krostkową dłoni i stóp uwzględniono w 3 badaniach (Layton 1991, Shephard 1998, Hofe 2006). Opracowanie wtórne Handa 2010 dotyczyło nowych trendów w leczeniu łuszczycy: głowy, dłoni i stóp oraz paznokci i opierało się na niesystematycznym przeglądzie literatury.

Istotnymi ograniczeniami analizy klinicznej jest mała liczba włączonych badań, które dodatkowo charakteryzowały się niską jakością oraz małą liczebnością populacji. Ponadto, żadne odnalezione badanie nie uwzględniało wnioskowanego stężenia roztworu metoksalenu (0,3%).

W badaniu Danno 1982 wskazano na skuteczność terapii PUVA z zastosowaniem miejscowym 8-metoksypsoralenu. Z kolei badanie Layton 1991 wskazywało na ograniczoną skuteczność miejscowego zastosowania 8-metoksypsoralenu w terapii PUVA, jednakże dotyczyło ono miejscowego stosowania emulsji, a zlecenie MZ obejmowało roztwór.

W badaniu Shephard 1998 stwierdzono, iż różnice pomiędzy metodą PUVA z zastosowaniem kąpieli, a PUVA z użyciem płynu mogą być opisane jako terapia „łagodna” vs „silna”, a lepsze wyniki leczenia zależą od wskazań klinicznych. Natomiast w badaniu Hofe 2006 stwierdzono, iż w pierwszych 4 tygodniach leczenia, PUVA z terapią doustną jest nieznacznie efektywniejsza od PUVA z użyciem kąpieli, ale powoduje więcej ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (nudności i/lub zawroty głowy). W pozostałych badaniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane: oparzenia po naświetlaniach promieniami UV, pęcherze, świąd i rumień.

#### *Bezpieczeństwo - dodatkowe informacje*

Według Goodmann 2007 preparaty zawierające psoraleny mogą być stosowane podczas kąpieli w postaci rozpuszczonej w wodzie w celu zminimalizowania absorpcji ogólnoustrojowej. Przy wykorzystaniu preparatów do stosowania zewnętrznego wzrasta ryzyko wystąpienia fototoksyczności metody PUVA. Głównymi objawami ubocznymi o ostrym nasileniu wynikającymi ze stosowania metody PUVA są: nudności, wykwity pęcherzowe, bolesny odczyn. Przewlekłe stosowanie terapii PUVA przyspiesza proces starzenia się skóry i rozwój ognisk rogowacenia świetlnego, a także niemelanocytowych raków skóry (np. kolczystokomórkowego) oraz czerniaka złośliwego.

#### **Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

##### *Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA*

Dokonano przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego odnośnie do leczenia łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA substancją czynną metoksalenum. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z czego 4 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych, natomiast jedna z rekomendacji została opracowana przez panel ekspertów. Rekomendacje pochodzą z lat 2009-2012 i zostały opublikowane w języku angielskim oraz polskim. W większości rekomendacje zalecają stosowanie miejscowej terapii PUVA z użyciem metoksalenu do leczenia łuszczycy. Część rekomendacji wskazuje na wyższość aplikacji miejscowej

metoksalenu w porównaniu z jego doustnym podaniem. Za miejscowym podaniem metoksalenu przemawia mniejsza ekspozycja na promieniowanie UVA i rzadziej występujące działania niepożądane.

*Wskazanie: leczenie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp*

W ramach analizy przeprowadzono wyszukiwanie baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, w celu odnalezienia aktualnych rekomendacji metoksalenu w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Wyszukano 3 rekomendacje kliniczne pochodzące z lat 2009-2012. Dwie rekomendacje zostały oparte na przeglądzie systematycznym i są opublikowane w języku angielskim, trzecia rekomendacja jest opinią ekspertów i została napisana w języku polskim.

Każda z rekomendacji klinicznych wymienia miejscową fotochemioterapię, z zastosowaniem metoksalenu w połączeniu z naświetlaniem promieniami UVA (PUVA), jako jeden ze sposobów leczenia łuszczycy dłoni i stóp. Rekomendacje wydane zostały w większości na podstawie niekonsekwentnych lub ograniczonych jakościowo badań. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na niskie przenikanie do krwi metoksalenu po podaniu miejscowym, co jest istotną zaletą, biorąc pod uwagę działania niepożądane doustnej formy tej substancji czynnej.

*Uwaga analityka:* Część rekomendacji odnosi się ogólnego leczenia łuszczycy dłoni i stóp, nie koncentrując się na odmianie krostkowej tego schorzenia.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[Redacted signature]

[Redacted signature]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-2/2013, „Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniach: łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA, łuszczycy krostkowa dłoni i stóp”, 30 stycznia 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 35/2013 z dnia 4 lutego 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml  
we wskazaniu: leczenie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp

*Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację Meladinine (methoxsalenum) we wskazaniu: leczenie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp.*

**Uzasadnienie**

*Meladinine jest standardowym psolarenem przy naświetlaniu PUVA. Stosowana doustnie jest często źle tolerowana przez pacjentów. Ogranicza to znacznej grupie pacjentów dostęp do terapii PUVA. Zastosowanie ww. produktu leczniczego w postaci płynu stosowanego miejscowo, zamiast podawanego doustnie, może znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwory a 50 ml i 500 ml we wskazaniu: łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA oraz łuszczycy krostkowa dłoni i stóp.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Zlecenie MZ dotyczy dwóch problemów zdrowotnych tj. leczenia łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA (psolaren + naświetlanie UVA) oraz leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, które zostaną przedstawione oddzielnie poniżej.

*Leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA: łuszczycy jest to genetycznie uwarunkowane przewlekłe schorzenie skóry o nawrotowym przebiegu. Choroba cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka i złuszczeniami się wykwitami grudkowatymi, które nie pozostawiają śladu przy usunięciu. Występuje ona w przybliżeniu u 2% populacji Polski, Europy, czy USA. Choroba ta występuje na całym świecie i u każdej rasy, chociaż istnieją duże różnice w częstości występowania w różnych krajach. Dotychczas nie opracowano leków, które całkowicie wyleczyłyby łuszczycę. Dlatego terapię, z okresowymi przerwami, należy kontynuować do końca życia. Przy postaci zwykłej łuszczycy, zazwyczaj stosuje się wyłącznie leczenie zewnętrzne, które polega na usunięciu łusek, po czym ogranicza się nadmierną proliferację naskórka. W celu usunięcia łusek należy zastosować maść zawierającą 5-10% kwasu salicylowego. Następnie stosują się: dziegcie, antralinę, kortykosteroidy i pochodne witaminy D3. W leczeniu ogólnym łuszczycy najbardziej efektywną metodą jest oceniana fotochemoterapia (PUVA).*



Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp - jest odmianą łuszczycy, charakteryzującą się krostkowymi wykwitami na złuszczałym na rumieniowym podłożu. Wyraźnie odgraniczone ogniska przechodzą na boczne powierzchnie stóp i rąk. Możliwe jest jednoczesne występowanie zarówno łuszczycy zwykłej, jak i odmiany krostkowej dłoni i stóp lub poprzedzenie wystąpienia ognisk w innej lokalizacji przez odmianę krostkową dłoni i stóp. Za najbardziej skuteczną, chociaż wciąż mało satysfakcjonującą metodę leczenia uznaje się podawanie retinoidów ZDAJE SIĘ, ŻE RETYNOIDY. Podejmowane są również próby leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp przy użyciu antagonistów TNF- $\alpha$ .

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Meladinine 0,3% (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwłuszczycowe do stosowania zewnętrznego, psolareny, kod ATC: D05AD02) zawiera substancje czynną metoksalen, który należy do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320 – 400 nm) dają odczyny fototoksyczne. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha metoksalen wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując w ten sposób hiperproliferyzację naskórka, charakterystyczną dla łuszczycy. Zaobserwowano również reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka. Metoksalen nie działa samodzielnie; aktywowany jest przez promieniowanie UV-A. Ani zwykłe światło, ani krótkie fale promieniowania UV (UV-B lub UV-C) nie powodują aktywacji metoksalenu. Podawanie metoksalenu jest zatem właściwe, jeśli dysponuje się odpowiednim sprzętem do naświetlania.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez FDA 3 grudnia 1954 r. Przedmiotowy produkt leczniczy (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Nie znaleziono danych dotyczących szczegółowych wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Meladinine 0,3% (roztwór) z uwagi na brak dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wg opinii eksperta klinicznego, do którego zwrócił się AOTM, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Meladinine 0,3% (metohoxsalenum) w praktyce klinicznej w każdym z dwóch ocenianych wskazań (w zakresie leczenia miejscowego) są: cygnolina, calcypotriol z betametazonem, kortykosteroidy miejscowe. Natomiast w zakresie leczenia systemowego praktyka kliniczna polega na stosowaniu retinoidów oraz metotreksatu (rzadko).

Zgodnie z Załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. we wskazaniu leczenie łuszczycy refundowane są produkty lecznicze z grupy 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę o dużej sile działania – są to substancje czynne: Clobetasolum, Fluticasonum, Mometasonum; poziom odpłatności 50%. Z grupy retinoidów, substancja czynna acitretinum jest finansowana ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym leczenie łuszczycy), finansowanie w grupie limitowej 53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy – acytretyny, poziom odpłatności ryczałt.

Ponadto produkt leczniczy Daivobet (calcypotriol z betametazonem) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Z uwagi na brak informacji na temat drogi podania oraz dawkowania wnioskowanego leku, zdecydowano się przedstawić odnalezione badania opisujące miejscowe użycie metoksalenu (8-methoxypsoralenu), a także w postaci rozpuszczonej w tzw. kąpielach.

Odnaleziono 4 badania pierwotne oraz 1 opracowanie wtórne. Dwa badania (Danno 1982 oraz Layton 1991) oceniały miejscowe użycie metoksalenu, jedno badanie (Shephard 1998) porównywało kąpiele z miejscowym użyciem płynu 8-MOP, jedno badanie (Hofe 2006) porównywało kąpiele oraz podanie doustnym 8-methoxypsoralenu. Pacjentów z łuszczycą obejmowały 2 badania (Danno 1982,

Shephard 1998), natomiast pacjentów z łuszczycą krostkową dłoni i stóp uwzględniono w 3 badaniach (Layton 1991, Shephard 1998, Hofe 2006). Opracowanie wtórne Handa 2010 dotyczyło nowych trendów w leczeniu łuszczycy: głowy, dłoni i stóp oraz paznokci i opierało się na niesystematycznym przeglądzie literatury.

Istotnymi ograniczeniami analizy klinicznej jest mała liczba włączonych badań, które dodatkowo charakteryzowały się niską jakością oraz małą liczebnością populacji. Ponadto, żadne odnalezione badanie nie uwzględniało wnioskowanego stężenia roztworu metoksalenu (0,3%).

W badaniu Danno 1982 wskazano na skuteczność terapii PUVA z zastosowaniem miejscowym 8-metoksypsoralenu. Z kolei badanie Layton 1991 wskazywało na ograniczoną skuteczność miejscowego zastosowania 8-metoksypsoralenu w terapii PUVA, jednakże dotyczyło ono miejscowego stosowania emulsji, a zlecenie MZ obejmowało roztwory.

W badaniu Shephard 1998 stwierdzono, iż różnice pomiędzy metodą PUVA z zastosowaniem kąpeli, a PUVA z użyciem płynu mogą być opisane jako terapia „łagodna” vs „silna”, a lepsze wyniki leczenia zależą od wskazań klinicznych. Natomiast w badaniu Hofe 2006 stwierdzono, iż w pierwszych 4 tygodniach leczenia, PUVA z terapią doustną jest nieznacznie efektywniejsza od PUVA z użyciem kąpeli, ale powoduje więcej ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (nudności i/lub zawroty głowy). W pozostałych badaniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane: oparzenia po naświetlaniach promieniami UV, pęcherze, świąd i rumień.

#### *Bezpieczeństwo - dodatkowe informacje*

Według Goodmann 2007 preparaty zawierające psoraleny mogą być stosowane podczas kąpeli w postaci rozpuszczonej w wodzie w celu zminimalizowania absorpcji ogólnoustrojowej. Przy wykorzystaniu preparatów do stosowania zewnętrznego wzrasta ryzyko wystąpienia fototoksyczności metody PUVA. Głównymi objawami ubocznymi o ostrym nasileniu wynikającymi ze stosowania metody PUVA są: nudności, wykwity pęcherzowe, bolesny odczyn. Przewlekłe stosowanie terapii PUVA przyspiesza proces starzenia się skóry i rozwój ognisk rogowacenia świetlnego, a także niemelanocytowych raków skóry (np. kolczystokomórkowego) oraz czerniaka złośliwego.

#### **Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

##### *Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA*

Dokonano przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego odnośnie do leczenia łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA substancją czynną metoksalenem. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z czego 4 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych, natomiast jedna z rekomendacji została opracowana przez panel ekspertów. Rekomendacje pochodzą z lat 2009-2012 i zostały opublikowane w języku angielskim oraz polskim. W większości rekomendacje zalecają stosowanie miejscowej terapii PUVA z użyciem metoksalenu do leczenia łuszczycy. Część rekomendacji wskazuje na wyższość aplikacji miejscowej

metoksalenu w porównaniu z jego doustnym podaniem. Za miejscowym podaniem metoksalenu przemawia mniejsza ekspozycja na promieniowanie UVA i rzadziej występujące działania niepożądane.

*Wskazanie: leczenie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp*

W ramach analizy przeprowadzono wyszukiwanie baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, w celu odnalezienia aktualnych rekomendacji metoksalenu w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Wyszukano 3 rekomendacje kliniczne pochodzące z lat 2009-2012. Dwie rekomendacje zostały oparte na przeglądzie systematycznym i są opublikowane w języku angielskim, trzecia rekomendacja jest opinią ekspertów i została napisana w języku polskim.

Każda z rekomendacji klinicznych wymienia miejscową fotochemioterapię, z zastosowaniem metoksalenu w połączeniu z naświetlaniem promieniami UVA (PUVA), jako jeden ze sposobów leczenia łuszczycy dłoni i stóp. Rekomendacje wydane zostały w większości na podstawie niekonsekwentnych lub ograniczonych jakościowo badań. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na niskie przenikanie do krwi metoksalenu po podaniu miejscowym, co jest istotną zaletą, biorąc pod uwagę działania niepożądane doustnej formy tej substancji czynnej.

*Uwaga analityka:* Część rekomendacji odnosi się ogólnego leczenia łuszczycy dłoni i stóp, nie koncentrując się na odmianie krostkowej tego schorzenia.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[Redacted signature]

[Redacted name]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-2/2013, „Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniach: łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA, łuszczycy krostkowa dłoni i stóp”, 30 stycznia 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: leczenie  
czerwienicy prawdziwej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej.*

**Uzasadnienie**

*Pipobroman jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroxymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznana. Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Vercyte zawiera substancję czynną pipobroman, który jest pochodną piperazyny o strukturze chemicznej podobnej do innych czynników alkilujących DNA. Dokładny mechanizm działania jest nieznany, jednak podejrzewa się, iż pipobroman dołącza do DNA resztę alkilową (CH<sub>3</sub>), co zaburza jego syntezę i prowadzi do śmierci komórki. Wg ChPL z Francji i Włoch, Vercyte (pipobroman) jest wskazany do leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą oraz przewlekłej białaczki szpikowej.

Wg deklaracji podmiotu odpowiedzialnego produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Francji oraz Włoch. Pipobroman był dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych; na stronach FDA odnaleziono informację o wycofaniu z rynku (discontinued).



## Alternatywne technologie medyczne

U chorych na czerwienicę prawdziwą jako leki cytostatyczne (mielosupresyjne) stosuje się również:

- Hydroksymocznik (hydroksykarbamid) – zalecany dla chorych >40 r.ż.;
- IFN- $\alpha$  – alternatywa dla chorych źle znoszących inne metody leczenia lub niereagujących na nie, zalecany dla chorych <40 r.ż.;
- anagrelid – stosowany w razie utrzymywania się nadpłytkowości;
- busulfan – u chorych >70 r.ż. lub ze spodziewanym czasem przeżycia <10 lat. Zastosowanie tego leku jest ograniczone przez działania niepożądane;
- chlorambucil.

Wg opinii eksperta klinicznego, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) są: upusty krwi, hydroksymocznik, interferon- $\alpha$  w II rzucie. Pipobroman powinien być stosowany w kolejnym rzucie przy braku skuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania hydroksymocznika i interferonu- $\alpha$ .

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W związku z faktem, że pipobroman wprowadzany był do obrotu w roku 1966, gdy nie wdrożono jeszcze obecnych standardów wykazywania efektywności klinicznej, odnalezione badania dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa są niskiej jakości. Odnaleziono jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Czerwienicy – publikacje Nayan 1997 oraz Kiladjan 2011. Do oceny bezpieczeństwa włączono również badanie obserwacyjne Passamonti 2000 i Finazzi 2005.

Publikacja Kiladjan2011 dotyczy okresu follow-up badania RCT udokumentowanego publikacją Nayan1997. Badanie to porównywało zastosowanie pipobromanu (Pi) i hydroksymocznika (HU). Między interwencjami (HU, Pi) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia całkowitego: dla leczonych Pi wynosiła ona 15,4 lata, natomiast dla leczonych HU wynosiła ona 20,3 lata,  $p=0,008$ . Wśród pacjentów leczonych Pi zaobserwowano niższą częstość występowania mielofibrozy w porównaniu do leczonych HU. Wśród pacjentów leczonych Pi zaobserwowano większą częstość występowania białaczki limfoblastycznej oraz zespołu mielodysplastycznego w porównaniu do leczonych HU. Częstsze występowanie białaczki u leczonych Pi potwierdzają również prospektywne badania obserwacyjne.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano następujące działania niepożądane (bez wskazania częstości występowania): zaburzenia trawienia, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub skurcze brzucha oraz wysypki skórne.

Najczęstszymi powikłaniami czerwienicy prawdziwej, opisywanymi w badaniach klinicznych, są powikłania zakrzepowe, w tym zagrażająca życiu zakrzepica tętnicza dotycząca naczyń mózgowych (udar) oraz wieńcowych (zawał serca) lub zakrzepica żylna, najczęściej w postaci zakrzepowego zapalenia żył. Naturalnymi konsekwencjami choroby mogą być: powiększenie śledziony i wątroby, pojawienie się ognisk metaplastji szpikowej w śledzionie i wątrobie, transformacja w ostrą białaczkę mieloblastyczną (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Zgodnie z wynikami badania Finazzi2005 ryzyko wystąpienia AML lub MDS było ponad czterokrotnie wyższe u pacjentów przyjmujących pipobroman w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem lub poprzez upusty krwi. Nie wykazano związku pomiędzy terapią hydroksymocznikiem, interferonem lub poprzez upusty krwi a występowaniem AML/MDS.

## Skuteczność praktyczna

Można uznać, że powyżej opisane badania obserwacyjne dokumentują skuteczność praktyczną.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

## **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 publikacje odnoszące się do leczenia czerwienicy prawdziwej: European LeukemiaNet (Barbui 2011), Cancer Care Ontario (Matthews 2008), grupy roboczej British Committee for Standards in Haematology (McMullin 2005) oraz powołujący się na zasady EBM artykuł przeglądowy Barbui 2006 oraz konsensus ekspercki dot. kryteriów odpowiedzi na leczenie czerwienicy prawdziwej (European LeukemiaNet; Barosi 2009).

Zalecają one leczenie pacjentów z czerwienicą prawdziwą za pomocą upustów krwi do momentu uzyskania hematokrytu poniżej 45%. Przy braku przeciwwskazań należy podawać kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę. Leczenie cytostatyczne zalecane jest u pacjentów wysokiego ryzyka (>60 lat, nietolerancja lub nieskuteczność upustów, splenomegalia, trombocytoza, zakrzepica i inne czynniki). Powinien być stosowany hydroksymocznik lub interferon- $\alpha$  [ew. jeżeli nie można zastosować hydroksymocznika, powinno się podawać interferon- $\alpha$  lub anagrelid]. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu hydroksymocznika u pacjentów <40 lat. Busulfan może być zastosowany u pacjentów >70 lat. Pipobroman, busulfan oraz radioterapia izotopem  $^{32}\text{P}$  są leczeniem drugiej linii dla pacjentów z krótkim spodziewanym czasem przeżycia.

U pacjentów młodych (<40 lat) i z ryzykiem zakrzepowym oraz u osób z postępującą mieloproliferacją powinien być stosowany interferon- $\alpha$ . Z powodu mniejszego ryzyka działań teratogennych powinien być również stosowany u kobiet w wieku rozrodczym (Barbui 2006).

Terapia cytostatyczna jest wskazana u pacjentów (McMullin 2005):

- w wieku <40 lat: w pierwszej linii leczenia interferon- $\alpha$ , w drugiej linii leczenia hydroksymocznik lub anagrelid;
- w wieku 40-75 lat: w pierwszej linii leczenia hydroksymocznik, w drugiej linii leczenia interferon- $\alpha$  lub anagrelid;
- w wieku >75 lat: w pierwszej linii leczenia hydroksymocznik, w drugiej linii leczenia radioterapia fosforem  $^{32}\text{P}$  lub niska przyswajalna dawka busulfanu.

Zgodnie z rekomendacjami oraz opinią eksperta pipobroman nie jest zalecany jako lek pierwszej linii i powinien być stosowany jako opcja po niepowodzeniu cytostatycznego leczenia z zastosowaniem hydroksymocznika.

HAS zarekomendował przedłużenie refundacji produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej na okres 5 lat (2005-2010). Poziom refundacji 100%. Brak informacji o obecnym poziomie finansowania leku.

HAS w rekomendacji zwraca uwagę na konieczność monitorowania parametrów krwi przed, jak i okresowo w trakcie leczenia produktem Vercyte. W przypadku spadku liczby leukocytów poniżej  $3000/\text{mm}^3$  lub spadku liczby trombocytów poniżej  $150\ 000/\text{mm}^3$  należy przerwać leczenie. Można je wznowić po unormowaniu się parametrów krwi.

Agencja otrzymała informację od podmiotu odpowiedzialnego, że pipobroman jest obecnie dostępny we Francji i Włoszech.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-RK-431-2/2013, „Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu leczenie czerwonicy prawdziwej”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 37/2013 z dnia 4 lutego 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
leczniczego Tambocor (flecainidum) tabletki 100mg,  
we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) we wskazaniu: leczenie napadowego migotania przedsionków.*

**Uzasadnienie**

*Lek Tambocor jest od wielu lat stosowanym w Europie skutecznym i bezpiecznym preparatem przeciwarrytmicznym, niezarejestrowanym w Polsce. Jest stosowany jako jeden z leków pierwszego rzutu w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków u pacjentów bez organicznej choroby serca. W kraju sprowadzany w imporcie docelowym z reguły dla pacjentów nie tolerujących innych, podobnych mu leków.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.)

**Problem zdrowotny**

*ICD-10: I48 - Migotanie i trzepotanie przedsionków.*

Migotanie przedsionków (AF, ang. atrial fibrillation) to tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje nieskoordynowane pobudzenie przedsionków, prowadzące do upośledzenia ich funkcji mechanicznej. W zapisie EKG nie występują prawidłowe załamki P, a w ich miejsce pojawiają się oscylacje wysokiej częstotliwości lub fale migotania o różnej amplitudzie, kształcie i szerokości.

AF to najczęstsza forma zaburzeń rytmu serca w praktyce klinicznej, będąca przyczyną około 1/3 hospitalizacji z powodu arytmii. Na napadowe lub przetrwałe AF choruje około 2,3 mln mieszkańców Ameryki Północnej i 4,5 mln obywateli Unii Europejskiej. Częstość występowania AF w populacji ogólnej szacuje się na 0,4-1,0% i zwiększa się ona z wiekiem, sięgając 8% w grupie osób powyżej 80 roku życia. Mediana wieku chorych z AF wynosi około 75 lat. Jak wynika z badań prospektywnych, częstość występowania nowych przypadków AF zwiększa się z wiekiem, od mniej niż 0,1% rocznie u osób poniżej 40. roku życia do ponad 1,5% rocznie w grupie kobiet i 2% w grupie mężczyzn w wieku powyżej 80 roku życia. Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększeniem odległego ryzyka udaru mózgu, niewydolności krążenia oraz zgonu. Umieralność chorych z rozpoznaniem AF jest około dwukrotnie większa niż chorych z rytmem zatokowym.



U 1/3 – 2/3 pacjentów występuje napadowa postać AF. Utrwalenia arytmii można spodziewać się u chorych: ze stenozą mitralną, nadciśnieniem, choroba niedokrwienna serca. Zgodnie z opinią ekspertów, migotanie przedsionków dotyka około 80-400 tys. osób w Polsce, nowe zachorowania to kilkadziesiąt tysięcy rocznie.

W leczeniu antyarytmicznym istnieją obecnie dwa zasadnicze kierunki postępowania:

- dążenie do przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego – tzw. strategia kontroli rytmu serca,
- dążenie do utrzymania optymalnej częstości skurczów komór podczas AF – tzw. strategia kontroli częstości rytmu serca.

W obu przypadkach obowiązuje leczenie przeciwzakrzepowe, w zależności od ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W obu strategiach stosuje się głównie farmakoterapię, a w razie jej nieskuteczności – leczenie zabiegowe (przede wszystkim ablację).

Postępowanie w AF zależy od długości czasu trwania napadu. Napady trwające krócej niż 48h można od razu umiarować kardiowersją elektryczną lub farmakologiczną. Napady trwające dłużej wymagają zabezpieczenia pacjenta przed powikłaniami zatorowymi za pomocą doustnego antagonisty wit. K przez 4 tyg. przed przeprowadzeniem kardiowersji. W zapobieganiu napadom AF stosuje się leki antyarytmiczne z gr. IA, IC oraz III (w praktyce zaleca się propafenon, sotalol lub amiodaron) a także ablację przeskórną lub chirurgiczną.

Wg ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych, w PAF stosuje się przede wszystkim: propafenon (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa), sotalol (lek refundowany, odpłatność 30%), amiodaron (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa), dronedaron.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Tambocor (flekainid) (grupa farmakoterapeutyczna: leki antyarytmiczne, kod ATC: C01BC04) zaliczany jest do klasy IC leków przeciwaritmicznych wg podziału Vaughana i Williamsa. Lek wykazuje działanie miejscowo znieczulające. Blokuje kanały sodowe, co spowalnia przewodzenie przez serce. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, uzyskaną od pomiotu odpowiedzialnego (dostępna jest poprzez stronę internetową NHS UK), wskazania dla leku Tambocor są następujące:

- nawrotny częstoskurcz węzłowy; arytmie związane z zespołem Wolfa-Parkinsona-White'a i podobnymi zespołami, wynikającymi z obecności dodatkowych szlaków (dróg) przewodzenia;
- napadowe migotanie przedsionków u pacjentów „objawowych”, jeżeli ustalono wskazania do leczenia i nie stwierdza się dysfunkcji lewej komory. Arytmie o krótkim czasie trwania łatwiej poddają się leczeniu;
- objawowy utrwalony częstoskurcz komorowy;
- przedwczesne komorowe skurcze dodatkowe (pobudzenia dodatkowe) lub nieutrwalony częstoskurcz komorowy, powodujące objawy upośledzające jakość życia, jeżeli są odporne na inne rodzaje leczenia lub pacjent nie toleruje innych rodzajów leczenia.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez FDA 31 października 1985 r. Przedmiotowy produkt leczniczy (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Niemniej jednak, jest zarejestrowany i dostępny w większości krajów europejskich (w ramach procedur krajowych) i pozaeuropejskich (pierwsze dopuszczenie do obrotu - 1982 r., Niemcy).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych w PAF (napadowe migotanie przedsionków) stosuje się przede wszystkim: propafenon (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa), sotalol (lek refundowany, odpłatność 30%), amiodaron (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa) lub dronedaron.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Flekainid wprowadzany został do obrotu po raz pierwszy w roku 1982 (Niemcy). Odnalezione badania przeprowadzane były ok. 20 lat temu, kiedy nie istniały i nie obowiązywały aktualne standardy prowadzenia badań klinicznych oraz wykazywania efektywności klinicznej i bezpieczeństwa terapii. Dlatego odnalezione badania kliniczne są niskiej jakości.

Opisano 4 badania randomizowane z grupą kontrolną, z 1 badania wykorzystano wyłącznie abstrakt, z uwagi na fakt, że oryginalny tekst publikacji był w języku włoskim, jednak dotyczył istotnego komparatora. Ponadto opisano przegląd Cochrane, w którym oceniano wpływ długotrwałego leczenia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych (w tym flekainidu) na śmiertelność, występowanie udarów i zatorów, działania niepożądane, proarytmia oraz nawroty AF u pacjentów z AF.

W 2 badaniach FLE porównywano z PRO, w jednym z placebo (badanie monitorowane transtelegraficznie) i w 1 z SOL.

W badaniu Aliot 1996 oceniano bezpieczeństwo i skuteczności flekainidu (FLE) w porównaniu do propafenonu (PRO) u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków (AF) lub trzepotaniem przedsionków. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie, głównie ze względu na niewystarczającą odpowiedź, w tym wydłużony czas trwania, częstość i nasilenie ataków AF - była podobna w obu grupach -22,9% w grupie FLE i 24,4% w grupie PRO. 4,2% z grupy FLE i 18,4% z grupy PRO przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. 1 pacjent zmarł z grupy PRO. Nawrót PAF w grupie FLE zaobserwowano u 39,6% pacjentów, a w grupie PRO u 53,1%. Pro-arytmia nie wystąpiła w grupie FLE, zaś w grupie PRO u 8,2% badanych. Prawdopodobieństwo skutecznego leczenia w porównaniu do czasu terapii tj. część pacjentów, którzy pozostali na terapii przez rok wynosiło 0,619 FLE i 0,469 dla PRO ( $p = 0,079$ ; NS). Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, lub odstępu QT, lub istotnego wydłużenie PR lub QRS odstępach. Około 30% pacjentów u obu grupach ukończyło badanie bez ataków. Ponadto znacząco zredukowany został czas trwania i częstotliwość ataków arytmii. Częstość występowania działań niepożądanych nie była statystycznie różna między grupami. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły układu neurologicznego (FLE- 8,5%, PRO - 12,5%) i układu pokarmowego (FLE - 6,4%, PRO- 16,7%). Pozasercowe działania niepożądane, były częściej obserwowano u pacjentów przyjmujących propafenon, 31,9% vs 45,8%, nie były to jednak różnice istotne statystycznie. W grupie FLE bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy oraz zawroty głowy.

Wnioski z badania wskazują, że w napadowym AF i napadowym trzepotaniu przedsionków, flekainid i propafenon są równie skuteczne. Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta na flekainidzie po 1 roku było wyższe niż prawdopodobieństwo pozostania na propafenonie.

W badaniu FAPIS 1996 oceniano bezpieczeństwa FLE versus PRO w długotrwałym stosowaniu, w leczeniu objawowego napadowego migotania przedsionków u pacjentów bez historii choroby serca.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 10,3% pacjentów w grupie FLE i 8,7% w grupie PRO. Najwięcej działań niepożądanych w grupie FLE dotyczyło objawów kardiologicznych (w tym arytmia) oraz neurologicznych (ból głowy). Nawrót AF w grupie FLE wystąpił u 30,9% pacjentów, natomiast w grupie PRO u 29,1% pacjentów. Pro-arytmia w grupie FLE wystąpiła u 2,1% pacjentów, w grupie PRO u 1,0% pacjentów. Bezpieczeństwo terapii FLE po roku było porównywalne do terapii PRO. Nie było przypadków śmiertelnych. FLE był skuteczny u 77% leczonych pacjentów, natomiast PRO u 75% w przywracaniu rytmu zatokowego.

W monitorowanym transtelefonicznie badaniu Anderson 1989 oceniano działania flekainidu, w profilaktyce nawrotów PAF w porównaniu z placebo. Mediana czasu do pierwszego ataku została przedłużona pięciokrotnie, od 3 dni w grupie placebo do 14,5 dni, w FLE (różnica istotna statystycznie). Mediana odstępu między atakami wzrosła czterech do pięciokrotnie, z 6,2 dni w grupie placebo i do 27,0 dni w grupie FLE (różnica istotna statystycznie). Podczas 8-tygodni zaślepienia, 15 pacjentów (31%) z grupy FLE były wolnych od objawowej PAF w porównaniu z czterema (8%) otrzymującymi placebo (różnica istotna statystycznie). Podczas ataku PAF średnia częstotliwość rytmów komór została obniżona z 123 +/- 4 na terapii placebo do 118 +/- 4 uderzeń / min na FLE. Ponadto zostały zmniejszone takie objawy jak kołatanie, tachykardia, duszność i ból w

klatce piersiowej. Działania niepożądane FLE w fazie zaślepionej badania dotyczyły przede wszystkim zaburzeń widzenia (różnica istotna statystycznie). Pozostałe działania niepożądane występujące częściej w grupie FLE (nieistotne statystycznie) to: zawroty głowy, nudności, zmęczenie, osłabienie, duszność.

W badaniu Carunchio 1995 porównywano FLE z sotalolem (SOT) i placebo w profilaktyce PAF. Po 12 miesiącach liczba pacjentów bez arytmii wynosiła odpowiednio 70% pacjentów z grupy FLE, 60% w grupie pacjentów SOT, 27% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano, że leczenie FLE i SOT było związane ze zmniejszeniem nawrotów migotania przedsionków. Nie było statystycznie istotnej różnicy w utrzymaniu rytmu zatokowego na koniec kontynuacji pomiędzy grup pacjentów FLE i SOL ( $p = 0,163$ ), skuteczność leczenia była znacznie wyższa niż u pacjentów otrzymujących placebo ( $P = 0,002$ ). Leczenie FLE i SOL zmniejszają ryzyko nawrotu arytmii, odpowiednio 85% i 76% w porównaniu z placebo. Częstość akcji serca i występowanie działań niepożądanych nie były istotne klinicznie.

Wyniki badania wskazują, że FLE i SOL są zarówno skuteczne, jak i bezpieczne w zapobieganiu PAF, a po 12 miesiącach terapii 70% i 60% pacjentów było wolnych od arytmii.

Przegląd Cochrane (2012 r.) oceniał wpływ długotrwałego leczenia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych u pacjentów z AF. Skumulowane dane wskazują, że część leków jest skutecznych w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków (chinidyna, dizopiramid, flekainid, propafenon, amiodaron, azimilide, dofetylid dronedaron i sotalol), ale stosowanie każdego z nich wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych.

Przewlekłe leczenie przeciwaritmiczne może być związane z ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym potencjalną indukcją zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Z uwagi na fakt, iż dane dotyczące śmiertelności flekainidu i propafenonu były niepełne (dla FLE odnaleziono tylko 3 małe badania), zdecydowano się ich nie analizować.

Z wszystkich ocenionych leków przeciwaritmicznych, FLE wydaje się być lekiem najsilniej działającym proarytmicznie (działania proarytmiczne obejmowały ciężką, objawową, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy). NNH dla działania pro-arytmicznego wahał się pomiędzy 17 dla flekainidu i 156 dla dofetilidu, 39 dla sotalolu i 85 dla chinidyny. Odpowiedni średni NNT na jeden rok, aby uniknąć jednego nawrotu migotania przedsionków, wynosił 3 dla amiodaronu, 4 dla flekainidu, 5 dla dofetilidu i propafenonu, 8 dla chinidyny i sotalolu, 10 dla dronedaronu i metoprololu i 17 dla azimilidu.

Ponadto, autorzy przeglądu Cochrane wysunęli wniosek, że niektóre leki z klasy IA (dizopiramid, chinidyna), IC (flekainid, propafenon) i III (amiodaron, dofetylid dronedaron, sotalol) znacznie zmniejszały nawroty AF (OR: 0,19 do 0,70; NNT 3 do 16).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Flekainid jest wymieniany i zalecany do stosowania u pacjentów bez lub z minimalną chorobą serca, w wytycznych: ACCF/AHA/HRS (2006, 2011) Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation; NICE clinical guideline, Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation; 2006, ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2010. Wymieniany jest również w ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011 do stosowania u kobiet w ciąży, w tym w migotaniu i trzepotaniu przedsionków.

Flekainid jest dostępny w większości krajów europejskich. W 2011 r. francuski HAS podtrzymał pozytywną decyzję w sprawie rejestracji i refundacji ze środków publicznych flekainidu (w 2010 r. przepisano tam 1,19 mln recept na flekainid). W 2008 r. Scottish Medicines Consortium wydał pozytywną rekomendację dla stosowania produktu leczniczego Flecainide 200 mg XL.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

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

[Redacted]

[Redacted]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-BP-431-1(14)/2013, „Tambocor (flecainidum) tabletki100 mg, we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r.  
w sprawie zakresu programu lekowego  
„Leczenie choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie zakres programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” (ICD-10 E 75), realizowanego dotychczas w oparciu o zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009, 140, 1148, z późn. zmianami; pozycja 15 załącznika do Rozporządzenia), z modyfikacjami, poprawkami i uzupełnieniami programu uwzględnionymi w załączniku do pisma MZ-PLA-460-12499-491/LP, w odpowiedzi na propozycje zgłoszone przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, stanowiącym jednocześnie Załącznik B.23 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Ministra Zdrowia, poz. 103), które weszło w życie 01 stycznia 2013, poza koniecznością wykonania badań genetycznych. Rada zwraca jednocześnie uwagę, że jeśli w nazwie programu ma być używany kod ICD-10 dla choroby Gauchera to powinien być to kod E 75.2 lub wręcz E 75.220 (ILDS), celem odróżnienia od wielu innych chorób spichrzeniowych wymienionych pod wspólnym kodem E 75, a nie objętych programem lekowym.*

### **Uzasadnienie**

*Program lekowy „Leczenie choroby Gauchera” (ICD-10 E 75), oparty jest o stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) z użyciem imiglucerazy (Cerezyme), w grupie kilkudziesięciu chorych, spełniających kliniczne i diagnostyczne kryteria włączenia do terapii, określone w opisie programu. Podstawową zmianą w proponowanym zapisie programu jest poszerzenie zakresu stosowanych dawek imiglucerazy od 15 do 60 U/kg m.c. z dotychczasowego zakresu 30 – 60 U/kg m. c., z jednoczesnym odejściem od sztywnego zapisu 2 tygodni między kolejnymi podaniami leku i propozycją wprowadzenia ruchomego przedziału czasowego  $14 \pm 3$  dni. Możliwość stosowania dawek od 15 U/kg m. c. jest zgodna z aktualną charakterystyką produktu oraz rekomendacjami Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA; European Medicines Agency; Updated temporary treatment recommendations for Cerezyme; Doc. Ref. EMEA/665112/2009 z 22 października 2009). W cytowanym dokumencie określono grupy chorych, u których mogą lub powinny być zalecane dawki w przedziale 15 - 30 U/kg m.c. lub też wskazane*



*jest leczenie alternatywne. W rekomendacjach tych podkreśla się jednak, że niskie dawki nie powinny być stosowane w przypadkach zmian w obrębie układu kostnego.*

*Wprowadzenie przedziału czasowego  $14 \pm 3$  dni między kolejnymi etapami kuracji pozwoli na uniknięcie sytuacji konfliktowych między świadczeniodawcami a płatnikiem świadczeń, w sytuacjach losowych, niezawinionych przez świadczeniodawców. Rekomendacje EMA także uwzględniają możliwość stosowania niższych dawek leku lub dłuższych przerw między kolejnymi etapami kuracji, zależnie od indywidualnej oceny sytuacji klinicznej pacjenta.*

*W projekcie programu wprowadzono precyzyjniejsze, w porównaniu do poprzednich, kryteria włączenia i wyłączenia świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz przekazano decyzję o przedłużeniu leczenia do kompetencji Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.*

*Zmodyfikowano również listę badań diagnostycznych, wykonywanych w ramach programu, w celu kwalifikacji pacjenta do leczenia oraz celem monitorowania przebiegu terapii.*

*Rada uważa, że badanie molekularne powinno być obligatoryjne w każdym przypadku choroby Gauchera. Jest to badanie jednorazowe, a jego koszt wynosi 2-5 % (!) uśrednionych rocznych kosztów leczenia pacjenta.*

*Zmiany w zakresie programu leczenia choroby Gauchera nie powinny generować wzrostu kosztów realizacji programu.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zakresu programu lekowego „Leczenie Choroby Gauchera” (ICD-10 E 75) finansowanego obecnie ze środków publicznych. Świadczenie jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Ministra Zdrowia, poz. 103).

W części „B” Obwieszczenia, obejmującej „Leki dostępne w ramach programu lekowego” w poz. 122 (str. 544) wymienia się Imiglucerasum (Cerezyme) stosowaną w leczeniu choroby Gauchera. Z kolei Załącznik B.23 (str. 621) zawiera opis programu leczenia choroby. Dokument przesłany na ręce Prezesa AOTM do zaopiniowania przez Radę Przejrzystości jest wierną kopią Załącznika B.23, który na mocy cytowanego Obwieszczenia wszedł *de facto* w życie 1 stycznia 2013. Uwzględnia on propozycje i postulaty przesłane 19.11.2012 do [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zasadność wydania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie załączonego programu może być wynikać z konieczności nowelizacji Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009, 140, 1148, z późn. zmianami). Załącznik B.23 do Obwieszczenia odpowiada pozycji 15 załącznika do w/w Rozporządzenia, z pominięciem jednakże kolumny „5” zawierającej warunki dla świadczeniodawców i tryb realizacji świadczenia. Znowelizowane Rozporządzenie może być podstawą dla odpowiednich zmian w Zarządzeniach Prezesa NFZ. W tej płaszczyźnie jedynym dokumentem nawiązującym w pełni do zapisu programu jest Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku - Nazwa programu: LECZENIE CHOROBY GAUCHERA ICD-10 E 75 - Zaburzenia przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów Dziedzina medycyny: pediatria, choroby wewnętrzne – z podaniem wzoru „Wniosku

o zakwalifikowanie pacjenta do leczenia w programie leczenia choroby Gauchera” oraz „Karty monitorowania terapii pacjenta leczonego w ramach programu”. Formalnie załącznik ten został jednak uchylony w Zarządzeniu 28/2012/DGL, z dnia 10 maja 2012. Poniżej podano zestaw Zarządzeń Prezesa NFZ, począwszy od cytowanego Zarządzenia 59/2011/DGL, odnoszących się fragmentarycznie do programu leczenia choroby Gauchera. **Wydaje się, że tekst tych wszystkich Zarządzeń zdecydowanie powinien być ujednoczony, także z wyeliminowaniem błędów merytorycznych:**

Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

- Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku  
Nazwa programu: LECZENIE CHOROBY GAUCHERA ICD-10 E 75 Zaburzenia przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów Dziedzina medycyny: pediatria, choroby wewnętrzne – *w praktyce tylko tutaj opis programu z podaniem wzoru „Wniosku o zakwalifikowanie pacjenta do leczenia w programie leczenia choroby Gauchera” oraz „Karty monitorowania terapii pacjenta leczonego w ramach programu” – choć formalnie załącznik ten został uchylony w Zrządzeniu 28/2012/DGL – patrz niżej*

Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

- Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ - Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 5/2012/DGL (błąd) Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. – w tym poz. 14 Leczenie choroby Gauchera E 75 - kod 03.0000.064.02 (*patrz załącznik 4 do Zarządzenia 27/2012/DGL*)

Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

- Załącznik nr 1h do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ - Załącznik do Zarządzenia nr 24/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 kwietnia 2012 r.

Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)** z załącznikami

- Załącznik nr 1l do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ - Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych – poz. 30, kod 5.08.08.0000030 - Diagnostyka w programie leczenia choroby Gaucher'a – 27 pkt

- Załącznik nr 4 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ - **Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)** – w tym B.23 (nr z Obwieszczenia MZ) - Leczenie choroby Gauchera, E 75 – kod 03.0000.323.02 (*patrz załącznik 4 do Zarządzenia 10/2012/DGL*)

- Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku - Opis świadczenia - KWALIFIKACJA I WERYFIKACJA LECZENIA CHORÓB ULTRARZADKICH – nie wspomina się tu w ogóle o chorobie Gauchera – *jedynym miejscem opisu programu leczenia choroby Gauchera pozostaje nadal zał. 18 do Zarządzenia 59/2011/DGL – patrz wyżej*

Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

Zarządzenie Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)**



Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)**

Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)**

### **Problem zdrowotny**

Choroba Gauchera jest należącą do grupy sfingolipidoz lizosomalną chorobą spichrzeniową, spowodowaną mutacjami genu *GBA* (OMIM 606463), odpowiedzialnego za syntezę  $\beta$ -glukocerebrozydazy. Niedobór tego enzymu powoduje spichrzanie glukocerebrozydu w lizosomach komórek, głównie układu siateczkowo-śródbłonkowego. Fragmenty komórek, w tym błony komórkowe, których głównym składnikiem jest glukocerebrozyd, są fagocytowane przez makrofagi. Makrofagi przeładowane glukocerebrozydem przybierają charakterystyczny wygląd określany mianem komórek piankowatych lub komórek Gauchera. Aktywowane makrofagi wytwarzają chitotriozydazę, której aktywność enzymatyczna jest dobrym wskaźnikiem gromadzenia glukocerebrozydu, zarówno z punktu widzenia diagnostycznego jak i podczas monitorowania terapii. Aktywność (poziom) chitotriozydazy w chorobie Gauchera wzrasta ponad 1000-krotnie, co jest również ważną wskazówką w postępowaniu różnicującym tę chorobę z innymi chorobami spichrzeniowymi (m. in. z chorobą Niemann-Picka), w których nie obserwuje się wysokich poziomów tego enzymu. W postaciach neuronopatycznych glukocerebrozyd pochodzi z gangliozydów syntetyzowanych w neuronach. Gromadzi się on w siatce endoplazmatycznej, powodując uszkodzenie kanałów wapniowych, co prowadzi do śmierci neuronu. Różny mechanizm uszkodzenia komórek powoduje, że w ciężkich postaciach neuronopatycznych mniej efektywna jest enzymatyczna terapia zastępcza.

Objawy choroby Gauchera mogą być bardzo zróżnicowane, od postaci bezobjawowych (asymptomatycznych) do postaci o ciężkim przebiegu i zależą od naciekania różnych narządów przez komórki o przeładowanych glukocerebrozydem lizosomach. Komórki Gauchera można wykryć w śledzionie, wątrobie, szpiku, węzłach chłonnych, niekiedy w płucach. U chorych z chorobą Gauchera z ponadprzeciętną częstością obserwuje się chłoniaki.

Wyróżnia się trzy zasadnicze typy choroby Gauchera:

Typ I – OMIM 230800 – postać „nie-neuronopatyczna”, w której obserwuje się hepatosplenomegalię, kliniczne i radiologiczne objawy zmian kostnych, niedokrwistość, trombocytopenię, niekiedy zmiany płucne. Nie obserwuje się natomiast objawów neurologicznych.

Typ II – OMIM 230900 – ciężka postać z zajęciem OUN, z objawami opuszkowymi niezależnie od współistniejącej również hepatosplenomegalii oraz zaburzeń hematologicznych; pierwsze objawy zwykle przed 2 rż, z pogłębiającymi się zaburzeniami rozwoju psychoruchowego; przebieg szybki kończący się zgonem najczęściej między 2-4 rż.

Typ III – OMIM 231000 – postać z obecnymi również objawami neurologicznymi lecz o mniejszym nasileniu; początek choroby może być również wczesny, lecz nasilenie objawów jest różne i zróżnicowane w czasie a chorzy mogą żyć nawet kilkadziesiąt lat.

Wymienia się również postaci:

Letalną w okresie okołoporodowym i noworodkowym oraz sercowo-naczyniową.

Omówienie wszystkich zasad oceny i klasyfikacji typów i podtypów choroby Gauchera wykracza poza ramy niniejszej opinii.

Ocenia się, że najczęściej rozpoznaje się typ I choroby – w ok. 94% przypadków; typ II i typ III odpowiednio u 1% i 5% chorych.

Choroba Gauchera zaliczana jest do chorób ultrarzadkich. Typ I występuje z częstością od 1 : 40 000 do 1 : 60 000 osób. Typy I i III obserwowane są ze średnią częstością 1 : 100 000. Znane są różnice etniczne w częstości występowania choroby.

Na podstawie danych posiadanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w Polsce leczeniem objętych jest obecnie 56 pacjentów (w roku 2010 – 55; w 2011 – 58). Leczenie chorych polega na stosowaniu enzymatycznej terapii, przy użyciu  $\beta$ -glukocerebrozydazy, w celu zahamowania postępu choroby i ograniczenia powikłań z nią związanych.

W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia obecnie refundowane jest leczenie pacjentów z I oraz III typem choroby. W typie III leczenie obejmuje tylko chorych, u których objawy neurologiczne manifestują się w postaci apraksji okoruchowej, jako jedyne wykładnika zajęcia OUN.

Substancją czynną finansowaną w ramach programu jest imigluceraza (produkt leczniczy Cerezyme).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Podczas procesu opiniowania wniosku zwrócono uwagę na trudność z uporządkowaniem wszystkich przepisów wykonawczych związanych z realizacją programu leczenia choroby Gaucher’a. Podkreślono w związku z tym konieczność opracowania ich ujednoliconego tekstu.

Zryczałtowana stawka 27 pkt za roczną, złożoną diagnostykę, zarówno w procesie kwalifikowania pacjenta do programu oraz podczas monitorowania terapii, niezależnie od wyceny punktu może utrudniać racjonalne wydatkowanie środków na ten cel, przy znacznym zróżnicowaniu spectrum objawów klinicznych u poszczególnych pacjentów. Wskazane byłoby wyodrębnienie odrębnych podgrup świadczeń, podlegających bardziej szczegółowemu rozliczeniu. Dotyczy to także diagnostyki molekularnej. Pełne sekwencjonowanie małego, liczącego 11 eksonów genu *GBA*, powinno być we współczesnych czasach standardem. Ma to znaczenie prognostyczne w odniesieniu do pojedynczych chorych, a także w ramach poradnictwa genetycznego i diagnostyki przedurodzeniowej u członków rodziny ryzyka wystąpienia choroby Gauchera. Wyniki badań molekularnych powinny być również jednym z wymogów zamieszczania informacji o chorych w rejestrach chorób rzadkich i ultrarzadkich. Koszt jednorazowo wykonywanych badań molekularnych („genetycznych”), nie powinien być wliczany do „puli diagnostycznej” przewidzianej na kwalifikację chorych do programu lub monitorowanie terapii. Nie przekracza on ułamka procenta średnich rocznych kosztów leczenia pacjenta, co w skali wieloletniej jest wartością śladową. Brak badań molekularnych i odpowiedniego poradnictwa genetycznego może być uznawany za błąd w sztuce lekarskiej.

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

[Redacted signature area]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) oraz opracowania AOTM „Ocena zakresu programu lekowego „Leczenie Choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)”, styczeń 2013 r.