



**Protokół nr 29/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 30 września 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Andrzej Kokoszka
3. Agata Maciejczyk
4. Michał Myśliwiec
5. Tomasz Pasierski
6. Piotr Szymański
7. Barbara Wójcik-Klikiewicz
8. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Jerzy Stelmachów
2. Janusz Szyndler

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 stanowiska w sprawie oceny leku Nevanac (nepafenak) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Padolten (tramadol+paracetamol) we wskazaniu: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej "Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT) cz. 1: nowotwory pierwotne i przerzutowe głowy i kręgosłupa" jako świadczenia gwarantowanego.
7. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną doksazosyna we wskazaniach: neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza – u dzieci do 18 roku życia.



8. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - 1) mesalazyna we wskazaniu: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelita, choroba uchyłkowa jelit;
 - 2) sulfasalazyna we wskazaniu: mikroskopowe zapalenie jelita, choroba uchyłkowa jelit;
 - 3) budezonid we wskazaniu: mikroskopowe zapalenie jelita.
9. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynną leflunomid we wskazaniach: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mutaflor 2,5-25 x 109 KBE Escherichia coli (szcep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa.
11. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające analogi gonadoliberyny (goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum) we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.
12. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:40 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie odsunięty od prac i głosowania nad tematami objętymi 7 i 8 pkt porządku obrad.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-17/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nevanac (nepafenak) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-15/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Padolten® (tramadol/paracetamol) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego.”

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

Rada jednogłośnie postanowiła przyjąć jedną uchwałą treść stanowisk dot. dwóch zgłoszonych kodów EAN produktu leczniczego Padolten®.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskami, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.6. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-02-2011 „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT).”

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie neurochirurgii.

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

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-24/2013 „Doksazosyna w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia.”

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 21 października 2013 r.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-5/2013 „Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit.”

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-8/2013 „Leflunomid we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.”

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-18/2013 „Mutafloor, 2,5-25 x 10⁹ KBE Escherichia coli (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa.”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

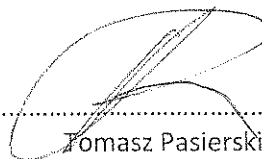
Ad.11. Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające analogi gonadoliberyny (goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum) we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Następnie przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 28 października 2013 r.

Ad.12. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:40.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:



.....
Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 204/2013 z dnia 23 września 2013 r.

w sprawie oceny Nevanac (nepafenac), we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą

Rada Przejrzystości uważa za uzasadnione objęcie refundacją leku Nevanac (nepafenac) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą. Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością 30% w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej z diklofenakiem. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka, gdyż powinien on zapewniać efektywność kosztową w perspektywie wspólnej.

Uzasadnienie

Nevanac (nepafenac) jest podawanym miejscowo niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdziły jego skuteczność kliniczną we wnioskowanym wskazaniu, w porównaniu z nie stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych. Brak jest jednak dobrej jakości badań bezpośrednio porównujących stosowanie preparatu Nevanac (nepafenac) z podawanym miejscowo diklofenakiem uznawanym, zgodnie z stanowiskiem ekspertów, za skuteczną terapię w profilaktyce i leczeniu torbielowatego obrzęku płamki u wszystkich chorych poddanych operacji zaćmy. Wyniki analizy użyteczności kosztowej wskazują, zależnie od przyjętej perspektywy, graniczną opłacalność lub nieopłacalność stosowania Nevanacu.

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, EAN 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [redacted].

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowana technologia tj. Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą nie stanowiła dotychczas przedmiotu prac Agencji.

Problem zdrowotny

Torbielowaty obrzęk płamki (ang. *cystoid macular edema*, CME) jest chorobą mogącą rozwinąć się po zabiegu usunięcia zaćmy. Obrzęk płamki, powiększając się, zaburza połączenia komórek nerwowych kontrolujących



ostrość i czystość środkowego pola widzenia. W następstwie znaczna ilość wrażeń wzrokowych nie jest wysyłana do mózgu, co objawia się narastającą utratą ostrości wzroku.

Na podstawie danych zawartych w analizie wnioskodawcy szacuje się, że maksymalna wielkość populacji docelowej (chorzy na cukrzycę poddani operacji usunięcia zaćmy) może wynosić około 37 800 pacjentów rocznie.

W leczeniu i zapobieganiu obrzękowi płamki stosowane są synergicznie działające miejscowe sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), niezależnie od ich rodzaju, są skuteczne w profilaktyce zarówno angiograficznego jak i klinicznie istotnego CME. Wskazuje się, że sterydy znajdują zastosowanie w leczeniu obrzęku płamki w sytuacji, gdy pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, objawy nie ustępują lub nawracają. W skrajnych przypadkach przewlekłego obrzęku płamki stosuje się zabieg witrektomii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nevanac, 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, substancja czynna nepafenak.

Nepafenak jest prekursorowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Po podaniu miejscowym do oka nepafenak przenika przez rogówkę i jest przekształcany przez hydrolazę obecną w tkance oka w amfenak, niesteroidowy lek przeciwzapalny. Amfenak hamuje działanie syntazy H prostaglandyn (cyklooksygenazy), enzymu koniecznego do wytwarzania prostaglandyn.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 11 grudnia 2007. Ostatnie przedłużenie pozwolenia nastąpiło 11 grudnia 2012.

We wnioskowanym wskazaniu (zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą) lek został zarejestrowany 22.12.2011 r.

Oprócz wnioskowanego wskazania lek jest również zarejestrowany w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) 27.06.2011 r. zatwierdziła stosowanie nepafenaku (Nevanac) we wskazaniu zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną technologię wnioskodawca wskazał produkty lecznicze zawierające diklofenak.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej dla leku Nevanac (nepafenak, NEV) stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku niemożności porównania się z refundowaną technologią opcjonalną – z naturalnym przebiegiem choroby.

Do analizy włączono 8 publikacji: 2 publikacje badania Singh 2012, po 1 publikacji dla badań: Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011, a także ChPL Nevanac i PSUR dostarczony przez wnioskodawcę.

Eksperymentalne badania Singh 2012 oraz Cervantes-Coste 2009, dotyczące populacji chorych na cukrzycę, włączono do oceny skuteczności nepafenaku. Pozostałe badania: Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011 (a także wyniki dla populacji ogólnej z badania Cervantes-Coste 2009) włączono do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Badania Mathys 2010 oraz Miyake 2011 były badaniami randomizowanymi, natomiast badanie Wolf 2007 było badaniem obserwacyjnym.

Badanie Singh 2012 wraz z publikacją NCT0078271 i badanie Cervantes-Coste 2009 porównywało skuteczność NEV vs brak NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Pozostałe odnalezione badania: badanie Wolf 2007 porównywało NEV + prednizolon vs prednizolon; badanie Mathys 2010 porównywało NEV + moksyflokscyna + prednizolon vs moksyflokscyna + prednizolon. Z badania Miyake 2011 wykorzystano tylko dane z ramienia, w którym pacjenci otrzymywali NEV.

Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego z aktywnym komparatorem, jakim jest diklofenak.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej porównania NEV z brakiem NLPZ wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami na korzyść NEV w zakresie:

- wystąpienia obrzęku płamki definiowanego jako co najmniej 30% zwiększenie się centralnej części płamki w badaniu OCT (ang. *Optical Coherence Tomography*, optyczna koherentna tomografia) w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem, ocena po 30, 60 i 90 dniach – odpowiednio

OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,94) NNT=17; OR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,48) NNT=8, OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,50) NNT=8;

- wystąpienia obrzęku płamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości płamki, ocena po 90 dniach:
 - populacja ogólna: OR=0,35 (95% CI: 0,18; 0,69) NNT=7;
 - dorośli: OR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58) NNT=7; osoby starsze OR=0,24 (95% CI: 0,08; 0,78) NNT=8;
 - kobiety: OR=0,29 (95% CI: 0,09; 0,97) NNT=10; mężczyźni OR=0,13 (95% CI: 0,04; 0,49) NNT=5;
 - grupa etniczna inna niż Latynosi: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) NNT=7;
 - umiarkowana NPDR: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,56) NNT=8;
- grubości centralnej części płamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$, ocena po 60 dniach: OR=2,82 (95% CI: 1,59; 4,99) NNT=5 i 90 dniach OR=2,21 (95% CI: 1,21; 4,03) NNT=7;
- zmniejszenia grubości centralnej części płamki po 7 dniach: MD=-9,20 (95% CI: -15,53; -2,87), po 14 dniach MD=-15,70 (95% CI: -23,19; -8,21), po 30 dniach MD=-22,30 (95% CI: -32,23; -12,37), po 60 dniach MD=-27,10 (95% CI: -37,69; -16,51), po 90 dniach MD=-26,40 (95% CI: -37,18; -15,62);
- maksymalnej zmiany grubości centralnej części płamki [μm] do 90 dni: MD=-21,90 (95% CI: -31,11; -12,69);
- zmniejszenia całkowitej objętości płamki [mm^3] po 14 dniach: MD=-0,21 (95% CI: -0,41; -0,01);
- procentowej zmiany objętości płamki po 14 dniach: MD=-2,10 (95% CI: -3,30; -0,90); po 30 dniach MD=-3,30 (95% CI: -4,81; -1,79), po 60 dniach MD=-4,20 (95% CI: -5,76; -2,64), po 90 dniach MD=-3,60 (95% CI: -5,30; -1,90);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 30 dniach: OR=0,14, 95% CI: 0,04; 0,50, NNT=9; 60 dniach OR=0,16, 95% CI: 0,05; 0,58, NNT=10; 90 dniach (wynik skorygowany) OR=0,20, 95% CI: 0,06; 0,71, NNT=10;
- ostrości wzroku - poprawa wyniku o co najmniej 15 liter - OR=1,82, 95% CI: 1,10; 3,01, NNT=7;
- najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 14 dniach: MD=2,70 (95% CI: 0,98; 4,42), po 30 dniach 2,30 (95% CI: 0,77; 3,83), po 60 dniach MD=2,10 (95% CI: 0,30; 3,90).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi NEV i grupą nie otrzymujących NLPZ odnośnie takich punktów końcowych jak:

- istotny klinicznie obrzęk płamki związany z utratą wzroku (punkt końcowy nie wystąpił w żadnej z grup);
- wystąpienie obrzęku płamki – ocena po 90 dniach w:
 - grupie Latynosów: OR=0,27 (95% CI: 0,05; 1,39);
 - w grupie łagodnej NPDR: OR=0,22 (95% CI: 0,02; 2,07); ciężkiej NPDR: OR=0,30 (95% CI: 0,03; 3,45);
- całkowita objętości płamki [mm^3] po 42 dniach: MD=-0,20 (95% CI: -0,50; 0,11);
- procentowa zmiana objętości płamki po 7 dniach: MD=-0,50 (95% CI: -1,53; 0,53);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 90 dniach (wynik nie skorygowany): OR=0,46 (95% CI: 0,18; 1,19);
- ostrość wzroku - poprawa wyniku o 10-14 liter: OR=0,64 (95% CI: 0,34; 1,23);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter): OR=0,76 (95% CI: 0,38; 1,55);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter): OR=0,93 (95% CI: 0,45; 1,89);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o 5-9 liter: OR=0,19 (95% CI: 0,02; 1,67);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter: OR=0,49 (95% CI: 0,04; 5,50);
- najlepsza skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 7 dniach: MD=0,80 (95% CI: -1,05; 2,65) i po 90 dniach MD=1,90 (95% CI: -1,10; 3,90);
- bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach: MD=1,20 (95% CI: -0,75; 3,15).

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania NEV w zapobieganiu obrzękowi płamki u chorych na cukrzycę w porównaniu do leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ oceniono na podstawie badania Singh 2012 (okres obserwacji: 90 dni). Dodatkowo uwzględniono dane zawarte w publikacji NCT00782717.

Wyniki analizy wykazały znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w grupie stosującej NEV (OR=0,44, 95% CI: 0,19; 1,01, NNT=13). W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu grupach bardzo rzadko występowały ciężkie zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 3 (2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa włączono badania przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów (zarówno chorzy na cukrzycę jak i zdrowi): Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011. W badaniach tych nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), w tym toksyczności nepafenaku. W czasie trwania obserwacji odnotowywano pojedyncze przypadki takich zdarzeń niepożądanych jak: wymioty, zmniejszone łzawienie, alergiczne zapalenie spojówek, nietypowe odczucie w oku, wada nabłonka rogówki oraz zaparcia.

Na podstawie raportu PSUR z okresu od 01.12.2007 do 31.05.2012 określono, że po zastosowaniu NEV zgłoszono łącznie 180 przypadków ciężkich, potwierdzonych medycznie działań niepożądanych.

Najliczniej zgłaszano: zaburzenia w obrębie oka (łącznie 116 przypadków, w tym najczęściej: zaburzenia rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, ból oka i zmniejszenie ostrości wzroku); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (łącznie 25 przypadków, w tym 19 przypadków TASS [ang. *Toxic Anterior Segment Syndrome*, zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka]); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (łącznie 8 przypadków, w tym 6 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 przypadków).

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi, występującymi u 0,5% pacjentów, były: zapalenie rogówki, ból oka, strupki na brzegach powiek.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza ekonomiczna dotyczy terapii zapobiegającej obrzękowi płamki żółtej, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Porównano zastosowanie leku Nevanac (nepafenaku) z brakiem leczenia zapobiegawczego. Przeprowadzono analizę koszt-użyteczności w półrocznym horyzoncie czasowym.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]		[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów będących wytycznymi dla terapii stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2012 r w przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego (w tym chorzy z cukrzycą) zalecają podanie leku z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego, a NLPZ i miejscowo podawane kortykosteroidy wymieniają jako podstawową terapię przeciwzapalną pooperacyjną. Zagraniczne rekomendacje także podają niesteroidowe leki przeciwzapalne jako standard terapii w analizowanym schorzeniu. Tylko w jednej z odnalezionych rekomendacji (WOI 2005) wymieniano nepafenak jako przykład niesteroidowego leku przeciwzapalnego stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nepafenaku ze środków publicznych. Żadne z podanych źródeł nie wymienia zastrzeżeń ani ograniczeń dotyczących refundacji.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-17/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Nevanac (nepafenak) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą, wrzesień 2012 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alcon Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 205/2013 z dnia 30 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Padoften (tramadol+paracetamol)
(EAN: 5909990806294) we wskazaniach: nowotwory złośliwe,
objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu

Rada uważa za nieuzasadnione wydawanie zgody na refundowanie leku Padoften (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806294) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Uzasadnienie

Brak jest w pełni przekonujących wyników badań wskazujących na wyraźną przewagę korzyści wynikających z łącznego działania preparatów wchodzących w skład Paldotenu, w porównaniu z oddzielnym ich stosowaniem w omawianym wskazaniu. Lek nie jest refundowany niemal we wszystkich krajach UE.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Padoften (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294,
- Padoften (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287.

we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Kategoria dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu (poziom odpłatności 30%); lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wskazaniu: nowotwory złośliwe (poziom odpłatności: bezpłatny).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje [REDAKTOWANE].

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Padoften (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294.

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie Według danych raportu GUS „Stan Zdrowia ludności w 2009 roku” 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwali ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających bóle. Z powodu bólu nowotworowego cierpi około 9 mln chorych na świecie, w tym 200 000 w Polsce. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich



fazach, z czego u 74% pacjentów w fazie zaawansowanej i aż do 100% w terminalnej fazie choroby nowotworowej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol (TRAM) jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu (PAR) jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Produkt leczniczy Padoften uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w sierpniu 2010 roku we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród interwencji rekomendowanych do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wytycznych oraz opinii ankietowanych ekspertów najczęściej zaleca się: nieopiodolwe leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen, diklofenak) oraz słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina, hydrokodon).

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR (tramadol i paracetamol w produkcie łączonym) vs. TRAM+PAR (tramadol oraz paracetamol, oddzielne produkty) w leczeniu bólu po operacji chirurgicznej ręki została przedstawiona w publikacji Sawaddiruk 2010. Ocenianym punktem końcowym badania było nasilenie bólu mierzone w 10-stopniowej skali VRS, które w obu grupach znacząco zmniejszało się i ustąpiło w czasie 32-48 godzin po operacji. W grupie pacjentów otrzymujących TRAM/PAR średnia ocena natężenia bólu była mniejsza niż w grupie otrzymującej [redacted]. Dla większości analizowanych punktów pomiarów różnica w średnim nasileniu bólu była istotna statystycznie (oprócz 0-6 godz.) na korzyść TRAM/PAR.

Do analizy oceniającej skuteczność kliniczną TRAM/PAR vs. [redacted] włączone zostały 3 badania randomizowane Rawal 2011, Perrot 2006 oraz Fricke 2004. Uczestnicy badania Perrot 2006 cierpieli na ból dolnej części pleców. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100) po zastosowaniu leczenia zmniejszyło się dla TRAM/PAR z [redacted]. Zmniejszenie nasilenia bólu mierzone w 5-stopniowej skali VRS przez [redacted] z grupy TRAM/PAR oraz [redacted].

W badaniu Rawal 2011 udział wzięli pacjenci z patologicznym stanem struktur kostnych lub więzadeł ręki zakwalifikowani do operacji chirurgicznej. W dniu przeprowadzenia operacji według [redacted] pacjentów przyjmujących TRAM/PAR oraz [redacted] satysfakcja z terapii była przynajmniej dobra. Taką samą ocenę dzień po zabiegu chirurgicznym odnotowano dla [redacted] osób z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]. Kolejnym punktem ocenianym w analizie było nasilenie bólu w 11-punktowej skali NRS. Średnie nasilenie bólu 10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej oraz wieczorem w dniu zabiegu wyniosło w grupie TRAM/PAR, kolejno [redacted].

Badanie Fricke 2004 oceniało skuteczność działania TRAM/PAR i [redacted] w zwalczaniu bólu u pacjentów poddanych zabiegowi ekstrakcji zębów. Leki były podawane ok. 145 minut po zabiegu. Ocenianym punktem końcowym była suma różnic w nasileniu bólu (SPID) mierzona w 4-stopniowej skali Likerta (0-3). Dla okresu obserwacji 0-6 godz. wyniki wyniosły TRAM/PAR: [redacted].

Do badań jednoramiennych oceniających skuteczność produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego włączono publikacje Liu 2012 oraz Ho 2010. W badaniu Liu 2012 celem terapii było zmniejszenie bólu neuropatycznego o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory. 24 godziny po zastosowanej interwencji TRAM/PAR odsetek pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym

W badaniu Ho 2010 uczestniczyło 59 chorych na nowotwór, którzy byli leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych lub silnych opioidów. TRAM/PAR zastosowano jako terapię leczenia bólu przebijającego o nasileniu co najmniej umiarkowanym. W wyniku zastosowanej interwencji osiągnięto następujące wyniki: czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego wyniósł natomiast średni stopień nasilenia bólu w momencie odczucia jego zmniejszenia wyniósł

Skuteczność praktyczna

Wyniki dla skuteczność praktycznej produktu złożonego TRAM/PAR zostały przedstawione w publikacji Serrie 2011. Okres obserwacji trwał 30 dni. Lek TRAM/PAR stosowano średnio przez 18,0 dni (SD=13,3). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,7 (SD=1,2). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena natężenie bólu w 11-stopniowej skali NRS. Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR

Nasilenia bólu przedstawiono także w podziale na grupy wiekowe. Istotnie statystyczne różnice odnotowano we wszystkich podgrupach. Największe różnice osiągnięto wśród osób najmłodszych. Drugorzędowym punktem końcowym, analizowanym w badaniu Serrie 2011 było zmniejszenie nasilenia bólu oceniane w 5-stopniowej skali VRS. Większość z pacjentów oceniła je jako Pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu Serrie 2011 oceniali terapię TRAM/PAR według 4-stopniowej skali VRS.

Publikacja Mejjad 2006 opisuje skuteczność praktyczną TRAM/PAR wśród pacjentów w wieku 65 lat i więcej. Przepisany lek przyjmowano średnio przez 27,9 dnia (mediana 30 dni). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,9 (SD=1,4). Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR

W badaniu Mejjad 2006 oceniona została także całkowita kliniczna zmiana odczuwania bólu według pacjenta. Wyniki zostały przedstawione w 7-stopniowej skali VRS Większość z uczestników badania zmianę odczuwania bólu określiła jako

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Sawaddiruk 2010 po 48 godzinnym okresie obserwacji nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane. Zaobserwowano jedynie przypadki wystąpienia pacjentów w grupie TRAM/PAR i

W badaniu Perrot 2006 u pacjentów zanotowano łącznie zdarzeń niepożądanych (w grupie TRAM/PAR oraz

zdarzeń niepożądanych z grupy TRAM/PAR miało łagodny przebieg, natomiast w grupie [REDACTED] Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym przebiegu stanowiło [REDACTED] dla TRAM/PAR oraz [REDACTED].

W badaniu Rawal 2011 u [REDACTED] pacjentów z grupy TRAM/PAR zanotowano łącznie [REDACTED] przypadków zdarzeń niepożądanych, natomiast u [REDACTED]

W badaniu Fricke 2004 zdarzenia niepożądane wystąpiły u [REDACTED] osób w grupie TRAM/PAR oraz u [REDACTED]. Większość z nich miała przebieg łagodny do umiarkowanego. Do najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla TRAM/PAR i [REDACTED]

W badaniu Ho 2010 u [REDACTED] pacjentów wystąpiła senność. W badaniu Liu 2012 u [REDACTED]. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Serrie 2011 zdarzenia niepożądane odnotowano wśród [REDACTED] Ich całkowita liczba wyniosła [REDACTED] charakter poważny. [REDACTED]

W publikacji Mejjad 2006 zdarzenia niepożądane wystąpiły [REDACTED] a ich łączna suma wyniosła [REDACTED] Żadne z nich nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Większość miała łagodny [REDACTED] lub umiarkowany [REDACTED] charakter. Najczęstszym zanotowanym zdarzeniem niepożądany były [REDACTED]

Badanie obserwacyjne Tavassoli 2009 jest analizą wyników z bazy French Pharmacovigilance System, przedstawiającą częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii TRAM/PAR w trakcie 20-letniego okresu obserwacji. Liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła [REDACTED] Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej ([REDACTED])

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce preparatu złożonego TRAM/PAR (Padolten) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. W ramach analizy wnioskodawca porównał następujące interwencje:

- TRAM/PAR vs TRAM,
- TRAM/PAR vs TRAM+PAR.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę opiera się na wynikach z publikacji Sawaddiruk 2010 (TRAM/PAR vs TRAM+PAR); Rawal 2011, Perrot 2006, (TRAM/PAR vs TRAM); Ho 2010, Liu 2012 (TRAM/PAR). Ocena opłacalności została przedstawiona dla każdego badania oddzielnie. W analizie uwzględniono tylko koszt leków. [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena konsekwencji finansowych związanych z refundacją ze środków publicznych preparatu Padolten (tramadol z paracetamolem) opakowania 30 tabl. i 60 tabl. w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie wnioskowanych wskazań.

Analiza wykonana została z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015). Rozważano scenariusze: „istniejący” – Padolten nie jest refundowany ze środków publicznych oraz „nowy” – Padolten (opak. 30 i 60 tabl.) jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie zgodnym ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od oszacowania wielkości populacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej


[Redacted]

[Redacted]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 2007 roku francuski HAS podtrzymał opinię o pozostawieniu produktu leczniczego Zaldiar (tożsamy z produktem Padolten) na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie bólu od umiarkowanego do silnego. Z kolei szkocki SMC w roku 2006 w identycznym wskazaniu wydał negatywną rekomendację dla produktu Tramacet (tożsamy z produktem Padolten). W roku 2007 kanadyjski CEDAC również dla produktu leczniczego Tramacet wydał rekomendację negatywną dla wskazania: leczenie bólu ostrego bólu.



Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-15/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Padolten® (tramadol / paracetamol) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, wrzesień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 206/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Padolten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806287) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu

Rada uważa za nieuzasadnione wydawanie zgody na refundowanie leku Padolten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806287) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Uzasadnienie

Brak jest w pełni przekonujących wyników badań wskazujących na wyraźną przewagę korzyści wynikających z łącznego działania preparatów wchodzących w skład Paldotenu, w porównaniu z oddzielnym ich stosowaniem w omawianym wskazaniu. Lek nie jest refundowany niemal we wszystkich krajach UE.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294,
- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287.

we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu (poziom odpłatności 30%); lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wskazaniu: nowotwory złośliwe (poziom odpłatności: bezpłatny).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje [REDACTED].

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 205/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 205/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 205/2013.



Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 205/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 205/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 205/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 205/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 205/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 205/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 205/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 205/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 205/2013.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-15/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Padolten® (tramadol / paracetamol) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, wrzesień 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 207/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna
mikroradioterapia (OMSCMRT)” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia: „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”, jako świadczenia gwarantowanego, w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów CUN i kręgosłupa, pod warunkiem kwalifikacji pacjentów przez zespół interdyscyplinarny z udziałem neurochirurga.

Uzasadnienie

Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT) stanowi wartościowe uzupełnienie dotychczas stosowanych metod leczenia pierwotnych i wtórnych nowotworów CUN i kręgosłupa. Zalety metody to możliwość zastosowania w krytycznie położonych guzach, oszczędzenie otaczających struktur i niski stopień zdarzeń niepożądanych. Leczenie tym sposobem może odbywać się nie tylko w zakresie leczenia szpitalnego, ale głównie w trybie ambulatoryjnym. Ze względu na brak dowodów na różnice skuteczności, rozliczenie świadczenia powinno być analogiczne jak w przypadku GammaKnife.

Przedmiot wniosku

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

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2011 r. kryteria kwalifikacji do OMSCMRT stanowią: pierwotne złośliwe nowotwory mózgu; pojedyncze albo mnogie ogniska wznowy nowotworów mózgu; pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w mózgu nowotworów z różnej lokalizacji; złośliwe albo łagodne guzy podstawy czaszki; nowotwory rdzenia kręgowego; pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w kręgosłupie i układzie kostnym (kości długie, szkielet kostny klatki piersiowej i miednicy); pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w płucach; pojedyncze albo mnogie ogniska raka w wątrobie i ogniska przerzutowe; miejscowo zaawansowany rak trzustki i gruczołu krokowego.

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

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



Ponadto priorytet został przyznany grupie: nowotwory pierwotne i przerzutowe głowy i kręgosłupa. Niniejsze stanowisko dotyczy stosowania obrazowo monitorowanej stereotaktycznej i cybernetycznej mikroradioterapii (OMSCMRT) w leczeniu pacjentów z nowotworami pierwotnymi i przerzutowymi głowy i kręgosłupa.

Problem zdrowotny

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego są grupą nowotworów rozwijających się w tkankach mózgowia i rdzenia kręgowego.

Nowotwory kręgosłupa to nowotwory rozwijające się w obrębie kręgosłupa.

Wyróżnia się nowotwory pierwotne ośrodkowego układu nerwowego oraz nowotwory przerzutowe do ośrodkowego układu nerwowego. Nowotwory przerzutowe są najczęstszymi nowotworami OUN. Nowotworami dającymi często przerzuty do OUN są: rak płuc, rak piersi, rak stercza, rak nerki.

Nowotwory kręgosłupa również dzieli się na pierwotne i przerzutowe. W przeciwieństwie do zmian pierwotnych nowotwory przerzutowe występują często. Najczęściej w kręgosłupie rozpoznaje się przerzuty raka piersi, gruczołu krokowego, nerki i płuca.

Ze względu na lokalizację, a często i biologię, nowotwory OUN mają generalnie złe rokowanie, co znajduje odbicie w wynikach badań epidemiologicznych, gdyż liczba zachorowań jest zbliżona do liczby zgonów na te nowotwory.

Czas przeżycia chorych z przerzutami w kręgosłupie wynosi zwykle kilka miesięcy, jednak waha się od kilku tygodni do kilku lat. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutami w kręgosłupie wynosi 7 miesięcy (3-16 miesięcy), a mediana czasu przeżycia chorych z rozsiewem w przestrzeni nadtworówkowej 3-6 miesięcy. Krótki spodziewany czas przeżycia oraz obecność rozsiewu powodują, że najbardziej adekwatne wydaje się leczenie paliatywne, a nie postępowanie mające na celu wyleczenie. Wraz z postępami w leczeniu i opiece nad chorymi na nowotwory złośliwe wydłuża się czas ich przeżycia, co pociąga za sobą większe ryzyko powstawania przerzutów odległych. To z kolei powoduje, że właściwe postępowanie zapobiegające niepożądanym następstwom staje się szczególnie ważne.

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko.

W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi metodami. Chemioterapia w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie, co wiąże się z niską chemiowrażliwością pierwotną (wyjątek stanowią zarodczaki, PNET, chłoniaki, skąpodrzewiaki anaplastyczne), wczesną chemioopornością wtórną i obecnością bariery krew-mózg oraz neurotoksycznością niektórych leków cytotoksycznych i ich niekorzystnymi interakcjami z innymi lekami (np. leki przeciwdrgawkowe) i/lub RTH.

W nowotworach pierwotnych kręgosłupa podstawą postępowania jest radykalne leczenie chirurgiczne z ewentualną stabilizacją kręgosłupa. Standardem leczenia przerzutów do kręgosłupa jest radioterapia, stanowiąca uzupełnienie leczenia chirurgicznego lub traktowana jako samodzielna metoda.

Opis wnioskowanego świadczenia

CyberKnife® (Nóż Cybernetyczny) jest nowoczesnym, w pełni zautomatyzowanym urządzeniem do radiochirurgii – nieinwazyjnego usuwania guzów nowotworowych w obrębie głowy oraz całego ciała. Zabieg polega na napromienianiu guza wiązkami promieniowania X o wysokiej energii wysyłanych z różnych kierunków tak, by zdrowe tkanki w sąsiedztwie guza zaabsorbowały jak najmniejszą dawkę energii jonizującej.

CyberKnife składa się ze 130-kilogramowego przyspieszacza liniowego wykorzystującego promieniowanie X o energii 6MV (6Gy/min). Linac, znajdujący się na ramieniu robota, ma sześć niezależnych stopni swobody (6D) i może kierować promieniowanie w dowolny niezcentryczny punkt. Kolejną częścią CyberKnife są komputery, które obliczają położenie obszaru leczonego tuż przed napromieniowaniem. W skład systemu wchodzi także detektory promieniowania X znajdujące się na podłodze po obu stronach stołu terapeutycznego. Obraz z tych detektorów nakładany jest na radiogramy zrekonstruowane cyfrowo (DRR) na podstawie tomografii komputerowej do planowania leczenia (grubość skanu 1,25 mm). Ewentualne przesunięcia w nałożeniu tych obrazów są korygowane automatycznie poprzez ruch stołu terapeutycznego.

Przed zabiegiem wykonuje się wysokiej rozdzielczości tomografię komputerową, w celu określenia rozmiaru, kształtu i położenia guza. Po wykonaniu tomografii skan wysyłany jest do stacji roboczej CyberKnife, gdzie rozpoczyna się procedura planowania leczenia. Tworzenie planu leczenia następuje przez wykwalifikowanego lekarza przy pomocy oprogramowania CyberKnife. Planowanie leczenia odbywa się w oparciu o tomografię komputerową, rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Dostępne są algorytmy, które umożliwiają odwrotne planowanie (inverse planning), co skraca czas przygotowania planu oraz maksymalizuje konformalność rozkładu dawki dla nieregularnych kształtów. Możliwość leczenia zmian o niesferycznym kształcie i frakcjonowania dawki daje możliwość leczenia zmian większych, które znajdują się w bezpośredniej bliskości struktur mózgu wrażliwych na promieniowanie, jak np. drogi wzrokowe. Plan leczenia pozwala na podanie pożądanej dawki promieniowania w zidentyfikowane miejsce guza przy ograniczeniu ekspozycji na promieniowanie dla zdrowej tkanki. Po opracowaniu planu leczenia rozpoczyna się zabieg, który trwa od 30 do 90 min, w zależności od rodzaju leczonego nowotworu. Podczas samego leczenia są wykonywane kolejne skany i korygowane automatycznie przesunięcia (do 10mm) poprzez zmianę kierunku padania wiązki promieniowania.

CyberKnife stanowi bezinwazyjną alternatywę dla chirurgii w leczeniu guzów w dowolnych miejscach, w tym prostaty, płuc, mózgu, kręgosłupa, wątroby, trzustki i nerek.

CyberKnife został dopuszczony do obrotu przez FDA w leczeniu nowotworów w obrębie głowy i podstawy czaszki w 1999 roku. W 2001 roku urządzenie zostało dopuszczone do obrotu przez FDA w leczeniu guzów w każdej części ciała, w tym w kręgosłupie. CyberKnife może być stosowany w przypadku guzów mózgu, które zostały uznane za nieoperacyjne ze względu na położenie w obrębie głowy, a także u chorych, u których wykonanie zabiegu chirurgicznego jest niemożliwe ze względu na słabą kondycję lub odmowę wykonania zabiegu. Urządzenia CyberKnife można używać także do leczenia łagodnych lub nienowotworowych guzów i innych schorzeń, takich jak: neuralgia nerwu trójdzielnego i malformacja tętniczko-żylna. Podczas zabiegów CyberKnife u większości chorych zdarzenia niepożądane nie występują wcale lub występują rzadko i szybko ustępują.

W dostępnej literaturze nie odnaleziono bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania technologii CyberKnife. Chorzy muszą tolerować implantację znaczników (tylko w niektórych przypadkach, nigdy w przypadku nowotworów OUN i kręgosłupa). Główne przeciwwskazania do radiochirurgii to: zbyt duża wielkość zmiany (średnica guza nie powinna przekraczać 3-4 cm) oraz zbyt duża liczba zmian (liczba zmian nie powinna być większa niż 3-4). CyberKnife jest jednak urządzeniem, które pozwala na napromienianie dowolnie dużych zmian oraz dowolnej liczby zmian (brak przeszkód technicznych).

Obecnie w Polsce znajdują się 3 urządzenia do radiochirurgii CyberKnife: w Gliwicach, Poznaniu i Wieliszewie k/Warszawy.

Alternatywne technologie medyczne

Analiza wytycznych klinicznych dla poszczególnych wskazań neurologicznych wskazuje, iż nie istnieje jeden ogólny schemat postępowania terapeutycznego. Podjęte leczenie zależy od wielu czynników, w tym od rodzaju nowotworu (pierwotny wtórny), typu histologicznego, czynników rokowniczych czy stanu pacjenta. Mając na uwadze powyższe za technologie opcjonalną należy uznać każdy rodzaj podjętego leczenia (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe), które prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjentów.

Z opinii eksperckich wynika, iż sposób postępowania z pacjentami jest zależny od typu nowotworu, jego lokalizacji, czynników prognostycznych. Pacjenci onkologiczni poddawani są zabiegom chirurgicznym, różnym rodzajom radioterapii oraz leczeniu objawowemu. Eksperci wskazują także, że technologia CyberKnife przede wszystkim będzie stanowić wartość dodaną do wachlarza opcji terapeutycznych, w tym SRS/SRT i nie wyeliminuje całkowicie żadnej z obecnie stosowanej metody radioterapii, natomiast może zredukować liczbę zabiegów neurochirurgicznych.

Obecnie w warunkach polskiej praktyki klinicznej dla pacjentów z rozpoznaniem określonymi w zleceniu Ministra Zdrowia dostępne są świadczenia z zakresu leczenia szpitalne obejmujące zabiegi neurochirurgiczne, chemioterapię, klasyczną radioterapię, różne metody teleradioterapii w tym SRS oraz SRT (w tym GammaKnife).

W przypadku terapii nowotworów UON oraz kręgosłupa nie jest możliwe uznanie konkretnego rodzaju terapii, jako wiodącego. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi nie można także, na podstawie dostępnych dowodów naukowych, stwierdzić przewagi którejś opcji nad innymi lub też wykluczyć jakiegokolwiek z dostępnych terapii. Ponadto bardzo często pacjenci poddawani są leczeniu z wykorzystaniem kilku opcji terapeutycznych (sekwencyjnie lub jednocześnie).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych przygotowanych głównie w oparciu o badania kliniczne można założyć, że CyberKnife jest głównie stosowany w populacji pacjentów dorosłych, jakkolwiek dwa badania odnosiły się do stosowania technologii w populacji dzieci w wieku pomiędzy 5 miesiącem a 16 rokiem życia. Większość z badań włączonych do przeglądu systematycznego Diaz-Santos 2009 dotyczyła stosowania CyberKnife, jako leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – leczenie chirurgiczne lub konwencjonalna radioterapia. Tylko 3 badania odnosiły się do leczenia pacjentów z guzami płuc, jedno do leczenia pacjentów z malformacjami tętniczo-żylnymi, a 3 do leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego. Większa część badań odnosiła się do stosowania CyberKnife'a jako terapii paliatywnej niż jako leczenia. Leczone guzy stanowiły głównie guzy pierwotne oraz guzy przerzutowe do mózgu i kręgosłupa. Promieniowanie było dostarczane jako pojedyncza dawka lub w kilku frakcjach, w zależności od rodzaju guza, jego lokalizacji, rozmiaru i bliskości krytycznych struktur.

W badaniach włączonych do przeglądów systematycznych uzyskano dobre wyniki związane kontrolą nowotworu, poprawą objawów neurologicznych, zmniejszeniem nasilenia bólu. We wszystkich badaniach oceniających bezpieczeństwo stosowania CyberKnife wykazano, że leczenie było dobrze tolerowane i związane z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych nie formułują definitywnych konkluzji dotyczących skuteczności czy bezpieczeństwa stosowania CyberKnife w leczeniu pacjentów z wewnątrzczaszkowymi i zewnątrzczaszkowymi nowotworami. Jest to spowodowane niską jakością dostępnych dowodów naukowych.

Ponadto na podstawie badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego literatury, przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu, można stwierdzić, iż:

- w jedynym badaniu z grupą kontrolną, porównującym stosowanie CyberKnife i GammaKnife w leczeniu pacjentów z przerzutami nowotworowymi do mózgu istotną statystycznie różnicę zarejestrowano dla punktu końcowego związanego ze śmiertelnością ogólną. W grupie osób leczonych CyberKnife zarejestrowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę zgonów ogółem niż w grupie pacjentów leczonych GammaKnife (RR: 0,66, 95%, CI 0,53;0,81; NNT=3). Nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, związanych ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem. Interpretując jednak uzyskane wyniki, trzeba pamiętać o licznych ograniczeniach badania (m.in. brak randomizacji oraz brak równoległej grupy kontrolnej);
- w pozostałych odnalezionych badaniach pierwotnych (prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej) najczęściej oceniano wpływ leczenia z wykorzystaniem technologii CyberKnife na punkty końcowe związane z kontrolą nowotworu, zmniejszeniem nasilenia bólu, poprawą objawów neurologicznych. W badaniach tych raportowano poprawę w odniesieniu do tych punktów końcowych. Raportowano również niewielką liczbę, najczęściej niegroźnych i przemijających powikłań związanych z leczeniem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu oceny opłacalności stosowania technologii CyberKnife w leczeniu pacjentów z nowotworami OUN i kręgosłupa, poszukiwano opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii, a także dokonano zestawienia kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania radiochirurgii CyberKnife w leczeniu pacjentów ze zmianami w rejonie głowy i kręgosłupa: Papatheofanis 2009, MSAC 2006, Haley 2011, AHFMR 2003, Tarricone 2008, a także prace Bijlani 2013, Lal 2011, CADTH 2009 oraz NHS 2013, będące przeglądem badań efektywności kosztowej radiochirurgii i radioterapii stereotaktycznej, niezależnie od zastosowanej techniki napromieniania.

Praca Bijlani 2013 miała na celu zebranie aktualnej wiedzy na temat opłacalności radiochirurgii stereotaktycznej i stereotaktycznej radioterapii. Poszukiwano analiz porównujących SRS i SBRT (bez rozróżniania zastosowanego urządzenia) z innymi opcjami terapeutycznymi, innymi technikami radioterapii czy chirurgią. W przypadku stosowania SRS w mózgu, autorzy, mimo stwierdzonych licznych ograniczeń odnalezionych prac, wnioskuje o atrakcyjności tej opcji terapeutycznej w porównaniu z chirurgią. W odniesieniu do guzów przerzutowych w rdzeniu kręgowym, stwierdza się, iż SRS i SBRT stanowią kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną, odznaczającą się lepszymi wynikami w krótkim okresie i podobnymi w długim, w porównaniu do EBRT.

Celem pracy Lal 2011 było zebranie aktualnej wiedzy na temat opłacalności SRS (bez rozróżniania zastosowanego urządzenia) w leczeniu guzów przerzutowych wewnątrzczaszkowych, w porównaniu do opcji terapeutycznych (WBRT, chirurgia). Mając na uwadze liczne ograniczenia opisywanych analiz (brak danych o skuteczności, różnice metodologiczne i konstrukcyjne), autorzy wnioskuje, iż SRS wydaje się być rozsądną opcją terapeutyczną w warunkach ograniczonych zasobów (ICER < \$50 000).

W raporcie CADTH 2009, który miał na celu ocenę efektywności klinicznej i kosztowej tomoterapii, CyberKnife i GammaKnife w leczeniu guzów płuc, OUN i brzucha, przytoczono wyniki analiz MSAC 2006, Papatheofanis 2009 oraz Lee 2009, która nie dotyczyła technologii CyberKnife.

Również w polisach NHS, dotyczących radiochirurgii (Linac, GammaKnife i CyberKnife) w różnych wskazaniach (NHS 2013), przytoczono wyniki odszukanych analiz ekonomicznych odnoszących się do opłacalności stosowania radiochirurgii. W publikacji Wallis 2003 ocenia się, iż całkowite koszty, w tym koszty terapii wspomagającej i koszty readmisji, są niższe w przypadku SRS/SRT niż mikrochirurgii. W Mehta 1997 określa się koszty/ korzyści oszacowanie dla konwencjonalnej frakcjonowanej radioterapii (RT), chirurgii i radiochirurgii (RS) u pacjentów z pojedynczymi przerzutami do mózgu. Koszt za rok życia mediany przeżywalności wyniósł 16 250 dolarów dla RT w monoterapii, 13 729 dolarów dla RS wraz z RT i 27 523 dolarów dla resekcji w raz z RT. Podobnie, amerykańska porównawcza analiza kosztów wykazała, że koszt za rok życia w przypadku radiochirurgii był 30% niższy niż w przypadku resekcji (Rutigiano 1995).

Odnalezione analizy ekonomiczne stworzone de novo bardzo się między sobą różnią: począwszy od populacji, poprzez komparatory, przyjętą perspektywę, uwzględnione koszty i inne. Dwie prace dotyczą przerzutów do kręgosłupa i porównują CyberKnife z EBRT, przy czym Papatheofanis 2009 ma charakter analizy użyteczności kosztów, druga zaś Haley 2011, wobec stwierdzonej podobnej skuteczności klinicznej między alternatywami, tylko porównania kosztów terapii. Choć obydwie analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika w USA, ze względu na zastosowaną metodykę, dały sprzeczne wyniki: w analizie Papatheofanis 2009 stwierdzono dominację technologii CyberKnife, zaś w analizie Haley 2011 koszty terapii CyberKnife przewyższały koszty EBRT.

W pracach MSAC 2006 (przerzuty do mózgu) i AHFMR 2003 (nowotwory głowy i szyi) porównywano tylko koszty terapii CyberKnife z innymi formami radiochirurgii, tj. GammaKnife i Linac, ponieważ stwierdzono brak różnic w efektywności klinicznej między opcjami. W obydwu, terapia CyberKnife była najdroższa z analizowanych. W hiszpańskim raporcie UETS 2005, dotyczącym dowolnej lokalizacji nowotworu, szacowano jedynie koszty CyberKnife, bez porównania z inną opcją terapeutyczną;

uzyskano wynik na poziomie 5 tys. euro/pacjenta, a więc ten sam rząd wielkości, co w pozostałych pracach.

Dodatkowo opisano pracę Tarricone 2008, w której porównywano CyberKnife z interwencją chirurgiczną u pacjentów z neuralgią nerwu trójdzielnego nieodpowiadającą na farmakoterapię. Ponieważ nie stwierdzono różnic w efektywności klinicznej, zestawiono same koszty analizowanych terapii. W porównaniu z zabiegiem chirurgicznym, CyberKnife okazał się alternatywą generującą oszczędności w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.

W ramach oszacowań własnych przedstawiono analizę kosztów stosowania noża cybernetycznego (CyberKnife®, Accuray) w leczeniu nowotworów OUN i kręgosłupa w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania opcjami terapeutycznymi, które mogą być w ocenianych wskazaniach stosowane, tj.: GammaKnife, inne techniki teleradioterapii, zabiegi neurochirurgiczne.

Przyjmując wiele upraszczających założeń, porównano bezpośrednie koszty medyczne, różniące poszczególne opcje terapeutyczne, tj. koszty rozliczanych procedur.

W analizie wykazano, że z perspektywy płatnika, koszt procedury CyberKnife jest zbliżony do kosztu GammaKnife. W porównaniu z innymi technikami teleradioterapii czy niektórymi zabiegami neurochirurgicznymi, procedura CyberKnife może okazać się zdecydowanie droższa. Należy jednak pamiętać, iż przedstawione procedury mogą być stosowane w monoterapii lub łącznie, w różnych kombinacjach, także z chemioterapią. Decyzja o przyjętym schemacie terapeutycznym zależy od szczegółowego rozpoznania, stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, lokalizacji, kształtu i wielkości guza oraz stanu pacjenta. W związku z powyższym, przedstawione porównania należy traktować z ostrożnością i jedynie orientacyjnie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, w ramach raportu skróconego, było oszacowanie wydatków inkrementalnych z tytułu pozytywnej decyzji o dedykowanym finansowaniu procedury CyberKnife w leczeniu grupy pacjentów z nowotworami OUN i kręgosłupa.

W analizie uwzględniono scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy, prognozowany. W scenariuszu istniejącym CyberKnife stosowany u ograniczonej liczby pacjentów, w 3 działających ośrodkach, rozliczany nieadekwatnie do kosztów zabiegu poprzez procedury: teleradioterapia bramkowaną lub teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki; liczba leczonych CyberKnife pacjentów wzrosło o 1/3 względem sytuacji aktualnej (ze względu na uruchomiony niedawno 3-ci ośrodek CyberKnife), po czym będzie utrzymywać się na stałym poziomie; pozostali pacjenci, którzy mogliby mieć zastosowaną terapię CyberKnife, otrzymują teleradioterapię bramkowaną lub teleradioterapię 3D z modulacją intensywności dawki. W scenariuszu nowym, CyberKnife wpisany jest do koszyka świadczeń gwarantowanych i finansowany ze środków publicznych na poziomie GammaKnife, a liczba pacjentów, u których jest stosowany ograniczona jest tylko możliwościami przerobowymi istniejących ośrodków (w I-ym roku – 3, w II-im roku – 4).

W opinii ekspertów klinicznych, do leczenia z zastosowaniem CyberKnife mogłoby się kwalifikować od 2 tys. – 10 tys. pacjentów, przy czym szacunki te obejmują także inne nowotwory i zmiany łagodne niż nowotwory OUN i kręgosłupa.

Aktualnie działają 3 ośrodki radioterapii Cyberknife, przy czym 1 (w Poznaniu) dopiero od paru miesięcy. W pozostałych dwóch lokalizacjach wykonuje się łącznie ok. 800 procedur rocznie, przy czym tylko CO Gliwice podaje dokładną liczbę 424 pacjentów w 2012 r. i 328 do 13 września br. Można się spodziewać, iż w 2014 roku, przy 3 działających ośrodkach, mimo braku adekwatnego finansowania, CyberKnife będzie stosowany u ok. 1200 pacjentów.

Biorąc pod uwagę możliwości przerobowe ośrodka radioterapii CyberKnife i aktualną oraz planowaną liczbę takich ośrodków w Polsce, oszacowano przedział liczbowy pacjentów, którzy prawdopodobnie będą mogli być leczeni ocenianą technologią w przypadku jej zakwalifikowania do koszyka świadczeń gwarantowanych, na 1500 – 2160 pacjentów przy 3 ośrodkach oraz 2000 – 2880 pacjentów przy 4 ośrodkach. Przyjmując założenie, iż 50% tej liczby będą stanowiły nowotwory OUN i kręgosłupa, liczbę pacjentów poddawanych leczeniu z wykorzystaniem CyberKnife w kolejnych latach ustalono na 915 (750 – 1080) w pierwszym roku i 1220 (1000 – 1440) w drugim roku.

W analizie wykorzystano koszty różniące opcji terapeutycznych ustalone w analizie ekonomicznej. Przyjęto założenie, iż procedura CyberKnife będzie wyceniona i finansowana na poziomie aktualnie refundowanej procedury GammaKnife, tj. 24 500 PLN. Założono także, iż jedyną zastępowaną technologią będzie mniej zaawansowana teleradioterapia bramkowana lub teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, wyceniane średnio na 17 134 PLN.

Opierając się na liczbie pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach CyberKnife, wskazanej przez eksperta klinicznego, (tj. 800) oraz założeniu, że połowę tych pacjentów stanowią chorzy z nowotworami OUN i kręgosłupa, oszacowano aktualne wydatki płatnika publicznego na radioterapię CyberKnife, rozliczaną innym świadczeniem, na 6,9 mln PLN.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego na radioterapię CyberKnife, w przypadku zachowania status quo, czyli braku dedykowanego sposobu rozliczania procedury, oszacowano na ok. 10,3 mln PLN, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku. Koszty leczenia całej analizowanej populacji docelowej oceniono zaś na 15,7 mln (12,9 mln – 18,5 mln) w I-ym roku i 20,9 mln. (17,1 mln – 24,7 mln) w II-im roku analizy.

Zakwalifikowanie procedury OMSCMRT jako świadczenia gwarantowanego i przypisanie jej adekwatnego sposobu rozliczania (na poziomie GammaKnife), będzie się wiązało ze wzrostem liczby pacjentów leczonych tą metodą i kosztami rządu 22,8 mln PLN (18,7 mln– 26,9 mln) w I-ym roku i 30,4 mln (24,9 mln – 35,9 mln) w II-im roku analizy.

Koszty inkrementalne decyzji o dedykowanym refundowaniu procedury CyberKnife wyniosą od 7,1 mln (5,8 mln – 8,4 mln) w I-ym roku do 9,5 mln PLN (7,8 mln – 11,2 mln) w II-im roku finansowania. Nakłady na samą procedurę wzrosną zaś o 12,5 mln (8,4 mln – 16,6 mln) w I-ym roku do 20,1 mln (14,6 mln – 25,6 mln) w II-im roku analizy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Status i warunki finansowania poza Polską

W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono 6 wytycznych dotyczących stosowania radioterapeutycznych metod stereotaktycznych, zarówno SRCH jak i SRF w leczeniu pierwotnych i wtórnych zmian nowotworowych w obrębie OUN oraz kręgosłupa. Zgodnie z przyjętymi polskimi i światowymi standardami decyzja o zastosowaniu danej metody podyktowana jest przede wszystkim rodzajem i umiejscowieniem guza oraz szczegółową analizą danych klinicznych przez zespół lekarzy zajmujących się danym przypadkiem.

Zidentyfikowane szczegółowe informacje dotyczące stanu finansowania CyberKnife pozwalają stwierdzić, iż jest technologia szeroko stosowana zarówno w Europie jak i poza nią. Zabiegi przy użyciu CyberKnife przeprowadzane są u pacjentów, którzy wymagają leczenia radioterapią w ramach SRCH/SR.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu skróconego Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM–DS–430-02-2011, Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT), wrzesień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 30 września 2013r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 279/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna we wskazaniach: neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna we wskazaniach: neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza – u dzieci do 18 roku życia, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego na obecnych warunkach tj. poziom odpłatności pacjenta: 30%, w ramach grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa- adrenergiczne.

Uzasadnienie

Zaburzenia w oddawaniu moczu u dzieci pod postacią parć nagłych, częstomoczu, nietrzymania moczu lub niecałkowitego opróżnienia pęcherza mogą prowadzić do nawracających zakażeń układu moczowego a nawet do upośledzenia czynności nerek. Przyczynami są zaburzenia na tle neurogennym lub dysfunkcja nieneurogenna związana z zaburzeniami czynności wypieracza pęcherza moczowego lub/i zwieracza cewki moczowej. Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych wykazują częściową skuteczność w zmniejszaniu przeszkody podpęcherzowej i zaleganiu moczu. Najczęściej stosowaną i poddawaną ocenie klinicznej jest doksazosyna. Brak jest rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego dla stosowania rutynowego tego leku u dzieci. Jednakże przytoczone badania kliniczne oraz doświadczenie kliniczne ekspertów wskazują na korzystne działanie alfablokerów w tym doksazosyny w tych zaburzeniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków



publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **doksazosyna** we wskazaniach: **neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia**, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną doksazosyna, które obecnie są refundowane we wskazaniach pozarejestacyjnych: neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza – u dzieci do 18 roku życia to: **Apo-Doxan 1, Apo-Doxan 2, Doxanorm, Doxar, Doxonex, Kamiren, Prostatic 1, Prostatic 2, Zoxon 1, Zoxon 2** – poziom odpłatności pacjenta: 30%, w ramach grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
406	Doxazosinum	Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg, 30 tabl., 5909990969517	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
407		Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg, 30 tabl., 5909990969616		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
413		Doxanorm, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854318		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
414		Doxanorm, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854417		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
416		Doxar, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990484911		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
417		Doxar, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990485017		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
419		Doxonex, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909991149611		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
421		Kamiren, tabl., 2 mg 30 tabl., 5909990491315		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
424		Prostatic 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905416		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
425		Prostatic 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905515		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
427		Zoxon 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990903320		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
428		Zoxon 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903429		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Dysfunkcja neurogenna pęcherza (pęcherz neurogenny) jest wynikiem wad wrodzonych, schorzeń oraz urazów układu nerwowego powodujących uszkodzenie ośrodków regulujących czynność pęcherza i cewki moczowej lub przerwanie ciągłości szlaków nerwowych. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania. Do najczęstszych przyczyn można

zaliczyć: wady dysraficzne (przepuklina oponowo-rdzeniowa, tłuszczak okolicy lędźwiowo-krzyżowej), zespół zakotwiczenia struny grzbietowej (tethered cord syndrom), zapalenia, urazy, guzy rdzenia kręgowego oraz mózgu, mózgowie porażenie dziecięce, choroby demielinizacyjne, metaboliczne, choroba Parkinsona, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, operacje w obrębie miednicy małej.

Wyróżnia się trzy zasadnicze objawy pęcherza neurogennego: nietrzymanie moczu, trudności w opróżnianiu pęcherza i zaburzenia czucia pęcherzowego. Natomiast zmienność nasilenia, współwystępowanie objawów w różnych konstelacjach oraz obecność objawów towarzyszących powoduje, że każdy pacjent z pęcherzem neurogennym jest inny i wymaga specjalistycznej diagnostyki.

Dysfunkcja nieneurogenna pęcherza (pęcherz nieneurogeny, zespół Hinmana) – zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych (pęcherza i cewki) bez towarzyszącego im wrodzonego lub nabytego uszkodzenia Centralnego Układu Nerwowego i przy nieobecności wad anatomicznych. Przyczyny czynnościowe zaburzeń mikcji to zmiany określane również jako nieneurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa.

Określenia pęcherz nieneurogeny neurogeny, dysfunkcyjna mikcja czy zespół Hinmana są używane do scharakteryzowania stanu spowodowanego przez spontaniczny skurcz zwieracza zewnętrznego (poprzecznie prążkowanego) podczas oddawania moczu w momencie skurczu wypieracza co nazywane jest brakiem korelacji wypieracz - zwieracz. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania i charakteryzuje się nietrzymaniem moczu dziennym i nocnym, z przepełnienia i z parć naglących. Towarzyszy mu często dysfunkcja jelita z zaparciami i brudzeniem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Doksazosyna (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym; antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa; kod ATC: C02CA04 , Leki stosowane w łagodnym przerście gruczołu krokowego; antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa; kod ATC: G04CA0

Doksazosyna jest antagonistą receptorów adrenergicznych typu alfa, stosowanym doustnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego i łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Pod względem farmakologicznym wykazuje podobieństwo do prazosyny i terazosyny. Spośród tych leków wyróżnia się najdłuższym czasem działania, co umożliwia podawanie raz na dobę. Doksazosyna jest silnym, długo działającym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Nie powoduje zaburzeń metabolicznych u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, dną moczanową i insulinopornością.

Doksazosyna hamuje wybiórczo i konkurencyjnie receptory adrenergiczne typu alfa1 w układzie współczulnym. Konkurencyjnie antagonizuje wpływ hipertensyjny fenylefryny (agonista receptorów adrenergicznych typu alfai) i naczynioskurczowe działanie norepinefryny. Rozszerza tętnice obwodowe, zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi zmniejszając opór naczyń obwodowych. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejsza się zarówno w pozycji pionowej jak i leżącej. Akcja serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Doksazosyna silniej zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi i zwalnia akcję serca u pacjentów pozostających w pozycji pionowej. Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi występuje po 2. do 6. godzinach od podania doksazosyny. Nie ma różnic w działaniu doksazosyny u pacjentów rasy kaukaskiej jak i czarnej oraz u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazanym leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza należą:

- Antagoniści receptorów adrenergicznych alfa 1: alfuzosinum, tamsulosinum, terazosinum; alfa 2: tizanidinum.
- Leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych: oxybutyninum, solifenacinum, tolterodinum, fesoterodinum, darifenactinum, propiveryn hydrochlorid, trospium chlorid.

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazanym, można wyróżnić:

- Antagoniści receptorów adrenergicznych alfa: alfuzosinum, tamsulosinum, terazosinum tizanidinum.
- Leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych: oxybutyninum, solifenacinum, tolterodinum

Pozostałe leki antycholinergiczne (fesoterodinum, darifenactinum, propiveryn hydrochlorid, trospium chlorid) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego natomiast znajdują się na Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji doksazosyna u pacjentów ≤ 18 roku życia z neurogenną i/lub nieneurogenną dysfunkcją pęcherza moczowego.

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania: *El-Hefnawy 2012*, *Kramer 2005*

El-Hefnawy 2012

Badanie prospektywne z randomizacją z równoczesową grupą kontrolną porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tyzanidyny (2mg/dzień) vs doksazosyny (0,5 mg /dzień) w leczeniu dysfunkcji mikcji u dzieci (n=40, wiek $7 \pm 2,6$ lat). Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

W grupie doksazosyny odnotowano istotną statystycznie (IS) redukcję liczby epizodów codziennego naglącego parcia vs okresu przed leczeniem (redukcja o 2 epizody/tydz., $p=0,028$). W subiektywnej ocenie pacjentów i opiekunów jakość życia była IS wyższa po zastosowaniu doksazosyny vs okresu sprzed leczenia – 5,9/10 pkt. w skali satysfakcji ($p=0,002$).

Dla porównania w grupie tyzanidyny odnotowano IS redukcję epizodów nocnego moczenia (redukcja o 5 epizodów/tydz., $p=0,003$), codziennego naglącego parcia (redukcja o 5 epizodów/tydz., $p=0,008$) oraz nietrzymania moczu w trakcie dnia (redukcja o 3 epizody/tydz., $p=0,017$). Jakość życia była IS wyższa po zastosowaniu tyzanidyny vs okresu sprzed leczenia – 7,2/10 pkt. w skali satysfakcji ($p=0,001$).

Ponadto nie stwierdzono IS różnic w ocenie poszczególnych parametrów urologicznych w obu grupach, w tym: pojemności pęcherza, resztkowej objętość moczu oraz maksymalnym natężeniu przepływu.

Kramer 2005

Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną porównujące skuteczność doksazosyny (0,5mg/dzień) vs placebo w leczeniu zaburzeń oddawania moczu u dzieci i młodzieży (n=38, mediana wieku 7 lat). Okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc.

W większości ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono IS różnic między pacjentami leczonymi doksazosyną vs placebo. Jedynie w przypadku subiektywnej oceny poprawy ciężkości objawów dysfunkcji mikcji odnotowano IS różnice na korzyść doksazosyny – doksazosyna powodowała umiarkowaną (3/5 pkt.) poprawę objawów, z kolei placebo przyczyniło się do łagodnej (2/5 pkt.) poprawy objawów dysfunkcji mikcji, ($p=0,02$).

Ponadto wykazano różnice nieistotne statystycznie na korzyść terapii doksazosyną w odniesieniu do (doksazosyna vs placebo):

- Ilości epizodów nietrzymania moczu / tydzień w trakcie terapii (4 vs 14)
- Ilości unikniętych epizodów nietrzymania moczu / tydzień (4 vs 2)
- Liczby dni z nietrzymaniem moczu/tydzień w trakcie terapii (3 vs 6)
- Punktowej skali nasilenia objawów dysfunkcji mikcji po terapii (obniżenie nasilenia objawów: -3 vs 0 pkt.)

Dodatkowo odnaleziono 4 badania, jednakże nie spełniały one założonych kryteriów włączenia do analizy:

- Yucel 2005 – badanie obserwacyjne bez randomizacji z grupą kontrolną, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-2 mg) w stosunku do metod biofeedbacku w dysfunkcji oddawania moczu u dzieci. Terapia alpha-blokerami wykazała zbliżoną

skuteczność w porównaniu z metodą biofeedbacku w przypadku zmniejszenia objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR) oraz epizodów nietrzymania moczu. Odnotowano większy poziom satysfakcji rodziców z odpowiedzi dzieci na leczenie w przypadku terapii alpha-blokerami.

- Cain 2003 – badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-2 mg) u dzieci z dysfunkcją oddawania moczu i zatrzymaniem moczu. W wyniku leczenia u wszystkich dzieci odnotowano znaczący spadek PVR.
- Yang 2003 – badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-1 mg) w leczeniu chłopców z małym przepływem moczu i nietrzymaniem moczu. Poprawę przepływu moczu stwierdzono u 10 pacjentów (63%). Całkowitą poprawę epizodów nietrzymania moczu stwierdzono u 7, częściową u 3 chłopców.
- Austin 1999 – badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-1 mg) u dzieci z neurogeną i nieneurogeną dysfunkcją oddawania moczu. U 10 pacjentów odnotowano zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji, natomiast u 3 pacjentów zwiększeniu uległ maksymalny przepływ moczu (Qmax). Selektywne alpha1-blokery są dobrze tolerowane przez dzieci i wydają się być efektywne w leczeniu niedostatecznego opróżniania pęcherza w zaburzeniach mikcji u dzieci z krótkim okresem obserwacji po leczeniu.

Bezpieczeństwo stosowania

El-Hefnawy 2012

Działania niepożądane (DN) łącznie odnotowano u 6 chorych (15%): doksazosyna – bóle w nadbrzuszu n=2 (10%); tyzanidyna – utrata apetytu n= 2 (10%), bóle w nadbrzuszu n=1 (5%), bóle głowy n=1 (5%).

URPL – Informacje z ChPL

Najczęściej występującym DN jest hipotonia ortostatyczna, mogąca powodować omdlenie, szczególnie w początkowym okresie stosowania doksazosyny. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe po wzmożonym wysiłku fizycznym lub u pacjentów odwodnionych.

W badaniach klinicznych pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, wystąpiły identyczne DN jak u pacjentów stosujących doksazosynę w nadciśnieniu. W porównaniu z placebo, nie stwierdzono innych DN, z wyjątkiem zawrotów głowy, uczucia nadmiernego zmęczenia, niedociśnienia, obrzęków i uczucia duszności.

W badaniach klinicznych pacjentów z nadciśnieniem najczęściej występującymi DN były: hipotonia ortostatyczna (2%; rzadko omdlenie) i objawy niespecyficzne, takie jak zawroty głowy (19%), ból głowy (14%), znużenie/złe samopoczucie (12%), obrzęk (4%), uczucie nadmiernego zmęczenia (1%), senności (5%), nudności (3%), katar (3%). Inne działania niepożądane występujące z częstością ponad 1%: uczucie kołatania serca (2%), suchość błon śluzowych jamy ustnej (2%), zaburzenia widzenia (2%), uczucie niepokoju (2%), wielomocz (2%), ból w klatce piersiowej (2%). Głównymi przyczynami odstawienia doksazosyny była hipotonia ortostatyczna (2%), obrzęk, uczucie nadmiernego zmęczenia/złe samopoczucie oraz tachykardia, każde około 0,7%.

FDA – informacje z komunikatów i ostrzeżeń

Doksazosyna podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych może powodować niedociśnienie tętnicze z omdleniami, zwłaszcza w pozycji pionowej oraz inne objawy takie jak zawroty głowy.

Ortostatyczny spadek ciśnienia najczęściej powodowany jest po podaniu pierwszej dawki, ale może również wystąpić w sytuacji zwiększenia dawki lub w przypadku terapii trwającej przez okres więcej niż kilka dni.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia niedociśnienia i omdlenia, istotne jest rozpoczęcie leczenia w dawce 1 mg/dzień. Tabletki zawierające 2, 4 i 8 mg doksazosyny nie są

zalecane w leczeniu początkowym. Dawkowanie powinno być dostosowane ostrożnie, a zwiększenie dawki powinno następować co dwa tygodnie.

Pacjenci leczeni doksazosyną powinni być informowani / ostrzeżeni, że lek może powodować omdlenia zarówno podczas dnia jak i nocy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia pęcherza neurogennego/nieneurogenego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Łącznie odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pęcherza neurogennego/nieneurogenego w populacji osób dorosłych i dzieci. Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych 7 odnosiło się do stosowania m.in. leków antycholinergicznym oraz antagonistów receptorów α -adrenergicznych (w tym doksazosyny) w dysfunkcji dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym/nieneurogenym, w tym: 6 pozytywne [EAU 2012/13, AHRQ_EAU 2011, AHRQ AUA 2010 (dysfunkcja pęcherza u dzieci), EAU/PTU 2010, AHRQ_EAU ESPU 2009 (neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci), HKUA 2008/2009 (dysfunkcja pęcherza i nietrzymanie moczu u dzieci)] oraz 1 negatywna [NIHCE 2012 (dysfunkcje dolnych dróg moczowych w chorobach neurologicznych)].

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji doksazosyna.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-24/2013, Doksazosyna w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.:

- *stosowanie mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. (ograniczonym jedynie do choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), w mikroskopowym zapaleniu jelita;*
- *stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita.*

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i sulfasalazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.:

- *stosowanie mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit;*
- *stosowanie sulfasalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita, chorobie uchyłkowej jelit.*

Uzasadnienie

Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci (chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Podawanie mesalazyny jest rekomendowane m.in. przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Europejską Organizację ds. Choroby Crohna i Zapalenia Jelita oraz Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia.

Skuteczność mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita wykazano w badaniu klinicznym i badaniach retrospektywnych. Mesalazyna może stanowić alternatywę terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się



niewystarczająco skuteczne. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.

Skuteczność mesalazyny w leczeniu i utrzymaniu remisji choroby uchyłkowej jelit potwierdzono w kilkunastu badaniach klinicznych i kilku badaniach prospektywnych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.

Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce i przez konsultantów duńskich.

Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych, które dotyczyłyby stosowania sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit.

Efektywność kliniczna sulfasalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit opiera się na badaniach retrospektywnych o słabej jakości. W badaniach udowodniono skuteczność sulfasalazyny u części pacjentów.

Stosowaniu sulfasalazyny często towarzyszą działania niepożądane.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynne **mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid**.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
698	Mesalazyna	Asamax 250, czopki, 250 mg 30 czop. (5 blist.po 6 szt.) EAN 5909991083816	12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
699		Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg; 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.) EAN 5909991084011		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
700		Asamax 500, czopki, 500 mg, 30 czop. (5 blist.po 6 szt.) EAN 5909991083915		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
701		Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.) EAN 5909991084110		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
702		Crohnax, czopki, 250 mg, 30 czop. (6 blist.po 5 szt.) EAN 5909991074012		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
703		Pentasa, czopki, 1000 mg, 28 czop. (blist.) EAN 5909990656813		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
704		Pentasa , czopki, 1000 mg, 14 czop. (blist.) EAN 5909990656820		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
705		Pentasa , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.) EAN 5909990662111	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
706		Pentasa , zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml 7 szt.a 100 ml EAN 5909990818815	12.3, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - płynne postacie farmaceutyczne	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
707		Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz. EAN 5909990855315	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
708		Salofalk , zawiesina doodbytnicza, 4 g/60ml, 7 but.a 60 ml EAN 5909990970117	12.3, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - płynne postacie farmaceutyczne	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
709		Salofalk 250, czopki, 250 mg, 30 czop. EAN 5909990088829	12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
710		Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl. EAN 5909990400010	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
711		Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl. EAN 5909990400119		Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
712		Salofalk 500, czopki, 500 mg, 30 czop. EAN 5909990422227	12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne	Zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 roku życia
1142	Sulfasalazyna	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl. EAN 5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego - u dzieci; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
1143		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. EAN 5909990864423		
1144		Salazopyrin EN , tabl. dojel., 500 mg,		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1145		100 tabl. EAN 5909997012001 Salazopyrin EN , tabl. dojel., 500 mg, 100 szt. EAN 5909997012759		Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
1146		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl. EAN 5909990283316		Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego - u dzieci; Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelit
1147		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. EAN 5909990283323		
1148		Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. EAN 5909990283217		
208	Budezonid	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps. EAN 5909990430314	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid	Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8 roku życia; Mikroskopowe zapalenie jelita

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Zbadanie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wskazanych substancji czynnych dotyczyło trzech problemów zdrowotnych: choroby uchyłkowej jelit, mikroskopowego zapalenia jelit oraz zapalenia jelita grubego u dzieci do lat 6.

Uchyłki jelita grubego przebiegają najczęściej bez żadnych objawów i są wykrywane przypadkowo podczas badań diagnostycznych wykonywanych z innego wskazania. Tylko w 20-30% przypadków występują objawy, do których najczęściej należą ból w lewym dolnym kwadrancie brzucha i zmiana rytmu wypróżnień. Uchyłki pojawiają się najczęściej w 5. lub późniejszej dekadzie życia i należą do najczęstszych chorób u ludzi – mogą dotyczyć aż 1/3 populacji po 60 r.ż. Choroba ta jest znacznie częstsza u osób starszych. Jedynie 2-5% przypadków dotyczy osób poniżej 40 r.ż. O rozpoznaniu decydują wyniki badań obrazowych (kontrastowy wlew odbytniczy, TK lub kolonoskopia).

Mikroskopowe zapalenie jelit jest chorobą o nieznanym etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych, do których należą zapalenie kolagenowe i limfocytowe. Obecna epidemiologia w Polsce nie została w literaturze określona, jednak polscy eksperci kliniczni szacują chorobowość na 20 tysięcy osób w kraju. Podstawą rozpoznania jest obraz histologiczny, gdyż rutynowe badania laboratoryjne oraz badania radiologiczne jelita cienkiego i grubego nie wykazują zmian.

Na podstawie klasyfikacji ICD 10 oraz aktualnego przeglądu literatury medycznej problem zdrowotny „zapalenie jelita grubego u dzieci” został przedstawiony w raporcie jako nieswoiste zapalenie jelit, do którego zaliczamy chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, które u niemal 20% chorych rozpoczyna się już w okresie dziecięcym. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale, z często współtowarzyszącym osłabieniem i zmniejszeniem masy ciała. Zapadalność na tę chorobę wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat, a rozpoznanie oparte jest o stan kliniczny pacjenta, a także badania laboratoryjne, radiologiczne lub endoskopowe. Choroba Leśniowskiego i Crohna jest z kolei pełnościennym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łąknienia czy ogólne osłabienie. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą również zmiany okołoodbytnicze. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenie podlegały trzy substancje czynne: mesalazyna, sulfasalazyna oraz budezonid.

Mesalazyna jest pochodną kwasu salicylowego z grupą aminową w położeniu 5 (tzw. 5-ASA). Mechanizm działania mesalazyny nie został dokładnie poznany. Najprawdopodobniej polega ona na hamowaniu syntezy prostaglandyny PGE2, prostacykliny PGI2 i tromboksanu A2 w błonie śluzowej jelita grubego. Doustne preparaty mesalazyny przeznaczone są dla chorych na wrzodziejąco-krwotoczne zapalenie jelit i są przygotowywane w taki sposób, że mesalazyna uwalnia się dopiero w końcowym odcinku jelita cienkiego i w okrężnicy, gdzie tylko w niewielkim stopniu jest wchłaniana do krążenia ogólnego. Dawka początkowa zwykle wynosi 2,4 g na 24 h w dawkach podzielonych. W leczeniu podtrzymującym stosuje się 1,2-2,4 g na 24 h. Mesalazyna może być także podawana w postaci czopków w dawce 0,75-1,5 g na 24 h w dawkach podzielonych, oraz we wlewkach doodbytniczych 1-4 g.

Sulfasalazyna jest związkiem o działaniu bakteriostatycznym i przeciwzapalnym. Jej mechanizm działania najprawdopodobniej polega między innymi na modyfikacji flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym oraz hamowaniu miejscowej syntezy PGE2. Około 30% sulfasalazyny jest wchłaniane w jelicie cienkim, a 70-80% osiąga jelito grube, w którym rozpada się na mesalazynę i sulfapyrydynę. W zapaleniu jelita grubego i chorobie Crohna dzieciom przepisuje się początkowo 40-60 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych, a po uzyskaniu poprawy 20-30 mg/kg mc. na dobę. Sulfasalazyna może być podawana również doodbytniczo w dawkach od 1-3 g jako monoterapia lub w połączeniu z leczeniem doustnym.

Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem o silnym działaniu glikokortykoidowym i niewielkim mineralokortykoidowym. Budezonid jest mieszaniną dwóch diastereoizomerów: 22R i 22S, z czego ten pierwszy wykazuje dwukrotnie silniejsze działanie przeciwzapalne, ma dwukrotnie większą objętość dystrybucji i dwukrotnie większy klirens osoczowy, co prawdopodobnie jest spowodowane jego większą lipofilnością. Pierwsze efekty leczenia mogą być widoczne już po 2-8 dniach, ale niekiedy pełne działanie kliniczne rozwija się w ciągu 4-6 tyg. regularnego stosowania. Dorosłym zaleca się zwykle stosowanie 9 mg (3 kaps.) 1 raz na dobę, rano przed śniadaniem przez okres do 8 tygodni, następnie 6 mg (2 kaps.) na dobę.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką od krajowego konsultanta w dziedzinie gastroenterologii obecnie, poza stosowaniem mesalazyny, sulfasalazyny i budezonidu, nie istnieją alternatywne świadczenia medyczne w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. To samo odnosi się do choroby uchyłkowej jelit, chyba że mamy do czynienia z jej ostrymi epizodami, w których zaleca się stosowanie rifaksyminy jako cyklicznej antybiotykoterapii. Nadesłana opinia ekspercka nie odniosła się do stosowania mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż.

Na podstawie dokonanego przez analityków przeglądu literatury wnioskuje się, że mikroskopowe zapalenie jelit, poza wymienionymi przez eksperta lekami może być leczone przy pomocy: antybiotykoterapii, która została jednak w literaturze określona jako tylko częściowo skuteczna; cholestyraminy, która u niektórych chorych może zadziałać przeciwbiegunkowo oraz loperamidu, który hamuje biegunkę, jeśli podawany jest w większych dawkach. Według literatury, niepowikłaną chorobę uchyłkową jelit leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się wówczas zastosowanie diety bogatej w błonnik oraz dodatkowo stosowanie niewchłanialnego antybiotyku (rifaksyminy), który powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstości powikłań. W praktyce klinicznej stosuje się również leki rozkurczowe i przeciwcholinergiczne, których skuteczność nie została jednak dotychczas udokumentowana. W nieswoistym zapaleniu jelit u dzieci zaleca się przede wszystkim zastosowanie odpowiedniej diety (z ustaloną wartością energetyczną, polimerycznej, bezresztkowej), a także wykazano skuteczność stosowania probiotyków. Poza wymienianą mesalazyną, zalecane jest również stosowanie sulfasalazyny, budezonidu, metronidazolu, glikokortykosteroidów, hydrokortyzonu czy budezonidu.

Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką w niemal wszystkich omawianych przypadkach, gdy inne metody leczenia zawodzą (wyjątki stanowią limfocytowe zapalenie jelita oraz uchyłki jelita grubego).

Skuteczność kliniczna

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono 30 artykułów przeglądowych dotyczących oceny klinicznej wskazanych substancji czynnych. Najistotniejsze wyniki badania są następujące:

Wnioski z przeprowadzonej analizy choroby uchyłkowej jelit i mesalazyny: Jakkolwiek leczenie choroby uchyłkowej jelit przy użyciu kwasu 5-aminosalicylowego wydaje się obiecujące, to w chwili obecnej terapia medyczna polegająca na stosowaniu mesalazyny nie może być wskazana jako preferowana, ze względu na słabą jakość przeprowadzonych dotychczas badań. Niemniej jednak, codzienne regularne stosowanie mesalazyny wydaje się przynosić lepsze efekty terapeutyczne niż stosowanie cykliczne. Ponadto, mesalazyna stosowana

w terapii łączonej z antybiotykami lub probiotykami wydają się skuteczniejsza w łagodzeniu objawów oraz zapobieganiu nawrotowi choroby uchyłkowej jelit.

Wnioski z przeprowadzonej analizy choroby uchyłkowej jelit i sulfasalazyny: Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych, które dotyczyłyby stosowania sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit. Odnalezione badanie pierwotne oraz analiza opisu przypadków, nie zostały uwzględnione we wnioskach ze względu na to, że nie dotyczyły bezpośrednio uchyłkowego zapalenia jelit, a przewlekłego zapalenia jelita grubego powiązanego z chorobą uchyłkową jelit. Ponadto, w odnalezionych badaniach, sulfasalazyna była tylko jednym z wielu działań terapeutycznych.

Wnioski z przeprowadzonej analizy mikroskopowego zapalenia jelit i mesalazyny: Na podstawie odnalezionych badań wtórnych nie można jednoznacznie ocenić efektywności mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Wydaje się, że zastosowanie samej mesalazyny lub w połączeniu z lekami obniżającymi poziom cholesterolu w organizmie może wykazywać skuteczność w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Niemniej jednak, w omawianych przez autorów badaniach retrospektywnych, mesalazyna wykazywała skuteczność u maksymalnie 50% pacjentów z omawianą chorobą. Sugeruje się również, aby mesalazynę stosować jako terapię trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne.

Wnioski z przeprowadzonej analizy mikroskopowego zapalenia jelit i sulfasalazyny: Efektywność kliniczna sulfasalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit opiera się jedynie na badaniach retrospektywnych, o słabej jakości. Odnalezione badania wykazywały niewielką skuteczności substancji w leczeniu choroby. Co więcej odnotowywano liczne współtowarzyszące leczeniu działania niepożądane.

Wnioski z przeprowadzonej analizy mikroskopowego zapalenia jelit i budezonidu: Obecnie budezonid jest stosowany jako terapia z wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelita. Jest to jedyna metoda leczenia, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolnych. Wykazano skuteczność budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit szczególnie w przypadku długo utrzymujących się lub ciężkich objawów choroby. Odnalezione badania wskazują, iż po zaprzestaniu terapii obserwuje się nawrót choroby. Niemniej jednak, w celu określenia optymalnego czasu trwania terapii budezonidem wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań.

Wnioski z przeprowadzonej analizy zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. i mesalazyny: Istnieje zaledwie kilka badań dotyczących stosowania kwasu 5-aminosalicylowego u dzieci z zapaleniem jelit. Efektywność terapii pozostaje kwestią kontrowersyjną i nie można jej jednoznacznie określić. Wydaje się, że mesalazyna może mieć wpływ na indukcję remisji tej choroby u dzieci, jednak więcej badań jest potrzebnych w celu potwierdzenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych. Podczas wyszukiwania nie odnaleziono polskich wytycznych.

Odnaleziono tylko jedną rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia mikroskopowego zapalenia jelit, w której duńscy eksperci kliniczni zalecają stosowanie budezonidu przez minimalny czas 8 tygodni w celu osiągnięcia poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Najnowsze rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia choroby uchyłkowej jelit nie zalecają stosowania mesalazyny oraz sulfasalazyny z powodu zbyt małej ilości badań potwierdzających ich efektywność kliniczną w leczeniu tej choroby. Wcześniejsze rekomendacje zalecały regularne stosowanie mesalazyny wraz z antybiotykami, w celu poprawy jej skuteczności, a także wskazywały na możliwość wystąpienia poważnych hematologicznych działań niepożądanych.

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit u dzieci wskazują mesalazynę jako zalecane leczenie pierwszego rzutu w chorobie o łagodnym do średniego przebiegu, a także w celu utrzymania stanu remisji choroby niezależnie od początkowo wdrożonego leczenia. Nie jest natomiast zalecane stosowanie mesalazyny w przypadku ciężkiego przebiegu choroby lub jej wielu okresów zaostrzeń.

W otrzymanej opinii eksperckiej nie doniesiono się do leczenia zapalenia jelita grubego u dzieci za pomocą mesalazyny. Natomiast stosowanie mesalazyny i/lub sulfasalazyny i/lub budezonidu w mikroskopowym

zapaleniu jelit, a także mesalazyny i/lub sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit jest uznane za leczenie podstawowe od lat, stosowane przewlekłe w czasie około i powyżej 6 miesięcy.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych substancji.

Otrzymano jedną opinię eksperta dotyczącą finansowania przedmiotowych technologii. Z opinii wnioskuje się, że leczenie mesalazyną mikroskopowego zapalenia jelit powinno być refundowane ponieważ leczenie trwa wiele miesięcy i brak refundacji sprawia, iż pacjenci nie są w stanie aktywnie uczestniczyć w normalnym życiu. Uważa się za zasadne stosowanie i refundację mesalazyny w przewlekłym leczeniu objawowej choroby uchyłkowej. Popiera się finansowanie leczenia budezonidem w grupie chorych z potwierdzonym mikroskopowym zapaleniem jelit. Nie ma innych alternatyw dotyczących takiego postępowania, a brak refundacji pozostawi tą grupę chorych bez możliwości leczenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-5/2013, Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 281/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję leflunomid we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję leflunomid we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Badania naukowe i praktyka kliniczna wykazały skuteczność leflunomidu u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), u których nie można było stosować metotreksatu, z powodu objawów niepożądanych (nietolerancji) lub braku skuteczności. W ciężkiej wielostawowej postaci MIZS, doprowadzającej szybko do kalectwa, u których stosowanie metotreksatu nie jest niemożliwe, udowodniono skuteczność leflunomidu, którego zastosowanie może wywołać remisję, bez konieczności stosowania leków biologicznych.

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
617	leflunomid	Arava, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (but.) EAN 5909990977826	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu
618		Arava, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (but.) EAN 5909990977925		
619		Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. EAN 4037353010604		
620		Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. EAN 4037353010628		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Rozwija się w wyniku reakcji immunologicznej zależnej od czynników środowiskowych (zwłaszcza infekcyjnych) u osób genetycznie predysponowanych.

Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów różni się od RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) u osób dorosłych m.in. częstszym uogólnieniem procesu chorobowego czy zaburzeniami rozwojowymi w wyniku niekorzystnego wpływu choroby na rozwój kości i stawów. Może prowadzić do kalectwa i niepełnosprawności, która trwa także w życiu dorosłym, a nawet śmierci w przypadku agresywnego przebiegu.

Według różnych źródeł częstość występowania MIZS waha się znacznie między krajami, co może wynikać z obecności różnych czynników środowiskowych oraz predyspozycji genetycznych danej populacji. W Polsce brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, te dostępne wskazują, że liczba nowych zachorowań na MIZS wynosi 7/100 000 dzieci rocznie.

Na podstawie objawów występujących w pierwszych trzech miesiącach choroby wyróżnia się 7 podtypów MIZS o odmiennym obrazie klinicznym i laboratoryjnym, a co z tym się wiąże – rokowaniem. Około połowę przypadków stanowią chorzy z skąpostawową postacią choroby.

W obrębie postaci wielostawowej wyróżnia się na podstawie występowania RF (ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny):

- postać wielostawową RF(-) stanowiącą ok. 15% wszystkich przypadków MIZS i charakteryzującą się zajęciem co najmniej 5 stawów w pierwszym półroczu choroby oraz brakiem czynnika reumatoidalnego klasy IgM;
- postać wielostawową RF(+) stanowiącą ok. 5% wszystkich przypadków MIZS, najbardziej ze wszystkich postaci MIZS przypominającą RZS u dorosłych, w przebiegu której stwierdza się: obecność czynnika reumatoidalnego – co najmniej dwukrotnie w ciągu minimum 3 miesięcy (lub anty-CCP, czyli przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi) oraz symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych.

Postać wielostawowa RF(+) u dzieci charakteryzuje się postępującym zajęciem stawów. Wcześniej pojawiają się zmiany radiologiczne (w tym nadżerkowe) w obrębie dłoni i stóp, dlatego ryzyko kalectwa w tym przypadku jest duże.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Leflunomid (LEF), jest lekiem immunomodulującym hamującym syntezę pirymidyn poprzez odwracalne zahamowanie enzymu dehydrogenazy dihydroorotanowej. Proliferacja limfocytów zależy od syntezy pirymidyny niezbędnej do proliferacji, tym samym leflunomid wykazuje zarówno działanie antyproliferacyjne oraz przeciwzapalne.

Za działanie lecznicze odpowiedzialny jest prawdopodobnie metabolit leflunomidu - A771726. A771726 w dużym odsetku wiąże się z białkami osocza, i ma długi biologiczny okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np.

uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne). W przypadku wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach gdy A771726 musi być szybko usunięty z organizmu należy zastosować procedurę wymywania. Procedura może być powtórzona jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Ze względu na przypuszczenia, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone, zastosowanie leflunomidu do stosowania w ciąży jest przeciwwskazane. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia lub przy zastosowaniu procedury wymywania do 11 dni po okresie leczenia.

Produkt leczniczy Arava należy stosować jedynie pod ścisłą kontrolą lekarską. Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu chorób reumatologicznych.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej wszystkich produktów leczniczych zawierających substancję czynną leflunomid dotyczy wyłącznie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów oraz aktywnej postaci artropatii łuszczykowej, występujących u dorosłych pacjentów.

Z danych przekazanych przez firmę Sanofi Aventis Sp. z o.o. – przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Arava - pismem dnia 24.09.2013 r. wynika, że produkt leczniczy Arava posiada dopuszczenie do obrotu we wskazaniu leczenie młodzieńczego zapalenia stawów w następujących krajach: Argentynie, Arubie, Antylach, Chile, Dominikanie, El Salvador, Filipinach, Gwatemali, Hondurasie, Jamajce, Kostaryce, Panamie, Republice Południowej Afryki, Trinidadzie i Tobago oraz Wenezueli.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości (nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.) produkty lecznicze Arava oraz Leflunomide medac uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowego wskazania i począwszy od 1 listopada 2012 r., leki te są dostępne dla pacjentów z postacią wielostawową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu) za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 2. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną leflunomid na terenie Polski.

Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Wskazanie zarejestrowane:	
			czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych	czynna artropatia łuszczykowa u dorosłych
Arava	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	02/09/1999	+	+
Leflunomid Winthrop	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08/01/2010	+	+
Leflunomide Medac	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	27/07/2010	+	-
Leflunomide Ratiopharm	Ratiopharm GmbH	29/11/2010	+	-
Leflunomide Teva	Teva Pharma B.V.	10/03/2011	+	-
Reposo	Teva Pharma B.V.	14/03/2011	+	+
Leflunomide Sandoz	Sandoz GmbH	28/03/2011	+	+

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacji zaleceń oraz odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- z grupy konwencjonalnych DMARD (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby): sulfasalzyna, azatiopryna, cyklosporyna A oraz chlorochina.
- z grupy biologicznych DMARD: inhibitory TNF alfa – etanercept i adalimumab (finansowane w ramach programu lekowego).

Obecnie tylko leki biologiczne posiadają w Polsce dopuszczenie do obrotu we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zarówno metotreksat (będący lekiem pierwszego wyboru po niepowodzeniu terapii NLPZ [niesteroidowe leki przeciwzapalne] +/- GKS [glikokortykosteroidy]), jak również ww. tradycyjne leki nie posiadają rejestracji w tym wskazaniu. Należy podkreślić, że nieskuteczne leczenie co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi jest jednym z kryteriów kwalifikacji do programów terapeutycznych leczenia biologicznego w RZS, MIZS.

Na podstawie pozytywnych opinii Rady (Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. oraz Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2012 z dnia 27 marca 2012) metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, a z czasem również i azatiopryna, uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją we wskazaniach „choroby z autoagresji” i „choroby autoimmunizacyjne” i znalazły na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), zapewniając finansowanie ze środków publicznych leczenia m.in. młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego w bazach Pubmed, Cochrane Library i CRD wyszukiwania opracowań wtórnych opublikowanych od 2010 roku (po zakończeniu przeglądów systematycznych na potrzeby rekomendacji klinicznych dot. leczenia MIZS), do opracowania ostatecznie włączono jeden przegląd systematyczny sporządzony na zlecenie AHRQ, poświęcony porównawczemu badaniu efektywności przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby między sobą oraz wglądem terapii konwencjonalnej (z lub bez zastosowania MTX (metotreksat) u dzieci z młodzieńczym zapaleniem stawów. Niestety ze względu na niewielką liczbę badań bezpośrednio porównujących DMARD u dzieci z MIZS oraz niewystarczające dowody nie jest możliwe dokonanie porównawczej oceny efektywności DMARD stosowanych w MIZS i określenie czy którykolwiek lek lub którakolwiek klasa leków wykazuje w tej grupie większe korzyści zdrowotne.

Jedynym badaniem dotyczącym skuteczności leflunomidu włączonym do przeglądu AHRQ było wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną – Silverman 2005a, porównujące skuteczność leczenia lefludomidem u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów względem terapii metotreksatem. Do badania kwalifikowani byli pacjenci spełniający kryteria ACR (ang. *American College of Rheumatology* - Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne) dotyczące młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, mający aktywny przebieg wielostawowej postaci choroby i nie przyjmujący wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. Ostatecznie do badania objęło 94 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat z czynnym MIZS.

W wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed i Cochrane Library Clinical Trials nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności leflunomidu w leczeniu dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, opublikowanych po 2009 roku. Również w bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov nie odnaleziono informacji o toczącym się, czy planowanym badaniu w takim zakresie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania bazach danych zidentyfikowano dodatkowe źródła wiedzy dotyczące skuteczności leflunomidu w populacji chorych z MIZS:

- długoterminowe, jednoramienne, otwarte wstępne badanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa leflunomidu w populacji chorych z wielostawową postacią choroby, przeprowadzone wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją terapii metotreksatem [Silverman 2005b],
- publikację analizującą farmakokinetykę aktywnego metabolitu leflunomidu w populacji pediatrycznej z wielostawową postacią MIZS [Shi 2005], na podstawie danych z badań Silverman 2005a i Silverman 2005b,
- retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z MIZS, oceniający skuteczność leflunomidu w leczeniu dzieci z MIZS stosowanego zgodnie z obowiązującą w Niemczech praktyką kliniczną [Foeldvari 2010],
- dostępne wyłącznie w formie abstraktu podsumowanie wyników przeprowadzonego na populacji azjatyckiej badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leflunomidu w skojarzeniu z MTX u pacjentów z aktywną postacią MIZS [Gao 2003].

O ile skuteczność leflunomidu w leczeniu RZS u dorosłych została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, tak dla populacji pediatrycznej z MIZS dostępna jest mniejsza liczba badań.

W długoterminowym, jednoramiennym, otwartym badaniu w populacji dzieci z wielostawową postacią choroby, z suboptymalną odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją terapii metotreksatem Silverman i wsp. wykazali dobrą odpowiedź na leczenie lefludomidem.

W przywołanym wcześniej randomizowanym badaniu klinicznym porównującym skuteczność leczenia lefludomidem u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów względem terapii metotreksatem, którym objęto 94 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat z czynnym MIZS, stwierdzono, że leczenie lefludomidem prowadzi do poprawy klinicznej jednak nie tak wysokiej jak obserwowana przy terapii metotreksatem. (89% LEF vs 68% MTX dla odpowiedzi ACR Pedi 30).

Gao i wsp. odnieśli się w badaniu do możliwości stosowania terapii skojarzonej leflunomidem z metotreksatem w porównaniu do monoterapii metotreksatem. Odnotowali istotną statystycznie różnicę w odsetku odpowiedzi na korzyść terapii skojarzonej.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym ból nadbrzusza, dyspepsja, biegunka oraz zapalenie żołądka. Inne często występujące działania niepożądane dotyczą bólu głowy, wysypki oraz alopecji. Zaburzenia funkcji wątroby występują rzadziej przy leflunomidzie w porównaniu do metotreksatu. Istnieje podwyższone ryzyko przy stosowaniu terapii skojarzonej z metotreksatem.

Zalecane jest okresowe monitorowanie parametrów krwi oraz czynności wątroby.

Ze względu na teratogenne działanie leflunomidu zalecane jest wykluczenie ciąży przed rozpoczęciem terapii oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych do opracowania włączono pięć rekomendacji klinicznych: trzy opracowane na podstawie przeglądu systematycznego dowodów naukowych (GKJR 2012, ACR 2011 oraz RACGP 2009) oraz dwie (w tym zalecenia polskie oraz WHO), dla których nie wskazano szczegółowej metodyki.

Odnaleziono polskie zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w reumatologii wieku rozwojowego w ramach których przedstawiono rekomendacje diagnostyki i terapii chorób reumatycznych w wieku rozwojowym (w tym MIZS) zgodne ze stanowiskiem ELAR (ang. *European League Against Rheumatism* - Europejska Liga przeciw Reumatyzmowi) i ACR, a także uzgodnione z członkami Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Zalecenia polskie nie odnoszą się do strategii terapeutycznej w wielostawowej postaci MIZS zastosowania leflunomidu. Przy ciężkim lub nawrotowym przebiegu wielostawowej postaci MIZS wskazywane są: inhibitory TNF oraz konieczność zastosowania innego DMARD (sulfasalazyny, cyklosporyny, azatiopryny), w skojarzeniu z lub bez iniekcji dostawowych steroidów czy prednizonu.

Pozostałe włączone do opracowania rekomendacje, na podstawie dostępnych dowodów (w tym w szczególności dobrej jakości badania Silverman 2005a), uwzględniają w algorytmie postępowania w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zastosowanie leflunomidu jako opcji terapeutycznej dla tej grupy pacjentów.

Mając na uwadze aspekty rejestracyjne, żadne z wytycznych nie uzależniają zastosowania leków biologicznych od wcześniejszego zastosowania leflunomidu.

We wszystkich wytycznych metotreksat jest spośród DMARD lekiem pierwszego wyboru w strategii terapeutycznej postaci wielostawowej MIZS.

Uznając wyniki dostępnych dowodów z badań klinicznych, WHO zarekomendowało włączenie leflunomidu do uzupełniającej listy WHO dotyczącej podstawowych leków.

Dodatkowo odnalezione źródła - „Wspólny Protokół Opieki” dotyczący stosowania leflunomidu wu dzieci – opracowany przez Nuffield Orthopaedic Centre NHS Trust oraz Oxfordshire Primary Care Trust zaleceń wydanych na zasadzie „Shared Care Prescribing” zgodnie z wytycznymi BSPAR (ang. *British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology*) w sprawie przepisywania leków dzieciom i młodzieży oraz wyniki analizy danych z amerykańskiego rejestru CARRA, potwierdzają stosowanie leflunomidu w praktyce klinicznej postępowania terapeutycznego w chorobach reumatologicznych.

Zalecenia podkreślają brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących dawkowania leflunomidu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji leflunomid.

Eksperti kliniczni opowiedzieli się za dalszym finansowaniem produktów leczniczych zawierających leflunomid, argumentując w sposób następujący:

- Zarówno badania kliniczne, jak i praktyka kliniczna wykazały skuteczność leflunomidu u chorych na MIZS, u których nie można było stosować metotreksatu z powodu objawów niepożądanych (nietolerancji) lub braku skuteczności.
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa może przebiegać w sposób ciężki doprowadzający szybko do kalectwa. Istnieje grupa chorych z tą postacią choroby, u których

stosowanie metotreksatu jest niemożliwe i jedyną możliwością terapii (z udokumentowaną skutecznością) jest leflunomid.

- Dostępność leflunomidu jako opcji terapeutycznej dla chorych opornych – po niepowodzeniu terapii metotreksatem lub przy jego nietolerancji jest bardzo przydatna - umożliwiając wprowadzenie chorego w okres remisji bez konieczności stosowania leków biologicznych,
- Dalsze finansowanie leflunomidu w MIZS postaci wielostawowej w przypadku nieskuteczności lub objawów niepożądanych w grupie dzieci z większą masą ciała jest przydatne, szczególnie w przypadkach kiedy nakazana jest duża ostrożność przy podawaniu leków biologicznych. Wszystko to wymaga jednak bardzo wnikliwej oceny doświadczonego lekarza reumatologa. Nie można natomiast traktować leflunomidu jako leku „w zastępstwie” zarejestrowanych leków biologicznych czy wprowadzić warunek zastosowania tego leku przed lekiem biologicznym.
- Część chorych przechodzi pod opiekę reumatologów dorosłych (powyżej 18 roku życia) natomiast rozpoznanie pozostaje takie samo i w tej grupie chorych również konieczne staje się czasem zastosowanie leflunomidu.
- Młodzieńcze zapalenie stawów to choroba rozpoczynająca się do 16 roku życia, często o przebiegu agresywnym i każda forma skutecznego leczenia powinna być możliwa.

Jako jedyny argument przeciw dalszemu finansowaniu ocenianej technologii medycznej podano małą grupę chorych z udokumentowaną badaniami klinicznymi skutecznością leflunomidu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-8/2013, Leflunomid we wskazaniu: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 208/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa.*

Uzasadnienie

Brak badań potwierdzających skuteczność stosowania produktu Mutaflor w zapaleniu jelita grubego, celiakii lub alergii pokarmowej. Mutaflor nie jest wymieniony w rekomendacjach, czy standardach leczenia w/w jednostek chorobowych. W żadnym z tych wskazań aktualnie stosowane leczenie nie może być zastąpione przez wnioskowaną technologię.

Zastosowanie produktu można rozważyć jedynie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w przypadku braku możliwości leczenia mesalazyną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor, kapsułki 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia oraz alergia pokarmowa. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani dopuszczony do obrotu na terenie Polski.

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Występuje u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Najczęściej u osób pomiędzy 15 a 30 rokiem życia, a także pomiędzy 50 a 70 rokiem życia. Zapadalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Europie wynosi 1/100000 na rok. W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się: aminosalicylany (sulfasalazynę, mesalazynę i inne); glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon); leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, merkaptopuryna, infliksimab, takrolimus).

Celiakia to choroba o podłożu immunologicznym spowodowana przez gluten, występująca u osób z predyspozycją genetyczną, charakteryzująca się obecnością glutenezależnych objawów klinicznych, przeciwciał swoistych dla celiakii (TG2, EMA, DGP) i haplotypów HLA-DQ2 lub DQ2. Dane europejskie i amerykańskie wskazują, że celiakia objawowa występuje z częstością 1/3 345, bezobjawowa 1/100-300, najczęściej u dzieci. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, choć najczęściej jest



rozpoznawana u dzieci. Występuje 2 razy częściej u kobiet niż mężczyzn. W dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego: biegunka, bóle brzucha, wymioty, niedożywienie i inne (ze strony OUN, skóry i układu krwiotwórczego). Podstawą leczenia jest stosowanie przez całe życie diety bezglutenowej.

Alergia pokarmowa stanowi typ nadwrażliwości pokarmowej, w ramach której wyróżnia się alergię pokarmową alergiczną, w której patogenezie biorą udział mechanizmy immunologiczne (IgE-zależne i IgE-niezależne) oraz niealergiczną nadwrażliwość pokarmową, oznaczającą reakcje powstające bez udziału mechanizmów immunologicznych. Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 2-4% dorosłych i u 5-8% dzieci. Jest spowodowana obecnością w diecie produktów białkowych (najczęściej) na które organizm reaguje reakcją alergiczną. Na obraz kliniczny (który może być bardzo różny) składają się od ciężkiej reakcji alergicznej (np. wstrząs anafilaktyczny z obrzękiem naczynioruchowym jamy ustnej, warg, gardła i krtani) do łagodnej wysypki i świądu. Jedynym skutecznym leczeniem jest wyeliminowanie szkodliwego pokarmu z diety.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mutaflor to probiotyk zawierający niepatogenne bakterie *Escherichia coli* (szcep Nissle 1917). Termin "probiotyki" został wprowadzony przez Fuller'a w 1989 i zdefiniowany jako "żyjące mikroorganizmy, które po podaniu w dostatecznej ilości wywierają skutek zdrowotny u gospodarza". Wykazano, że probiotyki korzystnie wpływają na endogenne środowisko bakteryjne a niektóre z nich hamują wzrost enteropatogenów i wywierają efekt immunomodulacyjny.

Według ulotki produktu, Mutaflor zarejestrowany jest w następujących wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie remisji, przewlekłe zaparcia.

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się: aminosalicylany (sulfasalazynę, mesalazynę i inne); glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon); leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, merkaptopuryna, infliksimab, takrolimus).

W celiakii jako leczenie podstawowe stosuje się dietę bezglutenową, natomiast w leczeniu alergii pokarmowej - dietę eliminacyjną (wyeliminowanie szkodliwego pokarmu z diety).

Nie odnaleziono odpowiedników produktu Mutaflor.

Skuteczność kliniczna

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Celem leczenia we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jest spowodowanie remisji i zapobieżenie nawrotom. Jednakże "klasyczne" leczenie oparte na aminosalicylanach, glikokortykosteroidach i lekach immunosupresyjnych posiada liczne działania niepożądane, co uzasadnia poszukiwanie alternatywnych metod jest w pełni uzasadnione. Termin "probiotyki" został wprowadzony przez Fuller'a w 1989 i zdefiniowany jako "żyjące mikroorganizmy, które po podaniu w dostatecznej ilości wywierają skutek zdrowotny u gospodarza" (Fuller 1989). Wykazano, że probiotyki korzystnie wpływają na endogenne środowisko bakteryjne a niektóre z nich hamują wzrost enteropatogenów i wywierają efekt immunomodulacyjny (Isolauri 2001). W pojedynczych doniesieniach opisano korzystne skutki stosowania probiotyków w WZJG (Gionchetti 2003). Pomysł na zastosowanie *E. coli* Nissle 1917 u pacjentów z przewlekłą biegunką narodził się podczas pierwszej wojny światowej kiedy od niemieckiego żołnierza niewrażliwego na zakaźną biegunkę wyizolowano ów szcep. Alfred Nissle, niemiecki lekarz dowiódł, że szcep nie jest patogenny (Schulz 2008). W trzech dużych randomizowanych badaniach oceniano przydatność *E. coli* szcep Nissle 1917 w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Remnbacken 1999, Kruis 1997, Kruis 2004).

W randomizowanym i zaślepionym badaniu w którym 59 pacjentów otrzymało mesalazynę a 57 *E. coli* (Nissle 1917), remisję uzyskano u 75% w grupie otrzymującej mesalazynę i 68% w grupie *E. coli*. Odsetek nawrotów i czas trwania remisji nie różnił się znamienne między grupami (Remnbacken 1999). Podobnie równoważność terapeutyczną pomiędzy mesalazyną a *E. coli* (Nissle 1917) opisano w dwóch badaniach: Kruis 1997 oraz Kruis 2004. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, 12-

tygodniowym badaniu Kruis 1997 przeprowadzonym w 120 pacjentach z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których porównano skuteczność E. coli szczep Nissle 1917 z mesalazyną (500 mg 3 razy na dobę) wykazano, że obydwa sposoby leczenia są równoważne terapeutycznie pod względem liczby nawrotów, okresu wolnego od nawrotów, indeksu aktywności klinicznej i oceny ogólnej. W większym badaniu (Kruis 2004) równoważność terapeutyczną E. coli szczep Nissle 1917 (200 mg raz na dobę) z mesalazyną (500 mg trzy razy na dobę) potwierdzono u 327 pacjentów leczonych przez 12 miesięcy. Badanie było randomizowane i podwójnie zaślepione. Konkluzje oparto na ocenie klinicznej, endoskopowej i histologicznej. Probiotyk E. coli Nissle 1917 okazał się skuteczny w utrzymywaniu remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, podobnie do mesalazyny (Adam 2006).

W badaniu z 2006 uznano, że istnieją solidne dane przemawiające za stosowaniem probiotyku E. coli Nissle 1917 dla utrzymania remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Böhm 2006). Nie wszyscy podzielają ten pogląd. W dużym przeglądzie poświęconym zaleceniom praktycznego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Ardizzone 1998) nie wspomina się o możliwości zastosowania probiotyków w tym schorzeniu. Niektórzy autorzy domagają się dalszych badań dla oceny roli probiotyków w terapii zapalenia jelita grubego (Sellin 2007).

W przeglądzie opracowanym przez grupę Cochrane'a (Naidoo 2011) odnaleziono cztery badania kliniczne (587 pacjentów) spełniające kryteria włączenia, które obejmowały 3 badania kliniczne z których dwa były o niskiej jakości porównujące probiotyki z mesalazyną (jeden z komparatorów), i jedno badanie porównujące skutki leczenia probiotykami z placebo. Czas trwania badań wynosił od 3 do 12 miesięcy. Nie wykazano żadnej korzyści podawania probiotyków uwzględniających Lactobacillus, Bifidobacterium i E. coli Nissle (w dwóch badaniach, Kruis 1997 i Kruis 2004, versus mesalazyna). Zdaniem autorów przeglądu Cochrane ze względu na niewielką liczbę pacjentów oraz wysoki margines błędu w przeprowadzonych badaniach nie dostarczono dowodów na skuteczność probiotyków w utrzymaniu remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Nie wykazano także, aby w porównaniu z mesalazyną leczenie probiotykami charakteryzowało się mniejszą częstością występowania, nasileniem lub charakterem działań niepożądanych.

Przegląd Cochrane'a nie jest dostatecznie swoisty dla oceny stosowania E. coli szczepu Nissle 1017, ponieważ w omawianych badaniach stosowano nie tylko E. coli Nissle 1917, ale także Lactobacillus i Bifidobacterium (wyniki połączono).

Wyniki trzech badań: Remnbacken 1999, Kruis 1997 oraz Kruis 2004, a także praca Schulltza (2008) posłużyły autorom angielskim występującym w imieniu Towarzystwa Gastroenterologicznego jako podstawa wytycznych leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (BSG 2011). W wytycznych stwierdza się, że E. coli szczep Nissle 1917 jest równoważny z mesalazyną w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wytyczne nie zalecają tego sposobu leczenia w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna.

W najnowszej pracy poglądowej ponownie podniesiono równoważność E. coli szczep Nissle 1917 z mesalazyną, ale autorzy podkreślili, że dawka mesalazyny w opisanych badaniach była za mała aby odrzucić wszystkie wątpliwości (Jonkers 2012).

Podsumowując, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne dowodzą, że E. coli szczep Nissle 1917 jest równie skuteczny jak mesalazyna (standardowy komparator) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wniosek ten potwierdzają autorzy prac poglądowych Schultz 2008 i Jonkers 2012. Wniosek ten nie obejmuje innych postaci zapalenia jelita grubego.

Celiakia

Brak badań oceniających skuteczność E coli Nissle 1917 w leczeniu celiakii. Z najnowszych sposobów (jako że dieta bez glutenowa jest uciążliwa i droga) to: "detoksyfikacja" glutenu, czynniki wiążące gluten, blokada antygeny TG, stosowanie terapii cytokinowych i inne. Niemniej jednak, nowe podejścia nie wymieniają probiotyków, w szczególności E. coli szczep Nissle 1017 (Donnelly 2011).

Alergia pokarmowa

Brak danych dotyczących skuteczności klinicznej E. coli szczep Nissle 1917 w leczeniu lub zapobieganiu alergii pokarmowej u dzieci i dorosłych alergii. Stosowanie probiotyków w alergii pokarmowej u niemowląt ma podstawy teoretyczne (probiotyki łagodzą odpowiedź zapalną jelita na

antygeny zawarte w diecie), ale brak danych klinicznych (Isolauri 2001). Amerykańskie wytyczne diagnozy i leczenia alergii pokarmowej w ogóle nie wymieniają probiotyków wśród produktów leczniczych stosowanych w terapii (Boyce 2010). Jednakże udowodniono, że flora bakteryjna jelit ma duże znaczenie w rozwoju i regulacji układu immunologicznego, a probiotyki (na temat E. coli szczep Nissle 1917 nie ma danych) mają zmniejszać wystąpienie atopowej egzemy (ekwiwalent alergii pokarmowej u niemowląt i dzieci) (Nermes 2013). W roli korzystnie działających probiotyków autorzy dużych i najnowszych artykułów poglądowych wymieniają wiele bakterii z pominięciem E. coli szczep Nissle 1917 (Castellazzi 2013).

Bezpieczeństwo stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących E. coli szczep Nissle 1917 i mesalazynę (Kruis 1997): odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych wynosił w grupie E. coli 8,6 a w grupie mesalazyna, 13,3; w pierwszej grupie z leczenia wycofało się dwóch pacjentów, w drugiej, jeden. Nie stwierdzono też żadnych zmian w badaniach hematologicznych i biochemicznych. W następnym badaniu (Kruis 2004) bezpieczeństwo stosowania E. coli szczep Nissle 1917 oceniono bardzo wysoko i uznano, że może być alternatywą dla stosowania mesalazyny.

Odnaleziono następujące informacje znajdujące się w ulotce leku Mutaflor dotyczące jego profilu bezpieczeństwa: często występujące działania niepożądane to: wzdęcia z oddawaniem wiatrów; bardzo rzadko: nieprawidłowa konsystencja stolca, zaburzenie rytmu wypróżniania, ból brzucha, burczenie brzucha, wzdęcia, wymioty, nudności, wykwity skórne, rumień, łuszczenie skóry oraz bóle głowy.

Celiakia, alergia pokarmowa

Ponieważ nie ma podstaw (brak badań) do stosowania E. coli szczep Nissle 1917 w celiakii i alergii pokarmowej, nie rozważano problemu bezpieczeństwa leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Mutaflor nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych.

Zgodnie z informacją otrzymaną od MZ wnioski o zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy w ramach importu docelowego produktu Mutaflor dotyczy refundacji jednego opakowania á 100 sztuk (okres 3-miesięcznej terapii) dla jednego indywidualnego pacjenta. Wskazana cena preparatu wynosi 470 zł.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono wytyczne leczenia WZJG wskazują, iż probiotyki zawierające Escherichia Coli (Szczep Nissle 1917) mogą być rozważone jako opcja terapeutyczna w zastępstwie mesalazyny w podtrzymaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ECCO 2012, Jonkers 2012, Boyce 2011). Wytyczne NICE 2013 oraz ACG 2010 nie uwzględniają informacji na temat zastosowania probiotyków Escherichia Coli w terapii WZJG.

Nie odnaleziono wytycznych wskazujących na zastosowanie Escherichia Coli (Szczep Nissle 1917) w terapii alergii pokarmowej i celiakii.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono informacji o finansowaniu produktu Mutaflor ze środków publicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) 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 skróconego AOTM-RK-431-18/2013, Mutaflor, 2,5-25 x 10⁹ KBE Escherichia coli (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa, Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 282/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum oraz triptorelinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum oraz triptorelinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a w szczególności we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu. Rada proponuje wydanie zgody na okres 3 lat. Zdaniem Rady lek powinien być dostępny na receptę, na ryczałt.

Uzasadnienie

Obecnie brak jest wyników badań dokumentujących skuteczność omawianych leków we wnioskowanym wskazaniu (RTC na licznych grupach pacjentów). Wyniki wielu opisów przypadku, otwartych badań i badań kontrolowanych wskazują na skuteczność, która w opinii międzynarodowych zaleceń ekspertów stanowi podstawę do stosowania ich w praktyce. Przeprowadzenie badań, zgodnych z aktualnymi standardami naukowymi przyjętymi w ocenie skuteczności leków, jest we wnioskowanej populacji chorych utrudnione. Istnieje jednocześnie potrzeba podejmowania działań terapeutycznych. Stosowanie wnioskowanych leków związane jest ze znacznymi kosztami. Z tych względów rekomendujemy objęcie ich refundacją na okres 3 lat i ponowną ocenę.

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 23 września 2013 r. o sygnaturze MZ-PLA-460-15020-677/ISU/13; nadeszło do AOTM 24.09.13). W załączniku wymieniono trzy substancje czynne – goserelinum, leuprorelinum oraz triptorelinum. Odpowiednie produkty lecznicze i wnioskowane wskazania pozarejestacyjne zawiera poniższa tabela.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Wielkość opakowania	Kod EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem



	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	5909990783212	zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075751	
	Eligard 45 mg , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	5909990634057	
	Eligard 7,5 mg , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075768	
	Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg	1 szt. (impl.)	5909990836246	
	Leuprostin, implant podskórny, 5 mg	1 szt. (impl.)	5909990836277	
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 zest.	5909990418015	
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	5909990686117	
Triptorelinum	Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest. (1 amp. strz. proszku + 1 amp. strz. rozpuszczalnika)	5909990366118	
	Diphereline SR 11,25, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły	5909990894413	
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	Pudełko zawierające 1 fiolkę, i 1 ampułkę z 1 strzykawką (z polipropylenu) i 2 igłami	5909990486915	

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Garcia FD, Thibaut F; Current concepts in the pharmacotherapy of paraphilias; Drugs. 2011 Apr 16;71(6):771-90.
2. Thibaut F, De La Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford JM; WFSBP Task Force on Sexual Disorders; The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. World J Biol Psychiatry. 2010 Jun;11(4):604-55.