



**Protokół nr 30/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 14 października 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Cieślik Anna
3. Lucjusz Jakubowski
4. Marlena Jankowiak
5. Andrzej Kokoszka
6. Tomasz Pasierski
7. Jakub Pawlikowski
8. Jerzy Stelmachów

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Paweł Grieb
2. Andrzej Wysocki

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 Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: program lekowy: "lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)".
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Klofarabina we wskazaniach: w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Fotemustyna we wskazaniach: w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C43 z rozszerzeniami (Czerniak złośliwy skóry, nie określony)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oktreotyd we wskazaniach: rozpoznania, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD10: C37 (nowotwór



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 stanowiskami, które stanowią załącznik do protokołu.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad. W pierwszej kolejności omówiony zostanie pkt 8, następnie pkt 5, 10, 6, 7, 9, 11 oraz 12 porządku obrad.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-19/2013 „Xenbilox (kwas chenodeoksychołowy) kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista”.

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.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-30/2013 „Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0)”.

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

Następnie przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie hematologii.

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

Ad.10. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-0431-17/2013 „Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami”.

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.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-32/2013 „Mustophoran (fotemustyna) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg we wskazaniu: czerniak złośliwy”.

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-431-34/2013 „Podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44”.

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.

złośliwy grasicy), C73 (nowotwór złośliwy tarczycy), D44.3 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego – przysadka), D44 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Anagrelid we wskazaniach: w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
11. Przygotowanie opinii na temat zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną fluticasonum we wskazaniach: nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt błony śluzowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha.
12. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, produktu leczniczego Myocet (doxorubicin), 50 mg, proszek i składniki do sporządzania dyspersji liposomalnej do infuzji, kod EAN: 5909990213559, we wskazaniach: leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: choroba wieńcowa, łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; cukrzyca insulinozależna; utrwalone migotanie przedsionków; arytmia komorowa; umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; nadciśnienie tętnicze z powikłaniami; przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m² z uwzględnieniem przeciwwskazań: Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca z EF <40%; Przebyty zawał serca < 6 tygodni; Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; Żle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS II lub IV).
13. 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.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-16/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.

Rada większością głosów: 7 głosów za 1 głos przeciw postanowiła przyjąć jedną uchwałę treść stanowisk dot. czterech zgłoszonych kodów EAN produktu leczniczego Revlimid.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-35/2013 „Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod”.

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

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 6 głosami za przy 2 głosach przeciw przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-28/2013 „Flutikazon we wskazaniach: nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha”.

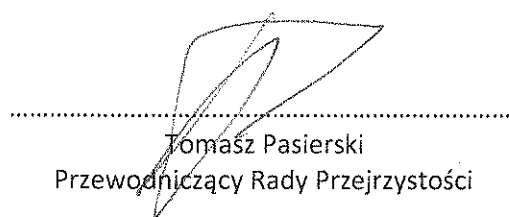
W dalszej kolejności projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.12. Rada postanowiła nie wydawać na dzisiejszym posiedzeniu opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, produktu leczniczego Myocet (doxorubicin). Temat zostanie omówiony na najbliższym posiedzeniu Rady po przygotowaniu przez Agencję materiałów analitycznych.

Ad.13. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:10.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Tomasz Pasiński
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696,

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych

Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.

Uzasadnienie

Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.

Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.

W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086696
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086702
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086764
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086771

wskazanie obejmuje: Leczenie dorosłych (≥ 18 lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086696.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ICD-10 C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytoz wytwarzających monoclonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi ca. 4,5/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wybrano deksametazon w monoterapii. W opinii Agencji jest to komparator poprawnie wybrany. Należy mieć jednak na uwadze, iż biorąc pod uwagę otrzymane opinie eksperckie i aktualne wytyczne kliniczne należałoby porównać lenalidomid z bortezomibem oraz rozważyć porównanie ze „starymi chemioterapeutykami”.

Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Włączono do niej dwa randomizowane badania kliniczne III fazy (MM-009, MM-010), które porównywały lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do placebo z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 schemat leczenia (MM-009 i MM-010).

Mając na względzie przejrzystość danych, w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki [REDAKTOWANE] pacjentów, [REDAKTOWANE] u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [REDAKTOWANE]

W populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem, analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia: czasu do progresji choroby, przeżycia całkowitego (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (MM-009, MM-010, MM-009/MM-010), przeżycia bez progresji choroby (MM-009/MM-010) oraz zwiększenia

prawdopodobieństwa wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi (metaanaliza AKL wnioskodawcy, MM-009/MM-010), prawie całkowitej odpowiedzi, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby, zgonu (metaanaliza AKL wnioskodawcy) oraz zgonu spowodowanego progresją choroby (MM-010, MM-009/MM-010). Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamiennej statystycznie odnośnie: zgonu (MM-009, M-010, MM-009/MM-010) oraz zgonu spowodowanego progresją choroby (MM-009). Nie podano danych o istotności statystycznej odnośnie: czasu do odpowiedzi na leczenie całkowitej lub częściowej (MM-009/MM-010) oraz czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (MM-010, MM-009/MM-010). Skumulowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego należy interpretować z ostrożnością, ponieważ w badaniu MM-009/MM-010 zbierano je po jego odślepieniu, a w metaanalizie autorów AKL wnioskodawcy wykazano znaczną ich heterogeniczność.

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do placebo z deksametazonem analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść badanej interwencji pod względem wzrostu ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, tj.: trombocytopenii (MM-009, MM-010, metaanaliza AKL wnioskodawcy), infekcji (MM-009, metaanaliza autorów AKL), gorączki neutropenicznej (metaanaliza AKL wnioskodawcy), anemii, hipokaliemii, zakrzepu lub zatoru, zakrzepicy żył głębokich (MM-009), neutropenii (MM-010), zdarzeń niepożądanych 4 stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej (metaanaliza AKL wnioskodawcy), zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia toksyczności, tj.: neutropenii (MM-009, metaanaliza AKL, MM-009/MM-010), zakrzepu lub zatoru (metaanaliza autorów AKL, MM-009/MM-010), hipokaliemii, trombocytopenii, anemii, a także zakrzepicy żył głębokich wszystkich stopni, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (MM-009/MM-010), infekcji wszystkich stopni, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, obniżenia dawki deksametazonu, co najmniej jednego obniżenia dawki leku (MM-009), obniżenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych (MM-010).

Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. stopnia toksyczności, tj.: zatorowości płucnej, biegunki, zaparc, nudności, bezsenności, zawrotów głowy, drżenia, zapalenia nosogardzieli, zmęczenia, obrzęku obwodowego, gorączki, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, skurczy mięśniowych, bólu pleców, osłabienia mięśni, bólu stawów i bólu głowy (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), anemii, zakrzepicy żył głębokich (MM-010 i metaanaliza autorów AKL), utraty wagi (MM-009, MM-010), neuropatii obwodowej (MM-009, MM-009/MM-

010), niestrawności, niepokoju (MM-009), wysypki, bólu kości, zatoru lub zakrzepu, parastezji, kaszlu, infekcji, (MM-010), zdarzeń niepożądanych 4. stopnia toksyczności, tj.: infekcji, anemii, trombocytopenii (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), zatorowości płucnej, zakrzepu lub zatoru (MM-009, MM-010), neutropenii, zakrzepicy żył głębokich, zmęczenia, obrzęku obwodowego, hipokaliemii (MM-010), zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia toksyczności, tj.: duszności (MM-009, MM-010, metaanaliza autorów AKL), gorączki neutropenicznej (MM-009, MM-010), zapalenia płuc, hiperglikemii (MM-010), zmęczenia, astenii, zapalenia płuc, hiperglikemii, osłabienia mięśni (MM-009/MM-010) oraz neuropatii obwodowej 2 stopnia (meta analiza autorów AKL), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (MM-010), potrzeby stosowania antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej czy terapii przeciwgrzybiczej (MM-009).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z ChPL Revlimid do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po podawaniu lenalidomidu należały: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcia (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%). Po wprowadzeniu niniejszego produktu do obrotu zgłaszano przypadki: ciężkich zaburzeń skórnych (obrzęku naczynioruchowego, toksycznej rozplywnej martwicy naskórka, zespołu Stevens-Johnsona), ciężkiego zespołu rozpadu guza, niewydolności wątroby, w tym ciężkiej, ciężkiego zapalenia trzustki, ciężkiego śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych.

Ponadto według komunikatów dotyczących bezpieczeństwa po zastosowaniu produktu leczniczego Revlimid mogą wystąpić: ciężka neuropatia obwodowa, rabdomioliza, reakcje alergiczne/nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, wzrost ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania lenalidomidu (Revlimid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [Redacted text] w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w perspektywie 2 kolejnych lat przy zmianie dotychczasowego sposobu finansowania ze środków publicznych, [Redacted text]



Dodatkowo opis BIA wnioskodawcy był niewystarczający, co utrudniało, a czasami wręcz uniemożliwiało przeprowadzenie pełnej weryfikacji. Wiarygodność analizy BIA należy uznać za ograniczoną.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem, tylko w australijskiej wytycznej AP 2009 zalecano jego podawanie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. W międzynarodowej wytycznej IMWG 2009 poinformowano, że lenalidomid może być stosowany także u pacjentów z niewydolnością nerek po dopasowaniu jego dawki oraz monitorowaniu chorego, w kanadyjskiej CCOHDSG 2011, że może być podawany z ostrożnością u pacjentów nawet z ciężką niewydolnością nerek, ale należy ich monitorować, a w australijskiej MSAG 2012, że nie powinien być lekiem pierwszego wyboru u chorych z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.

Odnaleziono 5 rekomendacji zalecających finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w opornym lub nawrotowym szpiczaku mnogim, w tym 2 z nich w II lub kolejnych liniach leczenia (francuska, nowozelandzka), a inne 2 – w III lub kolejnych liniach leczenia (szkocka, brytyjska).

Uwagi do zapisów programu lekowego



Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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-4351-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) [redacted], październik 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 - Celgene Europe Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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: Celgene Europe Limited.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 210/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086702,

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych

Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.

Uzasadnienie

Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.

Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.

W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086696
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086702
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086764
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086771

wskazanie obejmuje: Leczenie dorosłych (≥ 18 lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086702.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 209/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 209/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 209/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 209/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 209/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 209/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 209/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 209/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 209/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 209/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 209/2013.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jak w stanowisku 209/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 209/2013.

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-4351-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) [redacted], październik 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 - Celgene Europe Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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: Celgene Europe Limited.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 211/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086764,

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych

Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.

Uzasadnienie

Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.

Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.

W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086696
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086702
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086764
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086771

wskazanie obejmuje: Leczenie dorosłych (≥ 18 lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086764.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 209/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 209/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 209/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 209/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 209/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 209/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 209/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 209/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 209/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 209/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 209/2013.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jak w stanowisku 209/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 209/2013.

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-4351-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) [redacted], październik 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 - Celgene Europe Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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: Celgene Europe Limited.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086771,

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych

. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.

Uzasadnienie

Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.

Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.

W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086696
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086702
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086764
- Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086771

wskazanie obejmuje: Leczenie dorosłych (≥ 18 lat) chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDACTED]

Aktualnie lenalidomid jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD 10.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt., kod EAN: 5909990086771.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 209/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 209/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 209/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 209/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 209/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 209/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 209/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 209/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 209/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 209/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 209/2013.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jak w stanowisku 209/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 209/2013.

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-4351-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) [redacted], październik 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 - Celgene Europe Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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: Celgene Europe Limited.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 213/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu:
żółtkowatość mózgowo-ścięgniasta

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtkowatość mózgowo-ścięgniasta.

Uzasadnienie

Żółtkowatość mózgowo-ścięgniasta jest chorobą ultraradką o bardzo niekorzystnym przebiegu. Istotne korzyści z leczenia Xenbiloxem opisano u wielu chorych. Leczenie Xenbiloxem znalazło uznanie w nielicznych dostępnych wytycznych. Koszty globalne takiego leczenia nie są duże.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu żółtkowatość mózgowo-ścięgniasta. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

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

Za zgodą Ministra Zdrowia wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Żółtkowatość mózgowo-rdzeniowa zwana jest również w polskiej literaturze ksantomatozą mózgowo-rdzeniową lub zespołem Bogaerta-Scherera-Epsteina. Jest to choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie przebiegająca z odkładaniem się tzw. żółtaków. Żółtaki ścięgien są prawie zawsze obecne w ścięgnię Achillesa, a także mogą się pojawić w innych obszarach. Półkule mózdzku zawierają duże (do 1,5 cm), żółtawe, ziarniniakowe, żółtakowe zmiany z rozległą demielinizacją istoty białej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Xenbilox (grupa farmakoterapeutyczna: Leki zawierające kwasy żółciowe, kod ATC: A05 AA01) zawiera substancję czynną kwas chenodeoksycholowy (CDCA).

Kwas chenodeoksycholowy jest kwasem żółciowym produkowanym w wątrobie. Obniża on wysokie stężenie cholesterolu w żółci u chorych na kamice żółciową, a to z kolei powoduje powolne rozpuszczanie się kamieni cholesterolowych. Kwas chenodeoksycholowy szybko wchłania się w jelicie cienkim. W wątrobie łączy się z glicyną i tauryną i jest wydzielany do żółci. W jelicie pod wpływem flory bakteryjnej jest metabolizowany do kwasu lithocholowego, który jest częściowo wydalany z



kałem, a częściowo ponownie wchłaniany i metabolizowany w wątrobie. Powstająca nietoksyczna pochodna siarczanowa jest następnie szybko wydalana z kałem.

Wskazany jest w leczeniu kamicy żółciowej u osób ze sprawnym czynnościowo pęcherzykiem żółciowym, gdy średnica kamieni nie przekracza 15 mm, jeśli występują przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego.

Preparaty generyczne zawierające kwas chenodeoksycholowy: Aylehning (Tajwan), Chebill, Chelobil, Chendol, Chenix, Chenodiol 250 mg, Chenocolic, Chenodex, Chenofalk (Niemcy, Izrael, Luksemburg, Holandia, Turcja), Chenonine (Tajwan), Chenossil, Chino (Japonia), Cholit-Chenosan, Fluibil, Hekbilin Quenobilan (Hiszpania), Quenocol, Regalen, Soluston, Sulisou (Tajwan), Sulisou 250 mg, Sulobil (Meksyk), Theramatic (Grecja), Xebyl (Portugalia).

Alternatywne technologie medyczne

Przedmiotowa technologia stanowi pierwszą linię leczenia żółtakowatości mózgowo-rdzeniowej. Pozostałe terapie (statyny, afereza lipoprotein o niskiej gęstości) stosowane w przedmiotowym wskazaniu stanowią terapie wspomagające pierwszą linię leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych oceniających skuteczność kwasu chenodeoksycholowego w przedmiotowym wskazaniu.

Główne działania niepożądane związane z podawaniem kwasu chenodeoksycholowego to: biegunka, bóle brzucha, zaparcia, świąd skóry, umiarkowane i przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. Długotrwałe stosowanie wiąże się z zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności kwasu chenodeoksycholowego, w związku z czym, podczas stosowania wskazane jest regularne monitorowanie czynności wątroby.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 15 publikacji stanowiących opisy przypadków leczenia żółtakowatości mózgowo-ścięgnowej kwasem chenodeoksycholowym w monoterapii lub terapią złożoną (łącznie 34 pacjentów) oraz jedną publikację stanowiącą analizę retrospektywną 25 pacjentów (z 19 niespokrewnionych rodzin).

W analizie retrospektywnej Pilo-de-la-Fuente 2011 średnia wieku w grupie pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania (5 pacjentów), wyniosła w momencie rozpoznania 51 lat, a oszacowane opóźnienie diagnozy wyniosło 35 lat (23-44). W grupie pacjentów żyjących średnia wieku w momencie diagnozy wyniosła 35 lat, a oszacowane opóźnienie diagnozy wyniosło średnio 15 lat (2-34). 24% pacjentów otrzymywało CDCA w monoterapii, a 72% pacjentów CDCA w skojarzeniu ze statyną. Pomimo uzyskania znacznej redukcji stężenia cholestanolu w osoczu, u większości pacjentów nie uzyskano istotnej klinicznie poprawy. U 28% pacjentów uzyskano stabilizację choroby (1 pacjent otrzymywał monoterapię CDCA, 6 pacjentów otrzymywało terapię złożoną), stan 60% pacjentów pogarszał się (5 pacjentów otrzymywał monoterapię CDCA a 9 terapię złożoną), 5 pacjentów (20%) zmarło w trakcie badania (średnia wieku 52 lata).

W większości opisów przypadków udało się osiągnąć stabilizację choroby. Najwyższą skuteczność leczenia uzyskiwano po zastosowaniu terapii złożonej (CDCA+statyna).

Wyższą skuteczność terapii uzyskiwano u pacjentów pediatrycznych, u których leczenie rozpoczęto wcześniej, przed pojawieniem się objawów choroby. U pacjentów z zaawansowanymi oznakami choroby nie uzyskano cofania się zmian ani objawów klinicznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Xenbilox nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być on sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (na warunkach i w trybie określonym w art. 4

ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe. Dotychczas (dane dotyczą roku 2013) w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 12 zgód (54 opakowania) na sprowadzenie i refundację leku Xenbilox z Niemiec, na które przeznaczono 187 126 – 206 528 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 publikacji o charakterze przeglądu literatury, we wszystkich publikacjach terapia kwasem chenodeoksycholowym miała charakter pierwszej linii leczenia. Pozostałe terapie (inhibitory reduktazy HMG-CoA, afereza LDL) mają charakter wspomagający terapię kwasem chenodeoksycholowym.

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-431-19/2013, Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista, Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 214/2013 z dnia 10 października 2013 r.
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu
świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu
chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C. 92. 0.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu ewentualnego podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego. Lek w wybranych sytuacjach klinicznych jest jedyną opcją terapeutyczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Klofarabina jest dostępna w postaci preparatu Evoltra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml. Kod ICD-10: C.92.0 odnosi się do ostrej białaczki szpikowej.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.



Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub)syntezy/naprawy DNA,
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP),
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów dzielących się.

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów, a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywnujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenylinową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyny.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych PUO 2011, opisanych metod leczenia i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, kladribina i idarubicyna.

Skuteczność kliniczna

Siła dowodów naukowych dla większości badań dotyczących klofarabiny stosowanej w populacji pacjentów z AML jest niska. Większość badań włączonych do przeglądu to badania opisowe, sklasyfikowane do grupy IVB (seria przypadków – badanie posttest). Do analizy włączono również dwa badania RCT, sklasyfikowane jako badania grupy IIA (badania eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (większości badań >60 roku życia) z nawrotową/oporną na leczenie AML (6/11 badań) oraz pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML (5/11 badań). Do przeglądu włączono tylko jedno badanie dotyczące populacji pediatrycznej z nawrotową i oporną na leczenie AML.

Zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiązało się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). W jednym badaniu RCT porównującym klofarabinę podawaną w skojarzeniu z cytarabiną vs cytarabiną + placebo (Faderl 2012b) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym.

Populacja dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wyniosła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana OS wyniosła od 4,37 do 9,43 mies.

Populacja pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu

W badaniach RCT całkowita remisja wyniosła od 35,2% do 56%, ogólna odpowiedź od 46,9% do 59%, natomiast mediana OS wyniosła od 6,6 do 11,4 mies. (w badaniu Faderl 2008 dla ramienia Ara-C + Clo).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę CR i w okresie przeżycia bez nawrotu choroby na korzyści terapii klofarabiną w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny.

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 28% do 58%, ogólna odpowiedź od 40% do 60,5%, natomiast mediana OS wynosiła od 5,5 do 18,2 mies.

Populacja pediatryczna

W jednym włączonym do przeglądu badaniu bez grupy kontrolnej oceniającym zastosowanie klofarabiny w populacji pediatrycznej całkowita remisja wynosiła 0%, ogólna odpowiedź 2%, natomiast w przypadku OS nie przedstawiono danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: bóle głowy, neutropenia, gorączka, zmiany skórne, działania niepożądane występujące w obrębie przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, wymioty, bóle brzucha) oraz zmęczenie i zmiany w stężeniach aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej (AST). Ponadto, klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS) przejawiającą się wystąpieniem: przyśpieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Niemal u wszystkich pacjentów przyjmujących klofarabinę występuje co najmniej jedno działanie niepożądane, jednak większość występujących dolegliwości cechuje się nasileniem 1/2/3 stopnia.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dwie z odnalezionych rekomendacji wymieniało klofarabinę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (European LeukemiaNet 2010 i British Society for Haematology 2006), a 3 spośród nich, NCCN 2013, PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Obecnie klofarabina (Evoltra) objęta jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży. Natomiast we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej.

Otrzymane dane z NFZ wskazują, iż w latach 2011, 2012 oraz w miesiącach od stycznia do czerwca 2013 roku, preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (C92.0) w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio 4, 10 i 2 pacjentów. Ogółem w latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

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

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.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-30/2013, Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0), październik 2013 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenie 14 października 2013 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” i za zasadne dołączenie leku do katalogu leków stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie

Anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu “Czerwienica prawdziwa; ICD-10: D.45” oraz „Trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna); ICD-10 D.47.3”. W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii. Leczenie anagrelidem jest zalecane szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika. Różnice w bezpieczeństwie stosowania obu preparatów w odniesieniu do innych klas narządów lub ich układów nie są już tak ewidentne. Zwraca uwagę także fakt, że po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. W wielu aspektach działań niepożądanych oraz oceny skuteczności leczenia pierwszej linii podkreśla się konieczność indywidualnej u każdego chorego oceny przeciwwskazań lub potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem anagrelidu przed rozpoczęciem leczenia. Zasadność stosowania anagrelidu może i powinna podlegać także nadzorowi oraz kontroli po linii merytorycznej (konsultant krajowy i konsultanci wojewódzcy w dziedzinie hematologii). Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu, co ze względu na jego cenę mogłoby



spowodować ograniczenie dostępności tej technologii dla większości pacjentów, u których zaistniałyby tego typu wskazania. Zwrócono na to uwagę w opinii eksperckiej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z NFZ terapię anagrelidem zastosowano w roku 2012 u 35 chorych we wskazaniu D.45 oraz u 18 chorych we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Dane z pierwszych 7 miesięcy 2013 wskazują na nieznaczny wzrost w tym zakresie, przede wszystkim we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Są to liczby kilkukrotnie niższe od liczb określonych szacunkowo w opinii eksperckiej i w ich kontekście należy oceniać potencjalne koszty stosowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania anagrelidu we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami. Oceniany lek jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) - produkt leczniczy Xagrid; inne produkty, np. Thromboreductin, rejestrowane są w procedurze narodowej.

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.).

Problem zdrowotny

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

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

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo i zostać wykryta przypadkiem. W pierwszej kolejności pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością, powiększeniem śledziony i wątroby. Pacjenci mogą odczuwać bóle i zawroty głowy, uporczywy świąd skóry, zwiększoną potliwość i osłabienie. W kolejnej fazie dochodzi do zwłóknienia szpiku, ciężkiej niedokrwistości, małopłytkowości, pojawienia się ognisk metaplastji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U ~10% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę mieloblastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Przeżycie średnie pacjentów przekracza 10 lat. Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, natomiast w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie wskutek transformacji czerwienicy w ostrą białaczkę lub samoistne zwłóknienie szpiku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, primary myelofibrosis) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych

na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

- D47.2 - Gammopatia monoklonalna

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Obraz kliniczny typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyżeń od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokaraimskiej niż kaukaskiej.

- D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postacie mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej samoistnej trombocytopenii (PT), podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek (> 1000*10⁹/l) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

Obraz kliniczny charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się < 40 rż.; bardzo rzadko < 20 rż

- D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych
- D47.9 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Anagrelid (Xagrid), Kod ATC: L01 XX35, Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

Postać farmaceutyczna: 0,5 mg kapsułki twarde. Nieprzezroczysta biała kapsułka twarda z nadrukowanym symbolem „S 063”.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań in vitro i in vivo potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki krwi.

W badaniach in vitro megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie in vivo zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Anagrelid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.1997 (FDA)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 16.11.2004; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.11.2009.

Alternatywne technologie medyczne

W terapii cytoredukcyjnej chorób mieloproliferacyjnych oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU) oraz interferon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 15 badań obserwacyjnych oraz 2 badania randomizowane dotyczących terapii chorób zakwalifikowanych do ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami za pomocą anagrelidu.

Badania randomizowane

Harrison 2005

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wieloośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1, trwającym od 20 sierpnia 1997 do 15 sierpnia 2002, porównywano stosowanie anagrelidu z hydroksymocznikiem u pacjentów z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym ryzykiem incydentów naczyniowych (w oparciu o wiek, liczbę płytek lub naczyniowo-sercowe czynniki ryzyka).

Do badania zaklasyfikowano 815 pacjentów z czego randomizacji poddano 809 pacjentów. Powodem wykluczenia sześciu pacjentów była zła diagnoza. Z grupy randomizowanych pacjentów, 404 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej niską dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) i hydroksymocznik, a 405 do grupy przyjmującej niską dawkę ASA i anagrelid. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6, z czego u 4 powodem była emigracja.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako aktuarialne ryzyko zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielofibrozy, ostrej białaczki szpikowej, mielodysplazji i czerwienicy prawdziwej.

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego (tzn. niekorzystnych zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych) (OR=1,57; 95% CI:1,04; 2,37, p=0.03). Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI:12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% (95% CI: 7-14) przy medianie obserwacji równej 39 miesięcy.

Gissliner 2013

W badaniu trwającym od października 2002 do stycznia 2006, wzięło udział 259 pacjentów zdiagnozowanych w oparciu o kryteria WHO-ET – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Mediana czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii wyniosła 25 dni (zakres 0-3137). Pięciu pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu przed rozpoczęciem terapii, a jeden pacjent został wykluczony po stwierdzeniu translokacji BCR-ABL. Analiza ITT objęła w sumie 253 pacjentów.

Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu, 96 zrezygnowało z terapii (49 w grupie anagrelidu i 47 w grupie hydroksymocznika) w trakcie okresu obserwacji wynoszącego do 9 lat. W grupie anagrelidu, 19 pacjentów (15,6%) i 11 pacjentów w grupie hydroksymocznika (8,4%) przerwało badanie przed upływem jednego roku (p=0,08).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi lekami w odniesieniu do obniżania poziomu płytek. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie częstości występowania poważnych i lżejszych incydentów związanych z PT: HR=1,19 (95% CI: 0,61-2,30) po 6 miesiącach; HR=1,03 (95% CI: 0,57-1,81) po 12 miesiącach i HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,46) po 36 miesiącach badania. Po 6 latach, w grupie przyjmującej anagrelid, 63,9% pacjentów było wolnych od incydentów zakrzepowych lub krwawień związanych z PT w porównaniu do 67,4% pacjentów w grupie przyjmujących hydroksymocznik; brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,50). Zaobserwowano nieznacznie więcej poważnych (5 vs. 2) i lżejszych (18 vs. 15) incydentów krwawienia w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid. W sumie, u 32 pacjentów zaobserwowano co najmniej jeden incydent krwawienia (4 z nich miało wielokrotne incydenty) – spośród nich, 19 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 13 hydroksymocznik. Spośród 19 pacjentów z incydentami krwawienia przyjmujących anagrelid, 9 przyjmowało dodatkowo ASA, natomiast w grupie hydroksymocznika tylko 3 spośród 13 przyjmowało ASA.

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań, w kierunku wykrycia mielofibrozy.

W badaniu Kim 2011 sprawdzano wpływ działań niepożądanych dotyczących nerek podczas leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu (ANA). Interwencję kontrolną stanowiło leczenie hydroksymocznikiem (HU) lub upuszczanie krwi. Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych ANA wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu wynosiło 3.89 [C.I.: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu do wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesiąca od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła hiperpotasemiczna kwasica kanalików nerkowych

Skuteczność praktyczna

W kilkunastu (15) badaniach obserwacyjnych wykazano skuteczność anagrelidu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-4), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami wyniosły odpowiednio 447 275,75 PLN w 2012 roku i 389 268.88 PLN w okresie sty-lip 2013 roku.

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający Anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1577,53 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań. Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje (pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja], negatywna NHS 2005, pozytywna NHS 2005 [Szkocja]) z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniach ICD 10:D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami.

Rekomendacja HAS 2005 (Francja) zaleca refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Wysokie ryzyko jest definiowane jako:

- Wiek >60 lat;
- Liczba płytek krwi >1 000 000/ μ l;
- Historia epizodów zakrzepowo-krwotocznych.

Zaproponowany poziom refundacji: 100%.

Rekomendacja została utrzymana w decyzji wydanej w 2011.

Negatywna rekomendacja refundacyjna SMC 2005 (Szkocja) wskazywała na brak efektywności kosztowej anagrelidu. Wnioskodawca odwołał się od tej decyzji. Ponowna ocena refundacyjna była pozytywna i ostateczna rekomendacja zaleca stosowanie anagrelidu w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

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.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-17/2013, Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10:D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 216/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.

Uzasadnienie

Fotemustyna jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu rozsianego złośliwego czerniaka z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu. We wnioskowanych wskazaniach (leczenie czerniaka) lek wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólnej choroby i nie wpływa na przeżycie całkowite chorych, a dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia. W omawianym stanie chorobowym wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, jako podstawową opcję leczenia wskazują dakarbazynę.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.

Fotemustyna jest dostępna w postaci preparatu Mustophoran®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg 1 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990480111. Kod ICD-10: C.43 wraz z rozszerzeniami odnosi się do czerniaka skóry.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniach oka. Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej.

U dorosłych zachorowalność na czerniaka stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory, a jej częstość wzrasta z każdym rokiem średnio o 7–8%. Mediana wieku zachorowania u obu płci wynosi około 50

lat. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na ten nowotwór wynosi około 6/100 tys., co odpowiada około 2400 zachorowaniom rocznie (mężczyźni — ok. 1100, kobiety — ok. 1300). Dane epidemiologiczne wykazują na wysoką dynamikę wzrostu liczby zachorowań w ostatnich latach (niemal 3-krotny wzrost w latach 1982–2002).

W przypadku rozlanego czerniaka złośliwego zaleca się resekcję ognisk przerzutowych, zwłaszcza gdy są operacyjne, ograniczone do jednego narządu i wystąpiły w okresie dłuższym niż rok od leczenia radykalnego.

Jako opcja leczenia wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja lub infuzja), oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowanie tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują DTIC w monoterapii lub w schematach.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fotemustyna (FM) jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu rozlanego złośliwego czerniaka z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu. Lek wydłuża czas do wystąpienia przerzutów do mózgu, a przy przerzutach czerniaka do mózgu leczonych radioterapią wydłuża czas do progresji u obrębie OUN, bez wpływu na kontrolę ogólną choroby ani przeżycie całkowite chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii eksperta klinicznego w Polsce i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są dakarbazyna, wemurafenib i ipilimumab.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie dwa badania pierwotne (Daponte 2013 i Avril 2004) oraz wskazany przez eksperta klinicznego niesystematyczny przegląd badań pierwotnych dla fotemustyny (Quereux 2011).

Wnioski przedstawione przez autora przeglądu Quereux 2011 wskazywały, że ze względu na lipofilność i zdolności do przekraczania bariery krew-mózg przez FM odnalezione badania potwierdziły skuteczność tego leku w leczeniu czerniaka szczególnie z przerzutami do mózgu. Jednocześnie wpływ ocenianego leku na przeżycie pacjentów, całkowitą remisję oraz czas odpowiedzi na leczenie był niewielki. W zakresie bezpieczeństwa FM wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa, z toksycznością pochodzenia hematologicznego, tj. trombocytopenią i leukopenią.

Odnalezione pierwotne badania randomizowane dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa fotemustyny stosowanej u chorych na czerniaka rozlanego z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu. W pierwszym z nich FM stosowana w monoterapii porównywana była z dakarbazyną (DTIC) również podawaną w monoterapii, z kolei w badaniu Daponte 2013 stosowano schematy wielkolekowe FM+DTIC±IFN vs DTIC±IFN.

W badaniu Avril 2004 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FM vs DTIC pod względem najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR - overall response rate) w fazie podtrzymującej w populacji ITT oraz najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie w populacji bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym badania. Współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej wyniósł 15,2% w grupie FM oraz 6,8% w grupie DTIC, $p=0,043$; a w populacji bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym badania równy był 17,8% i 7,6% odpowiednio, $p=0,04$.

Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, nie mniej jednak u pacjentów leczonych FM obserwowano dłuższe przeżycie całkowite niż u chorych leczonych dakarbazyną (7,3 msc vs 5,6 msc), wyższy współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie, odsetek całkowitej oraz częściowej odpowiedzi, stabilizację choroby. W badaniu Daponte 2013 chorzy leczeni schematami z FM uzyskali niższą medianę przeżycia całkowitego oraz wartość ORR ogółem. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie jakości życia chorych, ocenianej po fazie indukcji względem początku badania.

Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że wśród chorych leczonych fotemustyną w monoterapii istotnie statystycznie częściej względem monoterapii dakarbazyną występowały takie zdarzenia niepożądane jak: leukopenia 3. stopnia (RD=0,21 (95% CI: 0,13, 0,30)), neutropenia w 3 (RD=0,23 (95% CI: 0,15, 0,32)) i 4 stopniu (RD=0,22 (95% CI: 0,14, 0,31)) oraz trombocytopenia w 3 (RD=0,22 (95% CI: 0,15, 0,30)) i 4 stopniu (RD=0,14 (95% CI: 0,06, 0,23)). Chorzy z grupy DTIC istotnie statystycznie częściej przerywali udział w badaniu z powodu progresji choroby, niż chorzy z grupy FM (RD=-0,13 (-0,19, -0,06)).

W badaniu porównującym terapię złożoną w grupie FM+DTIC±IFN istotnie statystycznie częściej niż w grupie DTIC±IFN występowała trombocytopenia w 4 stopniu (RD=0,05 (0,01, 0,09)).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania fotemustyny na stronach URPL, EMA i FDA. W Charakterystyce Produktu Leczniczego określono, że fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej 100 000/mm³ oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm³. Przed każdym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych. Skojarzenia dużych dawek dakarbazyny z fotemustyną zwiększa ryzyko toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Nie należy stosować tych produktów jednocześnie.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu rozlanego czerniaka złośliwego z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Sześć z odnalezionych rekomendacji wymieniało fotemustynę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (ESMO 2012, EDF, EADO, EORTC 2012; SAKK 2011, AHRQ 2010; NZGG 2009; GCS, DDG 2008), a 2 spośród nich, ESMO 2012 oraz AHRQ 2010, zalecały stosowanie fotemustyny w wybranych przypadkach (gdy terapie celowane nie są dostępne). Rekomendacja organizacji SAKK 2011 nie zaleca biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub INF alfa z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, że podstawową opcją leczenia w początkowym stadium choroby jest chirurgiczne usunięcie czerniaka i jego przerzutów. Jako leczenie wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja lub infuzja) oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują DTIC – dakarbazynę (CMKP 2011, BAD 2010) w monoterapii lub w schematach. Wśród innych leków stosowanych w rozlanym nieoperacyjnym czerniaku wymieniane są najczęściej: temozolomid, imatynib (w przypadku mutacji c-KIT), taksany, fotemustyna, pochodne platyny, inne cytokiny (IFN, IL-2), treosulfan, gemcytabina (w przypadku zaawansowanego czerniaka tęczówki i jego przerzutów).

Polskie rekomendacje kliniczne (PUO 2011, CMKP 2011, oraz zalecenia Konsultanta Krajowego z 2013/2011 r.) wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozlanym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę.

W rekomendacjach wymieniane są schematy wielolekowe, stosowane z lub bez IL-2 lub interferonem alfa, takie jak: DVC: dakarbazyna, windezyna, cisplatyna, DBC: dakarbazyna, karmustyna, cisplatyna, BHD: karmustyna, hydroksymocznik, dakarbazyna, BOLD: bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dakarbazyna, CarboTax: karboplatyna, paklitaksel, GemTreo: gemcytabina, treosulfan.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – HAS z 2006 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu we Francji.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Produkt leczniczy Mustophoran (fotemustyna) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Zgodnie z danymi NFZ fotemustyna w 2012 r. stosowana była u 13 pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego, a w 2013 r. (dane do kwietnia) produkt ten podawany był 7 chorym w tym wskazaniu. Zgodnie z wyliczeniami NFZ cena zakupu fotemustyny wynosi ok. [] za mg.

Całkowite wydatki na leczenie chorych z czerniakiem złośliwym za pomocą chemioterapii w Polsce w 2012 r. wyniosły ok. 2,3 mln PLN, z czego refundacja FM stanowiła ok. 113 tys. PLN. Do kwietnia 2013 r. wydatki te wynosiły odpowiednio ok. 1,7 mln PLN oraz ok. 52 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie ipilimumabu, ok. 2,0 mln PLN w 2012 r. oraz ok. 1,5 mln do kwietnia 2013 r.

W wyniku przeglądu zasobów Internetu odnaleziono informację o refundacji fotemustyny w 3 krajach Unii Europejskiej (Czechy, Węgry i Słowacja) oraz w Australii. Spośród odnalezionych danych fotemustyna najtańsza była na Węgrzech, gdzie opakowanie leku kosztuje ok. 250 EUR, a najdroższa w Australii, gdzie maksymalna cena za opakowanie wynosi ok. 2 300 AUD (z czego pacjent dopłaca ok. 36 AUD).

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

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.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-32/2013, Mustophoran (fotemustyna) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg we wskazaniu: czerniak złośliwy, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Amgen Europe B.V., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania, Roche Registration Ltd, Wielka Brytania, Les Laboratoires SERVIER, Francja, Merck Sharp & Dohme Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków podmiotów odpowiedzialnych: Amgen Europe B.V., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania, Roche Registration Ltd, Wielka Brytania, Les Laboratoires SERVIER, Francja, Merck Sharp & Dohme Ltd.

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.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania, Roche Registration Ltd, Wielka Brytania, Les Laboratoires SERVIER, Francja, Merck Sharp & Dohme Ltd.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 217/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

Uzasadnienie

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Dostępne doniesienia naukowe oraz dotychczasowe doświadczenie kliniczne pozwalają stwierdzić, że we wnioskowanych wskazaniach lek pozwala na kontrolowanie objawów choroby u części chorych, jego stosowanie jest zgodne z większością rekomendacji międzynarodowych oraz posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa działania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: oktreotyd w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44.

Oktreotyd jest dostępny w postaci preparatów: Sandostatin 50 µg/ml, Sandostatin 100 µg/ml, Sandostatin 200 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.) oraz Sandostatin LAR 10 mg, Sandostatin LAR 20 mg i Sandostatin LAR 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Objęte zleceniem wskazania dotyczą: nowotwór złośliwy grasicy (ICD-10: C.37), nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10: C.73), nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (ICD-10: D44) oraz nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka (ICD-10: D44.3).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.



Problem zdrowotny

C37 – nowotwór złośliwy grasicy

Grasiczaki są grupą nowotworów wywodzących się z tkanki nabłonkowej grasicy, mogą jednak zawierać także prawidłowe elementy limfatyczne występujące w tym narządzie. Dzieli się je na inwazyjne i nieinwazyjne (najczęstsze). Guzy grasicy stanowią ok. 20% guzów śródpiersia przedniego u dorosłych. Występują z częstością 0,15/100 000, najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia. W połowie przypadków choroba przebiega bezobjawowo i wykrywana jest przypadkowo. U ok. 35% chorych nowotwór powoduje ból za mostkiem, duszność i kaszel oraz objawy nużliwości mięśni (10-50%). Guzy grasicy mogą towarzyszyć chorobom autoimmunologicznym i chorobom układu krwiotwórczego, najczęściej niedokrwistości plastycznej. Grasiczak jest nowotworem złośliwym o powolnym przebiegu, postać naciekająca rokuje gorzej. 5 lat po leczeniu chirurgicznym przeżywa < 40% osób. Do wznowy miejscowej dochodzi u niemal 75% chorych. O złym rokowaniu świadczą: obecność przerzutów, rozmiar guza > 10 cm, ucisk tchawicy lub dużych naczyń, wiek < 30 lat, pochodzenie nabłonkowe guza, guzy mieszane, objawy hematologicznych zespołów paranowotworowych. Większość pacjentów z rakiem grasicy umiera w ciągu 3 lat od rozpoznania choroby.

C73 – nowotwór złośliwy tarczycy

Rak tarczycy to nowotwór złośliwy wywodzący się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - zróżnicowany (90% przypadków): brodawkowaty i pęcherzykowy,
 - niezróżnicowany (anaplastyczny; 2-5%);
- z komórek C (około pęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty (5%).

Innym, rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT).

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania dokrewnego. Zapadalność wynosi ok. 7,3 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. W Polsce rocznie obserwuje się > 1700 nowych zachorowań.

Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny. U części chorych wskutek przerzutów powiększone są węzły chłonne szyjne. Szybki wzrost guzka, jego wzmoczona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chryпка występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim w raku rdzeniastym tarczycy jest biegunka, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych.

Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka. Bardzo dobrym rokowaniem charakteryzuje się mikrorak. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, jednak w fazie rozsiewu odległego (rokowanie gorsze) mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowaty tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc. Rak niezróżnicowany związany jest z szybkim wzrostem i zgonem z uduszenia (6-12 miesięcy od pierwszych objawów bez względu na rodzaj leczenia). W nieleczonych rakach rdzeniastych przebieg jest również niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem na ogół w ciągu kilku lat.

D44 z rozszerzeniami – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (endokrynne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Zalicza się do nich nowotwory wywodzące się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy, komórek gruczołowych przytarczyc i kory nadnerczy (gruczolaki i raki);
- komórek neuroendokrynych przysadki (gruczolaki i bardzo rzadko raki), komórek C tarczycy (rak rdzeniasty tarczycy) oraz rdzenia nadnerczy (guzy chromochłonne łagodne i złośliwe), komórek tzw. rozproszonego układu endokrynnego (DES, diffuse endocrine system) w obrębie układu pokarmowego (guzy neuroendokryne trzustki i innych części układu pokarmowego) i oddechowego (rakowiaki typowe i atypowe, drobnokomórkowy rak i wielkokomórkowy rak neuroendokryny) oraz w innych lokalizacjach (np. grasicy, jajnik i jądro).

Nowotwory wewnątrzwydzielnicze bardzo często są nowotworami łagodnymi (guzy przysadki, przeważająca część guzów kory i rdzenia nadnerczy, większość guzów tarczycy) lub guzkami hiperplastycznymi (guzki

tarczycy). Przynajmniej połowa nowotworów endokrynych (łagodne i złośliwe) nie wykazuje czynności hormonalnej, ale często zachowują wrażliwość na bodźce hormonalne (podczas transformacji złośliwej niektóre, zwłaszcza niżej zróżnicowane, tracą hormonowrażliwość).

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi. Poza rakiem tarczycy i guzami neuroendokrynymi przewodu pokarmowego częstość występowania żadnego nowotworu układu wydzielania wewnętrznego nie przekracza 1/105. Wszystkie nowotwory układu endokrynnego spełniają definicję nowotworu rzadkiego (częstość występowania < 6/105).

Nowotwory endokryne dzielą się na sporadyczne lub dziedziczne, tzn. związane z zespołami mnogich nowotworów endokrynych (MEN). W związku z tym wyróżnia się następujące nowotwory endokryne: rakowiaki, wyspiaki, guzy chromochłonne, neuroendokryne nowotwory anaplastyczne i raki drobnokomórkowe inne niż pochodzenia płucnego, nowotwory typu MEN1 (wyspiaki trzustki, gruczolaki przysadki, gruczolaki lub hiperplazja przytarczyc) i nowotwory typu MEN2 (MEN2A – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, hiperplazja przytarczyc; MEN2B – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, nerwiaki). Do innych dziedzicznych zespołów nowotworowych obejmujących guzy endokryne należą: zespół von Hippa i Lindaua – naczyńki OUN, guzy chromochłonne, zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków – nieczynne przyzwojaki albo guzy chromochłonne.

Guzy nadnerczy mogą wydzielać: hormony (parathormon – nowotwór przytarczyc, androgeny – nowotwór nadnerczy) oraz inne substancje (glikokortykosteroidy, mineralokortykoidy – nowotwory nadnerczy, katecholaminy – przyzwojaki). Ponadto można zaobserwować: nadciśnienie tętnicze napadowe lub utrwalone, ból głowy, nadmierne pocenie się, kołatanie serca, bledność skóry, drżenie mięśniowe, uczucie niepokoju, hipotensję ortostatyczną (guz chromochłonny), nasilenie hiperkalcemii, hipofosfatemii (nowotwory przytarczyc), wodogłowie (szyszyniak zarodkowy). W ok. 60% przypadków w chwili rozpoznania nowotworu nadnercza obecne są przerzuty do węzłów chłonnych i/lub odległych narządów (wątroby, płuca).

W przypadkach guzów łagodnych rokowanie jest pomyślne. 5 lat od rozpoznania raka nadnercza przeżywa na ogół < 20% chorych.

D44.3 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka.

Guzy przysadki ze względu na inwazyjność miejscową i złośliwość dzielimy na gruczolaki (najczęstszy): inwazyjny i nieinwazyjny, w zależności od czynności hormonalnej może być: prolaktynowy (ok. 40%), somatotropinowy – GH (20%), kortykotropinowy – ACTH (10%), gonadotropinowy – FSH lub LH, tyreotropinowy – TSH, alfoma – α SU (< 30%), nieczynny hormonalnie (kilka %); guzy mieszane, wydzielające więcej niż jeden hormon (najczęściej GH i prolaktynę), stanowią ok. 25% wszystkich gruczolaków oraz raki (bardzo rzadki).

Gruczolaki przysadki stanowią ok. 10% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Gruczolaki przysadki to guzy monoklonalne, powstałe w wyniku mutacji pojedynczej komórki. Często prowadzą do nadczynności przysadki, rzadziej do jej niedoczynności.

Roczna zapadalność szacowana jest na: 6/100 000 przypadków dla guza prolaktynowego, 4/mln dla guza GH, 0,1-1/100 000 dla guza ACTH.

W guzach czynnych hormonalnie objawy zależą od rodzaju wydzielanego hormonu. Guz prolaktynowy prowadzi do zaburzeń lub braku miesiączki i mlekotoku u kobiet, impotencji u mężczyzn oraz zmniejszonego libido, niepłodności, hipogonadyzmu, zmniejszenia masy kostnej. Guz GH daje objawy akromegalii (powiększenie twarzoczaszki, rąk, stóp, rozrost tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych) lub gigantyzmu. Guz ACTH wywołuje chorobę Cushinga (objawy związane z hiperkortyzolemią). Guzy wydzielające hormony glikoproteinowe lub ich wolne podjednostki, prowadzą najczęściej do objawów niedoczynności przysadki, a w przypadku wydzielania TSH – nadczynności tarczycy. Większość „nieczynnych hormonalnie” guzów przysadki (głównie guzów gonadotropinowych) stanowi powolnie rosnące makrogruczolaki, które powodują objawy neurologiczne: ból głowy, postępującą utratę wzroku oraz niedoczynność przysadki. Jedynie kilka procent gruczolaków nie zawiera żadnych ziarnistości wydzielniczych i nie wydziela żadnych hormonów.

Naturalny przebieg większości gruczolaków jest łagodny, z niewielką dynamiką wzrostu.

Należy mieć na uwadze fakt, iż część z rozpatrywanych wskazań zalicza się do chorób rzadkich (w nawiasie podano szacowaną częstość występowania x/100,000): grasiczak (0.25), rak rdzeniasty tarczycy (7), mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1 (11), mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (2.9) czy czaszokardlak (2).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- Uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny,
- Poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- Uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekrecji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

Alternatywne technologie medyczne

Nowotwór złośliwy grasicy (C37): wytyczne amerykańskie (NCCN) wskazują na zastosowanie obok oktreotydu (również typu LAR) w ramach II linii chemioterapii, leków takich jak: etopozyd, pemetreksed, ifosfamid, 5-FU i leukoworynę, gemcytabinę i paklitaksel. W zaleceniach ESMO w kontroli objawów rekomenduje się zastosowanie analogów somatostatyny, czyli m. in. lanreotydu.

Nowotwór złośliwy tarczycy (C73): wytyczne PUO wskazują na rozważenie w nieoperacyjnym raku rdzeniastym zastosowania w farmakologicznym leczeniu uzupełniającym analogów somatostatyny, tj. lanreotydu obok oktreotydu). Wytyczne brytyjskie (BTA/RCP) wymieniają analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) w leczeniu paliatywnym.

Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego (D44):

Zespół MEN-1: w przypadku choroby resztkowej lub nawrotu, poprawę przynieść może - analog somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd), interferon alfa (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami somatostatyny), napromieniowanie zewnętrzne, zastosowanie radiofarmaceutyków zawierających analog somatostatyny oraz streptozotocyna w skojarzeniu z fluorouracylem i/lub doksorubicyną. W rzadkich przypadkach rakowiaki mogą reagować na skojarzone podawanie etopozydu i cisplatyny.

Zespół MEN-2: postępowaniem z wyboru, niezależnie od typu zespołu MEN-2, jest najczęściej wykonanie całkowitej tyreoidektomii z usunięciem węzłów chłonnych kompartmentu centralnego szyi. Napromieniowanie zewnętrzne jest, według niektórych autorów, stosowane niekiedy na etapie uogólnienia się procesu chorobowego. Chemioterapia z użyciem różnych cytostatyków przynosi poprawę u około 15–30% chorych. Innym kierunkiem leczenia zachowawczego jest wykorzystanie analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) w przypadku wystąpienia objawów uogólnienia choroby (biegunka, napady zaczerwienienia, utrata masy ciała czy bóle kości). Analogi te niekiedy łączy się z interferonem alfa.

Guz chromochłonny: u chorych ze złośliwym guzem chromochłonnym należy dążyć do operacyjnego usunięcia guza w jak największym możliwym zakresie. Jest to postępowanie z wyboru umożliwiające wyleczenie pacjenta. W nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych ważne miejsce w terapii zajmuje leczenie jodem radioaktywnym na nośniku MIBG. Dane dotyczące CTH złośliwych guzów chromochłonnych są niejednoznaczne. Najlepiej udokumentowanym postępowaniem chemioterapeutycznym jest schemat złożony z cyklofosfamidu, winkrystyny i dakarbazyny.

Eksperti kliniczni wymieniają wśród technologii alternatywnych: leczenie chirurgiczne, analogi somatostatyny długodziałające, chemioterapię, znakowane izotopowo analogi somatostatyny oraz radioterapię. Technologie odnoszą się do wszystkich wskazań.

Skuteczność kliniczna

C37 Nowotwór złośliwy grasicy

Do analizy skuteczności oktreotydu w nowotworach złośliwych grasicy włączono 1 przegląd systematyczny: Falkson 2009 (analizujący 2 badania pierwotne: Loehrer 2004 i Palmieri 2002) oraz jedno badanie retrospektywne Longo 2012.

W badaniu prospektywnym Loehrer 2004 (N=38), odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 5,3%, natomiast odpowiedzi częściowych 26,3%. Odsetek pacjentów z 2-letnim okresem przeżycia wyniósł 75,7%, natomiast mediana PFS wyniosła 2 miesiące dla monoterapii oktreotydem oraz 9,2 mies. dla oktreotydu i prednizonu łącznie.

W badaniu prospektywnym Palmieri 2002 (N=16), odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 6%, natomiast odpowiedzi częściowych 31%. Odsetek pacjentów z 2-letnim okresem przeżycia wyniósł 30%, odsetek pacjentów z 2-letnim przeżyciem bez progresji – 25%, natomiast mediana czasu przeżycia – 15 miesięcy.

W badaniu retrospektywnym Longo 2012 (N=12) stwierdzono: 25% odpowiedzi częściowych i brak odpowiedzi całkowitych. Mediana PFS wyniosła 8 miesięcy.

Autorzy przeglądu Falkson 2009 uznali, iż na podstawie zgromadzonych danych, oktreotydu może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku choroby nawracającej.

Do przeglądu systematycznego Wei 2013 nie włączono żadnych badań (kryterium metodyczne dotyczyło badań RCT).

C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

Do analizy efektywności klinicznej oktreotydu w nowotworach złośliwych tarczycy włączono jedno badanie prospektywne (Frank-Raue 1995) oraz 6 serii przypadków (Kohlfuerst 2006, Lupoli 1996, Zlock 1994, Modigliani 1992, Mahler 1990 i Modigliani 1989).

W badaniu prospektywnym Frank-Raue 1995 (N=7), w zakresie wystąpienia objawów klinicznych, zaobserwowano 3/7 przypadki progresji i 1/7 przypadek częściowej remisji. Ocena stężenia kalcytoniny (marker guza) wykazała progresję u 5 pacjentów, częściową remisję u 1 pacjenta i małą odpowiedź u 1 pacjenta. Ocena stężenia CEA (antygen rakowopłodowy - marker guza) wykazała progresję u 3 pacjentów, brak zmian u 2 pacjentów i małą odpowiedź u 2 pacjentów. W zakresie zmian morfologicznych stwierdzono progresję u 2 pacjentów, brak zmian u 4 pacjentów i częściową remisję u 1 pacjenta.

W badaniach Kohlfuerst 2006 (N=8) oraz Zlock 1994 (N=6) u wszystkich pacjentów doszło do progresji choroby w trakcie leczenia. W badaniu Lupoli 1996 (N=8) przy jednoczesnym obniżeniu stężenia markerów guza (kalcytonina i CEA) nie obserwowano istotnych zmian w rozmiarze przerzutów. W badaniu Modigliani 1992 (N=14) nie stwierdzono związku pomiędzy podawaniem oktreotydu a zmianą poziomu kalcytoniny, jak również nie stwierdzono u pacjentów obiektywnych przeciwnowotworowych efektów działania oktreotydu, tylko u jednego pacjenta doszło do zmniejszenia szyjnych węzłów chłonnych (pacjent z wolno rozwijającym się MTC). U pozostałych pacjentów stwierdzono dalszy rozwój przerzutów.

W badaniu Mahler 1990 (N=3), spadkowy trend stężenia kalcytoniny utrzymywał się u 2 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy i syndromem MEN IIa po 15 i 17 miesiącach, u jednego z nich stężenie CEA spadło do 84% wartości wyjściowej, natomiast u drugiego powróciło do wartości wyjściowej. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę kliniczną: nastąpiło złagodzenie biegunki, a pacjenci przybrali na wadze. Po 3 mies. u 3-iej pacjentki (sporadyczna postać choroby) stwierdzono brak skuteczności leczenia - zmarła po 6 mies. od rozpoczęcia terapii.

W badaniu Modigliani 1989 (N=18) zaczerwienienie skóry poprawiło się u 4 na 5 pacjentów, natomiast biegunka u 2 na 9 pacjentów. Stężenie kalcytoniny spadło u 8 na 18 pacjentów. Nie stwierdzono wpływu oktreotydu na stężenia CEA. Leczenie oktreotydem było dobrze tolerowane.

D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego

Do analizy skuteczności oktreotydu w leczeniu zespołu MEN włączono 3 serie przypadków: Burgess 1999, Faggiano 2008 oraz Mahler 1990.

W badaniu Faggiano 2008 (N=8) normalizację hiperkalcemii i hiperkalcurii stwierdzono odpowiednio u 75 i 62,5% pacjentów, zaobserwowano również znaczący wzrost fosforu w surowicy oraz prognozy nerkowego dla fosforanów. Stężenie parathormonu w surowicy istotnie zmniejszyło się u wszystkich pacjentów, ale uległo unormowaniu tylko u 2 z nich.

W badaniu Burgess 1999 (N=5), u wszystkich pacjentów zaobserwowano spadek stężenia gastryny do maks. 25% wartości wyjściowej. U 3 pacjentów poziom stężenia podjednostki glikoproteiny alfa unormował się. Przerzuty stwierdzone u 2 pacjentów uległy zmniejszeniu lub stabilizacji. W każdym przypadku stwierdzono poprawę objawową. Żaden z pacjentów nie doświadczył działań niepożądanych związanych ze stosowaniem oktreotydu.

W badaniu Mahler 1990 (N=3), spadkowy trend stężenia kalcytoniny utrzymywał się u 2 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy i syndromem MEN IIa po 15 i 17 miesiącach, u jednego z nich stężenie CEA spadło do 84% wartości wyjściowej, natomiast u drugiego powróciło do wartości wyjściowej. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę kliniczną: nastąpiło złagodzenie biegunki, a pacjenci przybrali na wadze.

Ponadto do grupy D44 włączono 1 badanie prospektywne Lamarre-Cliche 2001 (N=10), analizujące pacjentów z guzem chromochłonny, niektórzy również z zespołem MEN2A czy zespołem Hippel Lindau. W badaniu tym (N=10), podawanie oktreotydu LAR nie wpłynęło znacząco na zmianę objawów, ciśnienia krwi, stężenia glukozy we krwi, stężenia katecholamin i chromograniny A w osoczu czy wydalania metanefryny.

Do analizy efektywności klinicznej oktreotydu w leczeniu guzów chromochłonnych nadnerczy włączono jedno, krótkie badanie RCT Plouin 1995. W badaniu tym, podawanie oktreotydu w porównaniu do placebo nie miało wpływu na ciśnienie krwi, stężenie neuropeptydu Y w osoczu oraz stężenie katecholaminy w osoczu i moczu u pacjentów z guzem chromochłonny. Odnotowano wzrost stężenia glukozy we krwi w grupie placebo (5,4 mmol/l) w porównaniu do grupy oktreotydu (7,8 mmol/l), $p < 0,01$.

D44.3 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadka

W badaniu kliniczno-kontrolnym Fusco 2012 (N=39) w zakresie oceny rozmiaru guza stwierdzono w grupie eksperymentalnej stabilizację u 81% oraz wzrost u 19% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej stabilizację u 47%. a wzrost u 53% pacjentów. Nie zaobserwowano zmian w ocenie pola widzenia i czynności przysadki u jakiegokolwiek pacjenta.

W badaniu jednoramiennym Warnet 1997 (N=24), po 2 miesiącach poprawę w zakresie pola widzenia odnotowano u 9 pacjentów, spośród nich dodatkowo u 5 stwierdzono poprawę w zakresie ostrości widzenia. Po 2 miesiącach zaobserwowano również redukcję rozmiaru guza u 3 pacjentów, brak zmian w rozmiarze w przypadku 2 pacjentów oraz powiększenie guza u 1 pacjenta. Podawanie oktreotydu przerwano u 13 pacjentów z powodu braku skuteczności terapii.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono badanie Loehrer 2004, w którym wyszczególniono ciężkie zdarzenia niepożądane występujące po podaniu oktreotydu w populacji pacjentów z zaawansowanym grasiczakiem lub rakiem grasicy. W ww. badaniu wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych w stopniu 3, 4 lub 5 były: hiperglikemia (16%), biegunka (8%), trombocytopenia (8%), anemia (8%) i inne – nieokreślone (10%). W przypadku pozostałych badań autorzy wymieniali niewielką liczbę łagodnych działań niepożądanych i/lub wskazywali na dobrą tolerancję na leczenie oktreotydem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymienionych w ChPL a zgłaszanych w badaniach klinicznych bardzo często (częstotliwość $\geq 1/10$) należały: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, ból w miejscu podania.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla nowotworów złośliwych grasicy odnaleziono 5 wytycznych – wszystkie zalecają oktreotydu, głównie w kontrolowaniu objawów. Dla nowotworów złośliwych tarczycy odnaleziono 6 wytycznych: 3 pozytywne, rekomendujące stosowanie oktreotydu w celu kontrolowania wzrostu guza oraz 3 negatywne niezalecające stosowania oktreotydu. Dla nowotworów endokrynych odnaleziono 8 wytycznych - wszystkie zalecające oktreotydu, m.in. w guzach chromochłonnych, przyzwojakach, zespole MEN-1 związanym z guzami przysadki lub komórek trzustkowych, nieoperacyjnym pierwotnym zespołem MEN 1 lub z przerzutami, rakowiaków grasicy, nieoperacyjnych lub słabo zróżnicowanych NET.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną (HAS 2001 i 2006), z pozytywną rekomendacją odnośnie zastosowania oktreotydu w leczeniu niesekrecyjnych gruczołaków.

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

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.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-34/2013, Podanie oktreotydu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C.37; C.73; D.44.3; D.44, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 218/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundowanie leku Plaquenil (hydroksychlorochina) tabletki po 200 mg we wskazaniu niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie

Brak jest przekonujących dowodów naukowych na skuteczność preparatu Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu niezróżnicowana choroba tkanki łącznej. Lek nie jest rekomendowany i refundowany w żadnym z krajów UE w rozpatrywanym wskazaniu, ale jest on stosowany przez większość polskich specjalistów. Jest to interwencja tania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

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.).

Za zgodą Ministra Zdrowia wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Niezróżnicowana choroba tkanki łącznej (UCTD) – jest zespołem objawów spotykanych w układowych chorobach tkanki łącznej, ale nie spełniających kryteriów diagnostycznych żadnej z nich przez okres dłuższy niż 3 lata. U wszystkich chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych. UCTD charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, bez zajęcia narządów wewnętrznych. Najczęstszymi objawami są: ból stawów, zapalenie stawów, objaw Raynauda, zajęcie skóry i błon śluzowych oraz objawy zespołu Sjögrena. W leczeniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne,



hydroksychlorochinę lub chlorochinę oraz małe dawki glikokortykosteroidów. Rokowanie jest pomyślne.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Plaquenil (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbacze, insektycydy i repelenty, leki przeciwprotozalne, antymalaryczne, aminochinoliny, kod ATC: P01BA02), zawiera substancję czynną siarczan hydroksychlorochiny. Hydroksychlorochina (HCQ) należy do środków antymalarycznych, którym przypisuje się również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane. Wykazano, że hamuje ona aktywację receptorów TLR. Receptory TLR (ang. Toll-like receptors) tworzą jeden z głównych systemów wczesnego ostrzeżenia w układzie immunologicznym.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi przez AOTM, Plaquenil (w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych (wskazania: leczenie supresyjne i leczenie ostrych ataków malarii z powodu zarażenia *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* oraz podatnych szczepów *P. falciparum*; RZS oraz krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty), a spośród krajów Unii Europejskiej np. w Wielkiej Brytanii (wskazania: u dorosłych – RZS, krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty, choroby dermatologiczne powodowane lub nasilające się pod wpływem światła słonecznego; u dzieci – młodzieńcze układowe zapalenie stawów (w skojarzeniu z innymi terapiami), krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty).

Alternatywne technologie medyczne

Za najważniejszy komparator dla hydroksychlorochiny - dotychczas refundowany w rozpatrywanym wskazaniu i który w praktyce medycznej prawdopodobnie może być zastąpiony przez ocenianą technologię – należy uznać inny lek przeciwmalaryczny – chlorochinę, wypieraną przez hydroksychlorochinę ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa. Arechin (chlorochina) jest obecnie refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: chorobach autoimmunizacyjnych; porfirii skórnej późnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań pierwotnych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz, które dotyczyłyby stosowania produktu leczniczego Plaquenil w niezróżnicowanej chorobie tkanki łącznej. Zidentyfikowano jedynie jedno opracowanie stanowiące przegląd literatury, w którym hydroksychlorochina wymieniona jest jako jedna z opcji podczas leczenia zespołów nakładających się.

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny w rozpatrywanym wskazaniu; odnaleziono natomiast informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania leków przeciwmalarycznych w chorobach reumatycznych.

Wyniki odnalezionych badań sugerują, że stosowanie hydroksychlorochiny w czasie ciąży jest bezpieczne i uzasadnione (aby uniknąć zaostrzenia choroby). Dotąd odnotowano więcej niż 250 żywych urodzeń wśród kobiet z chorobami tkanki łącznej leczonych hydroksychlorochiną podczas całej ciąży. W badaniach nie zaobserwowano nieprawidłowości we wzroście płodu, w ocenie wizualnej lub deficytów słuchu. Ilość otrzymanej hydroksychlorochiny z mlekiem matki jest bardzo niska i może być uznana za nietoksyczną. Stwierdza się również, że aktualne dane sugerują brak toksyczności ocznej płodowej powodowanej stosowaniem leków przeciwmalarycznych podczas ciąży. Dalsze badania są uzasadnione, aby potwierdzić niskie ryzyko toksyczności ocznej u dzieci po prenatalnej ekspozycji na leki przeciwmalaryczne (Costedoat Chalumeau 2003, Costedoat-Chalumeau 2005, Osadchy 2011).

Odnaleziono również informację o lepszym profilu bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w stosunku do chlorochiny pod względem występowania zaburzeń przewodzenia serca, jednakże w dyskusji

zwrócono uwagę na niewielką liczebność badanej próby i konieczność powtórzenia obserwacji na większej grupie pacjentów (Costedoat-Chalumeau 2007).

Rodzaj zastosowanego leczenia wykorzystującego leki przeciwmalaryczne u osób z chorobami reumatycznymi nie miał istotnie statystycznego wpływu na konieczność zaprzestania terapii (HCQ vs. CQ), natomiast niekorzystne działania okulistyczne występują istotnie statystycznie rzadziej w przypadku stosowania hydroksychlorochiny zamiast chlorochiny (Jover 2012).

Na podstawie dostępnych danych, częstość występowania potwierdzonej toksyczności na siatkówkę u pacjentów leczonych HCQ w dawce <6,5 mg/kg/dzień wynosiła 0. Wśród pacjentów leczonych HCQ w dawce <6,5 mg/kg/dzień, u których funkcja nerek jest prawidłowa, rutynowe badanie oczu nie jest wskazane. U pacjentów, u których dzienna dawka przekracza 6,5 mg/kg lub którzy brali HCQ nieprzerwanie przez ponad 10 lat, coroczne badania przesiewowe mogą być właściwe. Dane w odniesieniu do różnych ważnych aspektów toksyczności ocznej hydroksychlorochiny są ograniczone. Decyzja o odstawieniu leku musi być podjęta po uzgodnieniu z lekarzem prowadzącym pacjenta. Leczenie retinopatii spowodowanej hydroksychlorochiną nadal pozostaje wyzwaniem klinicznym (Levy 1997, Yam 2006).

Zgodnie z informacjami rejestracyjnymi amerykańskiej Agencji FDA (Food and Drug Administration):

- u niektórych pacjentów stosujących hydroksychlorochinę zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie funkcjonowania nerek,
- ze stosowaniem hydroksychlorochiny może się również wiązać retinopatia, która zależy od wielkości stosowanej dawki. Jeśli terapia hydroksychlorochiną jest długotrwała zalecane jest co 3-miesięczne badanie wzroku (ostrości i pola widzenia, dna oka oraz badanie z użyciem lampy szczelinowej),
- jeśli zostaną stwierdzone jakiegokolwiek zaburzenia funkcjonowania nerek lub zaburzenia wzroku należy natychmiast zaprzestać podawania leku,
- należy również okresowo sprawdzać odruchy kolanowe, a w razie stwierdzenia osłabienia mięśni zakończyć podawanie leku,
- lek może być stosowany w czasie ciąży jeśli zdaniem lekarza korzyść przekracza potencjalne ryzyko,
- do możliwych reakcji niepożądanych należą: nerwowość, bóle i zawroty głowy, ataksja, zaburzenia widzenia, drżenie mięśni, retinopatia, łysienie, wyblakłość włosów, skazy krwi i inne.

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Plaquenil nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być on sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe. Dotychczas (dane z lat 2012 – 08.2013) w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 26 zgód (21 opakowań po 30 tabl., 29 opakowań po 60 tabl.) na refundację leku Plaquenil z Francji, na które przeznaczono ok. 406,59 – 591,99 PLN (op. 30 tabl.), 1092,18 – 1213,99 (op. 60 tabl.).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących rozpatrywanego wskazania.

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-OT-431-35/2012, Plaquenil (hydroxychloroquine) tabletki á 200 mg, we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, październik 2013 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: Sanofi-Aventis 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: Sanofi-Aventis Sp.z o.o



Opinia Rady Przejrzystości
nr 283/2013 z dnia 14 października 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję fluticasonum we wskazaniu: nieżyt
infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany
wysiękowym zapaleniem ucha, 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 fluticasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniu: nieżyt alergiczny nosa i niezasadne we wskazaniach: infekcyjny nieżyt nosa, infekcyjny nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha.

Uzasadnienie

Dowody skuteczności dotyczą jedynie nieżyty alergicznego nosa, który jest wskazaniem zarejestrowanym. Brak możliwości oszacowania populacji docelowej, oszacowania kosztów dla płatnika oraz przeprowadzenia pełnej i pogłębionej oceny zasadności refundacji w odniesieniu do każdego ze zleconych wskazań, uniemożliwia pełną realizację zlecenia Ministra.

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 **fluticasonum** we wskazaniach: **nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha**, 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 substancję czynną fluticasonum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” 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
489	fluticasonum	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/daw., 1 poj.a 120 daw., EAN 5909990570720	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha
490		Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/daw., 1 op.a 120 daw. (10 ml), EAN 5909990294817		
491		Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg, 28 poj., EAN 5909990933822		

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

Nieżyty nosa

Nieżytem nosa nazywa się zapalenie błony śluzowej, w przebiegu którego występuje jeden lub więcej z następujących objawów: niedrożność nosa, obecność wydzieliny, kichanie lub świąd. Można wyodrębnić 2 podstawowe grupy zapalnych nieżytów nosa: infekcyjny oraz alergiczny.

Uwzględniając czynnik etiologiczny infekcyjne dzieli się na: wirusowe, bakteryjne oraz grzybicze. Natomiast alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa klasyfikuje się jako sezonowe oraz całoroczne.

Podstawowym patogenem w nieżytach infekcyjnych są wirusy. Zakażenia bakteryjne mają najczęściej wtórny charakter i występują głównie u osób z zaburzeniami odporności miejscowej lub ogólnej, jak również w przypadkach upośledzonej drożności nosa. Coraz częściej rozpoznawane są zakażenia grzybicze, które charakteryzuje bardzo agresywny przebieg kliniczny.

Z powodu znacznego zanieczyszczenia środowiska naturalnego coraz częściej rozpoznawany jest nieżyt alergiczny. Częstość jego występowania zwiększa się wraz ze wzrostem rozwoju cywilizacyjnego. Nieżyty alergiczne mogą mieć charakter sezonowy lub całoroczny. Pierwszy z nich jest ściśle związany z okresem pylenia traw, zbóż lub chwastów. Stąd też nazywany jest pyłkowicą (pollinosis). Najczęściej stwierdzana jest nadwrażliwość na pyłki olchy, leszczyny i brzozy, bylicy oraz kupkówki pospolitej. W nieżytach całorocznych objawy występują przez cały rok. Czynnikiem wywołującym są najczęściej pleśnie, roztocza – w tym również kurzu domowego, sierści zwierząt, grzyby. Należy również pamiętać o uczuleniach wywołanych ukąszeniami owadów.

Zapalenia ucha środkowego

Stan zapalny w obrębie ucha środkowego stanowi istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny w codziennej praktyce klinicznej. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat obserwowany jest stały wzrost częstości zachorowań na zapalenie ucha środkowego, zwłaszcza u dzieci. Ponad 80% dzieci do 3. roku życia przeżyło przynajmniej 1 epizod zapalenia ucha. Ze statystycznego punktu widzenia ostre zapalenie ucha zajmuje pierwsze miejsce wśród chorób zapalnych wieku dziecięcego oraz przyczyn niedosłuchu u małych pacjentów. Jest także najczęstszą przyczyną stosowania antybiotykoterapii u dzieci. W związku z powszechnym stosowaniem antybiotyków zwiększa się odsetek zakażeń opornymi szczepami bakterii (zwłaszcza bakteriami wytwarzającymi β-laktamazy), niewrażliwymi na stosowane powszechnie antybiotyki β-laktamowe – penicyliny i cefalosporyny starszych generacji.

Zgodnie z tradycyjnym podziałem obowiązującym w otolaryngologii, przez zapalenie ucha ośrodkowego rozumie się jedną z trzech jednostek chorobowych: ostre zapalenie ucha środkowego, wysiękowe zapalenie ucha środkowego oraz przewlekłe zapalenie ucha środkowego. Nie są to całkowicie odrębne schorzenia ze względu na miejsce toczącego się procesu zapalnego, rolę trąbki słuchowej w patogenezie zapaleń oraz częściowo wspólną florę bakteryjną.

Pod pojęciem ostrego zapalenia ucha środkowego należy rozumieć stan zapalny wyściółki rozwijający się za zachowaną błoną bębenkową, przebiegający z ogólnymi objawami infekcji górnych dróg oddechowych. Zapalenie wywołane jest przez patogeny wirusowe i/lub bakteryjne.

Wysiękowe zapalenie ucha środkowego to proces zapalny prowadzący do zalegania płynu w przestrzeniach ucha środkowego, przy zachowanej błonie bębenkowej i bez istotnych cech zapalenia. Stan ten jest z reguły przewlekły i trwa miesiące lub lata. Czynniki sprzyjające wysiękowemu zapaleniu ucha środkowego to

upośledzenie drożności nosa, a w konsekwencji i trąbki słuchowej, słabe upowietrzenie wyrostka sutkowatego, niedojrzałość układu odpornościowego, nawracające infekcje górnych dróg oddechowych oraz przerost migdałka gardłowego.

Przewlekłe zapalenie ucha środkowego to przewlekły proces zapalny z trwałym ubytkiem błony bębenkowej, stałym lub okresowym wyciekami z ucha i niedosłuchem przewodzeniowym (a z upływem czasu także przewodzeniowo-odbiorczym).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Flutikazon występuje w formie furoinianu (FF) lub propionianu flutikazonu (FP). W chwili obecnej do obrotu na terenie Polski dopuszczone są 3 produkty lecznicze zawierające substancję czynną propionian flutikazonu i przeznaczone do stosowania do nosa: Fanipos, Flixonase i Flixonase Nasule.

Propionian flutikazonu jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu na błonę śluzową nosa. Podawany donosowo propionian flutikazonu powoduje niewielkie zahamowanie lub nie hamuje osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Po miejscowym zastosowaniu propionianu flutikazonu (200 µg/dobę) na błonę śluzową nosa nie stwierdzono w porównaniu do placebo znamiennych zmian stężenia kortyzolu w osoczu w ciągu 24 godzin, wyrażonego wielkością pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia kortyzolu w osoczu od czasu (proporcja 1,01; 90%CI 0,9-1,14).

Propionian flutikazonu jest szybko usuwany z krwiobiegu, głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego do nieaktywnej pochodnej karboksylowej. Reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym CYP3A4. Połknięta część dawki propionianu flutikazonu ulega w dużym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol i rytonawir), ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na propionian flutikazonu.

Produkt leczniczy Flixonase, aerozol do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania do nosa. Produkt leczniczy Flixonase Nasule, krople do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na błonę śluzową nosa u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Fanipos przeznaczony jest wyłącznie do podawania donosowego.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Flixonase Nasule, krople do nosa w leczeniu polipów nosa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Produktu leczniczego Fanipos nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 4 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Brak odpowiednich danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania propionianu flutikazonu u kobiet w ciąży. Brak także danych dotyczących przenikania propionianu flutikazonu do mleka kobiet karmiących piersią.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości produkty lecznicze Fanipos, Flixonase i Flixonase Nasule uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją w przedmiotowych wskazaniach. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, począwszy od 1 maja 2012 r. dla pacjentów z nieżytem infekcyjnym lub alergicznym nosa oraz nieżytem trąbki słuchowej powikłanym wysiękowym zapaleniem ucha, leki te są dostępne za 50% odpłatnością.

Tabela 2. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną propionian flutikazonu w Polsce.

Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Wskazanie zarejestrowane:		
			Zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego)	Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa	Leczenie polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych
Fanipos	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	08/02/2006	+	+	-
Flixonase	GlaxoSmithKline Export Ltd., Wielka Brytania	13/01/1994	+	+	-
Flixonase Nasule	GlaxoSmithKline Export Ltd., Wielka Brytania	22/04/2002	-	-	+

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach – nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- inne donosowe glikokortykosteroidy (np. furoinian flutikazonu i furoinian mometazonu);
- leki przeciwhistaminowe;
- leki obkurczające błonę śluzową,

przy czym wskazuje się, że najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze w tym przypadku są jednak glikokortykosteroidy.

Furoinian mometazonu w postaci preparatu Nasonex jest wskazany m.in. w objawowym leczeniu ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat.

Spśród kortykosteroidów do stosowania do nosa (z tej samej grupy limitowej, co flutikazon) refundowany w Polsce jest budezonid w postaci preparatu Tafen Nasal. Jest on refundowany we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych: leczenie i zapobieganie objawom podmiotowym i przedmiotowym sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz leczenie objawów podmiotowych i przedmiotowych polipów nosa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne oraz 1 skrócony raport HTA sporządzony przez kanadyjską agencję HTA (CADTH 2011), spełniające przyjęte kryteria włączenia. Należy jednak podkreślić, że wszystkie one dotyczą jedynie ANN (alergiczny nieżyt nosa). Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących infekcyjnego nieżytu nosa oraz nieżytu trąbki słuchowej powikłanego wysiękowym zapaleniem ucha. W przypadku tego drugiego wskazania przyczyną może być fakt, że w zdecydowanej większości wytycznych nie rekomenduje się stosowania donosowych kortykosteroidów w terapii wysiękowego zapalenia ucha.

Przegląd systematyczny Keith 2009: W 4 badaniach wykazano brak wpływu FP na objawy oczne lub wyniki były nieprzekonywujące. W 6 badaniach odnotowano pewne korzyści kliniczne FP w stosunku do objawów ocznych.

Przegląd systematyczny Benninger 2010: Dane, chociaż ograniczone, potwierdziły że steroidy donosowe powodowały największą poprawę dotyczącą objawów ze strony nosa u pacjentów z sezonowym ANN. Są także skuteczne w przypadku przewlekłego ANN, przy czym dane były o różnej jakości. Doustne leki przeciwhistaminowe mogą być równie efektywne u niektórych pacjentów.

Raport CADTH 2011: Autorzy podkreślili, że dowody porównujące efektywność kliniczną furoinianu flutikazonu w postaci sprayu do nosa z propionianem flutikazonu w takiej samej postaci są ograniczone. Dane potwierdziły, że oba leki mają podobną efektywność kliniczną w redukowaniu objawów ze strony nosa i oczu, z preferencją furoinianu flutikazonu opartą na właściwościach sensorycznych (zapach lub posmak). Przy czym w jednym z badań wykazano, że w porównaniu do placebo redukcja objawów nastąpiła już po pierwszym dniu leczenia w grupie otrzymującej FF lub po 2 dniach w grupie otrzymującej FP. Dane dotyczące działań niepożądanych były niespójne – w jednym z badań wskaźnik działań niepożądanych obu leków był podobny (17% FF i 18% FP), w drugim był on na korzyść furoinianu flutikazonu (12% FF i 21% FP).

Przegląd systematyczny Schäfer 2011: budezonid wykazał najwyższy współczynnik skuteczności, następnie furoinian mometazonu i triamkinolon (odpowiednio: 8, 7 i 5). Najniższy współczynnik działań niepożądanych uzyskały furoinian mometazonu i triamkinolon, a następnie propionian flutikazonu (odpowiednio: 1, 1 i 2). Ostatecznie furoinian mometazonu i triamkinolon osiągnęły indeks terapeutyczny (TIX) na poziomie 7 i 5, wykazując najwyższą skuteczność przy jednoczesnym niskim potencjale działań niepożądanych. Średnie wartości TIX uzyskały budezonid (TIX = 2) i propionian flutikazonu (TIX = 2), a niskie wartości dwuproponianu beklometazonu (TIX = 0,57) i furoinianu flutikazonu (TIX = 0,33). Systematyczna agregacja i analiza danych pozwoliła na zróżnicowanie istotności klinicznej poszczególnych preparatów kortykosteroidów donosowych.

Najczęściej raportowane działania niepożądane propionianu flutikazonu w formie donosowej obejmują: krwawienie z nosa, ból głowy, nieprzyjemny smak, nieprzyjemny zapach, suchość błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, suchość gardła, podrażnienie gardła.

Ogólnoustrojowe objawy mogą wystąpić po zastosowaniu niektórych donosowych kortykosteroidów, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach przez długi okres.

Zgłaszano, że niektóre donosowe kortykosteroidy mogą powodować opóźnienie wzrostu u dzieci, gdy są podawane w zalecanych dawkach. Zaleca się, aby wzrost u dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami do nosa był regularnie kontrolowany.

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 do opracowania włączono 21 rekomendacji dotyczących postępowania w alergicznym nieżycie nosa oraz wysiękowym zapaleniu ucha.

Odnalezione zalecenia rekomendują stosowanie glikokortykosteroidów w alergicznym nieżycie nosa, często jako pierwszą linię leczenia oddzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi. W wielu opracowaniach podkreśla się skuteczność tej grupy leków.

NICE poleca stosowanie u dzieci m. in. propionianu flutikazonu.

Donosowe kortykosteroidy mogą być stosowane u kobiet ciężarnych i karmiących z uwagi na niskie ryzyko oddziaływań uogólnionych.

Z kolei w przypadku wysiękowego zapalenia ucha kortykosteroidy nie są zalecane w większości odnalezionych wytycznych, zarówno w formie donosowej, jak i doustnej. Jedynie Ministerstwo Zdrowia Malezji dopuszcza stosowanie donosowych steroidów krótkookresowo (<6 tygodni) w leczeniu wysiękowego zapalenia ucha z współwystępującym alergicznym nieżytem nosa i przerostem migdałków u dzieci starszych niż 2-letnie.

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-434-28/2013, Flutikazon we wskazaniach: nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.