



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Rada Przejrzystości

**Protokół nr 35/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 18 listopada 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Cieślik Anna
3. Paweł Grieb
4. Lucjusz Jakubowski
5. Andrzej Kokoszka
6. Aleksandra Michowicz
7. Tomasz Pasiński
8. Zbigniew Szawarski
9. Barbara Wójcik-Klikiewicz
10. Marek Wroński – udział w posiedzeniu do pkt. 12 porządku obrad

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 Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) we wskazaniu: wildagliptyna i metformina w terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Seebri breezhaler (bromek glikopironium) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).
6. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL w zakresie - leczenie sunitynibem chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowatego (alveolar sorf part sarcoma; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG)” jako świadczenia gwarantowanego.



8. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leuprolelina we wskazaniu: nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa)” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
9. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - Ticlopidine w profilaktyce zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: prednisolonum, prednisonum, sulfasalazinum, methotrexatum, chloroquinum, tacrolimusum, cyclophosphamidum, azathioprinum w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: furosemid, deksametazon w postępowaniu wspomagającym przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym.
12. Przygotowanie opinii na temat zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - wybrane leki stosowane w padaczce:
 - 1) Ethosuximidum - padaczka z napadami nieświadomości dla dzieci do 3 roku życia;
 - 2) Gabapentinum - lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia;
 - 3) Lamotriginum - postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia;
 - 4) Levetiracetamum - napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia;
 - 5) Oxcarbazepinum - lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia;
 - 6) Phenobarbitalum - padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia; padaczka u dzieci;
 - 7) Tiagabinum - lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia;
 - 8) Topiramatum - lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia;
 - 9) Carbamazepinum - stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu
 - 10) Clonazepamum - padaczka u dzieci do 1 roku życia;
 - 11) Diazepamum - leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg.
13. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - 1) acebutololum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia;
 - 2) amiloridum + hydrochlorothiazidum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze oraz przewlekła choroba nerek - u dzieci do 18 roku życia;
 - 3) amlodipinum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia;
 - 4) doxazosinum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek - u dzieci do 18 roku życia;
 - 5) furosemidum we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci;
 - 6) indapamidum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia;
 - 7) metoprololum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia;
 - 8) propranololum we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego - u dzieci do 18 roku życia;

9) spironolactonum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze - u dzieci do 18 roku życia.

14. Losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 2, 9 i 16 grudnia 2013 r.

15. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

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

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonych konfliktów, dwóch członków Rady zostało jednomyślnie odsuniętych od głosowania nad tematem objętym 13 pkt. porządku obrad.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-21/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 850mg 60tb, kod EAN: 5909990082698 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos przewodniczącego Rady), 5 głosów przeciw;
- 2) Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 1000mg 60tb, kod EAN: 5909990082735 - w wyniku głosowania 5 głosów za (w tym głos przewodniczącego Rady), 5 głosów przeciw.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-18/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 2 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

Ad.6. Projekt opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, substancji czynnej sunitynib, przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-12-2011 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-9/2013 „Leuprorelina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa) (ICD-10 C48.0)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM-DS-434-20-2013 „Ticlopidinum we wskazaniu: profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.14. W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 2, 9 i 16 grudnia 2013 r.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-18/2013 „Deksametazon i furosemid we wskazaniu: postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.12. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-5/2013 „Leki stosowane w padaczce: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 2 głosach przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

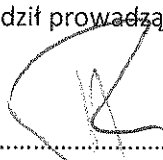
Ad.13. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-4/2013 „Stosowanie acebutololu, amliloridu + hydrochlorotiazazydu, amlodypiny, doksazosyny, furosemidu, indaparyny, metoprololu, propranololu i spironolaktonu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.15. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:00.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....

Tomasz Pasiński
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.
w sprawie oceny leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy
chlorowodorek) (EAN: 5909990082698) we wskazaniu
leczenie cukrzycy typu 2

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2,



produktu leczniczego Eucreas,

Rada uznaje



Uzasadnienie

Eucreas jest preparatem złożonym zawierającym metforminę i wildagliptynę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej. Metformina jest podstawowym lekiem stosowanym w cukrzycy typu 2, podczas gdy wildagliptyna jest innowacyjnym inhibitorem enzymu DPP-4 działającym hipoglikemizująco poprzez wpływ na układ inkretynowy. Proponowane wskazania do stosowania leku Eucreas mieszczą się w charakterystyce produktu leczniczego i są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi podawane doustnie leki inkretynowe są w cukrzycy 2 typu zalecanym składnikiem terapii doustnej skojarzonej, która może być etapem pośrednim pomiędzy doustną monoterapią a insulinoterapią.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu: – leczenie cukrzycy typu 2:



Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za [REDAKTOWANE] we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w [REDAKTOWANE] następujących dawkach i opakowań:

- Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 850mg 60 tb, kod EAN: 5909990082698;
- Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 1000mg 60 tb, kod EAN: 5909990082735

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 850mg 60 tb, kod EAN: 5909990082698.

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi, które może być spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków: leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonilomocznika (PSM); leki antyhiperglikemiczne: pochodne biguanidu (metformina), leki hamujące α -glukozydazy (α G), inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Przedstawicielami grupy leków DPP-4 są wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznej kontroli glikemii przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Eucreas zawiera 2 substancje czynne wildagliptynę i chlorowodorek metforminy (grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD08). Są to substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: wildagliptyna z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa i metformina chlorowodorek - lek z grupy biguanidów.

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 należą:

- Metformina (w monoterapii lub stosowana w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD))
- Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2: średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH, neutral protamin Hagedorn); o długim czasie działania: insulina glargine, insulina detemir.
- Pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- Leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (DPP-4: sitagliptyna i wildagliptyna) jako terapia dodana do metforminy, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy,
- Inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu, można wyróżnić:

- Insulina detemir (Levemir);
- Insulina glargine (Lantus);
- Insulina NPH (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Humulin N, Humulin N Pen, Polhumin N);
- Metformina (Avamina, Eform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Metral, Siofor);
- Pochodne sulfonilomocznika: gliclazidum (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide), glimepiridum (Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidamid, GlimeHexal, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic), glipizidum (Glipizide BP) – finansowane we wskazaniu: cukrzyca;
- Akarboza (Adeksa, Glucobay) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca.

Natomiast leki inkretynowe (inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do analizy głównej:

- CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010): porównanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą z glimepirydem stosowanym w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET vs GLI/MET)
- Filozof 2010: porównanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą z gliklazidem stosowanym w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET vs GLK/MET)
- NCT 01233622: porównanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem względem placebo (WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI)

WIL/MET vs GLI/MET

- Znamienne korzystne efekty w postaci spadku masy ciała w grupie WIL/MET w porównaniu do GLI/MET, zarówno po 52, jak i 104 tyg. leczenia.
- IS różnice na korzyść WIL w częstości występowania hipoglikemii ogółem. W grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano żadnych przypadków hipoglikemii ciężkiej ani w okresie obserwacji 52 tyg., ani 104 tyg.

- Zarówno po 52, jak i po 104 tyg. leczenia w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.
- Wykazano różnice IS pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść WIL w zmniejszeniu udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji.
- W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrost parametru ISR-G.
- W grupie wildagliptyny zaobserwowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie glimepirydu zarejestrowano wzrost tego parametru.
- Znamienne większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie glimepirydu, natomiast w grupie wildagliptyny większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagonopodobnego.

WIL/MET vs GLK/MET

- Obserwacje w zakresie incydentów hipoglikemii przemawiają na korzyść interwencji WIL/MET, gdzie odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy GLK/MET.
- Terapia WIL/MET jest nie gorsza w redukcji HbA1c niż terapia GLK/MET po 52 tyg. leczenia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję HbA1c do wartości <7% rozłożyły się równomiernie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (wynik nieistotny statystycznie).
- W grupie GLK/MET znacząco częściej odnotowywano po 52 tyg. badania redukcję hemoglobiny glikowanej do wartości HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (WIL/MET). Wykazano IS na korzyść GLK/MET. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o braku istotności klinicznej.
- Leczenie WIL jest terapią nie gorszą niż terapia GLK w poprawie kontroli glikemii mierzonej FPG.
- W grupie WIL/MET wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy komparatora, w której odnotowano wzrost masy ciała o 1,36 kg.

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

- Terapia WIL/MET/GLI w porównaniu z PL/MET/GLI przyniosła IS korzyści w następujących punktach końcowych: średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowych, redukcja HbA1C do poziomu <7% oraz redukcja poziomu HbA1C $\leq 6,5\%$, jak również średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych.
- Nie wykazano różnic IS pomiędzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienia po 24-tygodniowej terapii hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej.

Wildagliptyna vs insulinoterapia (pośrednia analiza porównawcza)

- Wyniki analizy pośredniej wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy WIL i GLARG u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.
- Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych.
- Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywanymi WIL i GLARG wyniosła -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46).
- OR wystąpienia poziomu HbA1c <7% w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynosi 1,47 (95% CI: 0,53; 4,14), a obliczony OR wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine równy jest 1,38 (95% CI: 0,25; 7,79).

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

WIL/MET vs GLI/MET

- WIL podawana w skojarzeniu z MET w dawce 50 mg 2x dziennie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa.
- Wyniki uzyskane po 52 tygodniach leczenia są zbliżone z wynikami uzyskanymi po 104 tygodniach.
- Po 104 tygodniach terapii wykazano różnice IS na korzyść WIL w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych (DN) ogółem, DN związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia DN, pozostałych klinicznie istotnych DN ogółem oraz pozostałych klinicznie istotnych DN związanych z obrzękiem.
- Częstość występowania zgonów po 2 latach zastosowanego leczenia w obu analizowanych grupach była zbliżona w obu grupach (brak różnic znamiennych statystycznie) oraz nie przekraczała 0,5%.
- Nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem. Wykazano IS różnice na korzyść WIL w częstości występowania zawału mięśnia serca.
- Wykazano ponadto IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz obrzęk obwodowy (104 tyg.)
- W przypadku pozostałych ocenianych po 104 tyg, leczenia działań niepożądanych (rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane CCV oraz klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM) nie uzyskano różnic IS pomiędzy grupą WIL a grupą GLI.

WIL/MET vs GLK/MET

- Wykazano IS wyniki na korzyść ocenianej interwencji dla takich punktów końcowych jak: działania niepożądane związane z leczeniem, astenia, drżenie oraz pocenie się.
- W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazano znamienności statystycznej.

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

- Dla 24-tygodniowego okresu leczenia WIL/MET/GLI lub PL/MET/GLI nie odnotowano IS różnic w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem oraz poważnych działań niepożądanych.
- Nie wykazano również IS dla większości działań niepożądanych według System Organ Class oraz występujących u $\geq 2\%$ pacjentów. Jedynie w przypadku zaburzeń związanych z układem nerwowym, zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną, jak również w szansie wystąpienia nadmiernego pocenia pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice IS na korzyść grupy kontrolnej.

Wildagliptyna vs insulinoterapia (pośrednia analiza porównawcza)

- Nie wykazano IS różnic w szansie wystąpienia: rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, jak również większości działań niepożądanych pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych działań niepożądanych (zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców)
- Różnice IS na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
- W przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano IS różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii WIL.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w [Redacted] dla porównania terapii: wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (terapię dwulekową) albo z metforminą i glimepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z odpowiednio – metforminą w połączeniu z glimepirydem albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy rozważono dwa warianty, dla każdego z nich dwa scenariusze sytuacyjne:

wariant analizy:

[Redacted text block]

wariant analizy:

[Redacted text block]

W scenariuszu nowym - podstawowym inkrementalne wydatki wyniosą:

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

Zalecenia PTD 2013 (Polska)

- Monoterapia metforminą (przy nietolerancji metforminy inhibitory DPP4 / sulfonilomocznik)
- Terapia dwulekowa (metformina + 1 lek z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory DPP-4)
- Terapia trójlekowa (metformina + 2 leki z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory a-glukozydazy / inhibitory DPP-4 / agoniści receptora GLP-1)
- Insulina bazowa (insulina NPH, analog długodziałający)

Zalecenia AACE 2013 (USA)

- Terapia dwulekowa metformina + inhibitor DPP-4 / pioglitazon tiazolidynodion / sulfonilomocznik
- Terapia trójlekowa (inhibitory DPP-4 (wildagliptyna) / agoniści receptora GLP + metforminą + tiazolidynodion / sulfonilomocznik

Zalecenia ADA 2013 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Przy braku skuteczności metforminy: antagoniści receptora GLP-1 / insulina.
- Brak informacji o wildagliptynie

Zalecenia CDA 2013 (Kanada)

- Leczenie zindywidualizowane: inhibitory DPP-4 (w tym: sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).

Zalecenia ADA/EASD2012 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Kombinacja 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonilomocznik, tiazolidynodion, inhibitory DPP-4- w tym wildagliptyna, agoniści GLP-1)
- W przypadku braku skuteczności ww. opcji zalecana insulinoterapia

Zalecenia IDF 2012 (Belgia)

- Monoterapia metforminą lub sulfonilomocznik / inhibitory alfa-glukozydazy
- Metformina + inhibitory alfa-glukozydazy / inhibitory DPP-4 / tiazolidynodion
- Insulina lub wprowadzenie trzeciego środka doustnego (inhibitor alfa-glukozydazy / inhibitor DPP-4 / tiazolidynodion / antagonist receptoru GLP-1)

Zalecenia ACP 2012 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Dodanie drugiego leku do metforminy
- Brak informacji o wildagliptynie

Zalecenia SIGN 2010 (Szkocja)

- Inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna)

- U pacjentów otyłych przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik zalecany agonista receptora GLP-1
- Insulinoterapii + kontynuacja doustnej terapii metforminą i sulfonilomocznikiem
- Antagoniści receptora GLP-1 dodawane jako trzeci lek

Zalecenia NICE 2010 (Wielka Brytania)

- Monoterapia metforminą / sulfonilomocznikiem
- Przy braku skuteczności ww. terapii inhibitory DPP-4 / tiazolidinonid / agoniści GLP-1
- Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zamiast sulfonilomocznika w ramach II linii
- Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w skojarzeniu z metforminą w I linii, gdy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca.

Zalecenia AACE/ACE2009 (USA)

- Monoterapia (metformina / tiazolidynodiony / inhibitory DPP-IV / inhibitory α -glukozydaz)
- Terapia skojarzona (metformina + sulfonilomocznik / inhibitor DPP-IV, agonista receptora GLP-1 /glinid)
- Trójlekowa terapia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy): metformina + agonista GLP-1 + TZD; metformina + agonista GLP-1 + glinid; metformina + agonista GLP-1 + sulfonilomocznik; metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; metformina + inhibitor DPP-IV + glinid; metformina + inhibitor DPP-IV + sulfonilomocznik.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Rekomendacja AWMSG 2013 (Walia)

- Niezalecana terapia cukrzycy typu 2 preparatem Eucreas

Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do AWMSG wniosku dot. oceny leku Eucreas w omawianych wskazaniach.

Rekomendacja SMC 2013 (Szkocja)

- Niezalecana trójlekowa terapia (Eucreas + sulfonilomocznik / insulina) cukrzycy typu 2

Uzasadnienie: Wildagliptyna/chlorowodorek metforminy (Eucreas) nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland, ze względu na niezłożenie przez podmiot odpowiedzialny wniosku do SMC.

Rekomendacja DHMA 2012 (Dania)

- Eucreas u pacjentów z cukrzycą typu 2,

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą max dawki metforminy w monoterapii/terapii skojarzonej metforminą i wildagliptyną w postaci osobnych tabletek.

Rekomendacja PBAC 2010 (Australia)

- Galvumet [wildagliptyna (50 mg) + chlorowodorek metforminy (500 mg, 850 mg lub 1000 mg)] jako alternatywna metoda leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Rekomendacja HAS 2009 (Francja)

- Rekomendacja pozytywna: Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) (50 mg + 1 000 mg) u pacjentów z cukrzycą typu 2 – refundacja na poziomie 65%.

Ograniczenie: przy brak kontroli glikemicznej za pomocą max dawki metforminy w monoterapii/terapii skojarzonej metformina + wildagliptyną w postaci osobnych tabletek

- Rekomendacja negatywna: Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) (50 mg + 850 mg) u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Uzasadnienie: Kliniczna korzyść dawki metforminy 850 mg dwa razy na dobę nie została udowodniona. Oczekiwana korzyść leczenia skojarzonego 50 mg + 850 mg nie została ustalona. Na niekorzyść ww. terapii przemawia także niekorzystny stosunek skuteczności do profili bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych informacji zastosowanie ww. terapii jest trudne do ustalenia. Dostępne są alternatywne produkty lecznicze.

Rekomendacja CANM 2009 (Hiszpania)

- Eucreas u pacjentów z cukrzycą typu 2

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą max dawki metforminy w monoterapii

Rekomendacja SMC 2008 (Szkocja)

- Eucreas 50mg/850mg oraz 50mg/1000mg u pacjentów cukrzycą typu 2,

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą metforminy w monoterapii, sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu.

Rekomendacja OSTEBA 2008 (Hiszpania)

- Eucreas w kontynuacji leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2

Dodatkowe uwagi Rady

Zasady refundacji i instrumenty podziału ryzyka dla leków inkretynowych powinny być przedmiotem analizy porównawczej uwzględniającej propozycje składane przez różnych producentów. Rada takiej metodologii zastosować nie może, gdyż wnioski dotyczące różnych leków z tej grupy są rozpatrywane przez różne składy Rady, na różnych posiedzeniach.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-21/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, listopad 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 Novartis Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.
w sprawie oceny leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy
chlorowodorek) (EAN: 5909990082735) we wskazaniu
leczenie cukrzycy typu 2

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2

[Redacted]

W związku

produktu leczniczego Eucreas,

Rada uznaje

Uzasadnienie

Eucreas jest preparatem złożonym zawierającym metforminę i wildagliptynę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej. Metformina jest podstawowym lekiem stosowanym w cukrzycy typu 2, podczas gdy wildagliptyna jest innowacyjnym inhibitorem enzymu DPP-4 działającym hipoglikemizująco poprzez wpływ na układ inkretynowy. Proponowane wskazania do stosowania leku Eucreas mieszczą się w charakterystyce produktu leczniczego i są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi podawane doustnie leki inkretynowe są w cukrzycy 2 typu zalecanym składnikiem terapii doustnej skojarzonej, która może być etapem pośrednim pomiędzy doustną monoterapią a prostą insulinoterapią.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu: – leczenie cukrzycy typu 2:

[Redacted]



Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, [REDAKTOR] we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach [REDAKTOR] następujących dawek i opakowań:

- Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 850mg 60 tb, kod EAN: 5909990082698;
- Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 1000mg 60 tb, kod EAN: 5909990082735

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) 50mg + 850mg 60 tb, kod EAN: 5909990082735.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku nr 240/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku nr 240/2013.

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-4350-21/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, listopad 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 Novartis Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.

Uzasadnienie

Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Jednak decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka tych działań niepożądanych. Brak ewidentnej przewagi glikopironiowego bromku nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.08.2013 r., znak MZ-PLR-460-19287-2/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), 44 mcg, 30 x 1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator, kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).



Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV₁, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Glikopironiowy bromek jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lek antycholinergiczny). Zgodnie z CHPL Seebri Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Alternatywne technologie medyczne

Zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego lub kombinacji leków z poniższych grup: SABA (ang. short acting β₂-agonists; krótko działające β₂-mimetyki), SAMA (ang. short-acting muscarinic antagonist; krótko działający antagoniści receptora muskarynowego), LABA (ang. long acting β₂-agonists; długo działający agoniści receptorów β-adrenergicznych), LAMA (ang. long acting muscarinic antagonists; długo działające leki przeciwcholinergiczne), wGKS (wziewne glikokortykosteroidy) + LABA, PDE4-inh (inhibitory fosfodiesterazy 4). Glikopironiowy bromek należy do grupy LABA. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium z grupy LAMA oraz salmetreol i formoterol z grupy LABA.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją – GLOW 2 (Kerwin 2012), SHINE (Bateman 2013) oraz SPARK 2013 (Wedzicha 2013). W badaniu GLOW 2 w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano GLY vs PLC vs TIO. W badaniu SHINE w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano QVA149 vs IND vs GLY vs PLC vs TIO.

Badania GLOW 2, SHINE oraz SPARK były wieloośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Wszystkie badania zostały opisane jako próby podwójnie zaślepione.

Należy jednak zauważyć, iż w każdym z badań ramię TIO nie było zaślepienie, zaś zaślepienie dotyczyło pozostałych ramion w badaniach.

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badania GLOW 2 i SHINE)

Wyniki obydwu grup (GLY vs TIO) w zakresie punktu końcowego FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) „trough” wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w zakresie poprawy parametru czynności płuc. W większości punktów czasowych nie odnotowano znamiennej (statystycznie lub klinicznie) przewagi żadnej z interwencji.

Dla zaostrzeń POChP nie przedstawiono porównania pomiędzy GLY a TIO. W badaniu GLOW 2 (52 tyg.) przedstawiono wyniki porównań dla GLY vs PLC (HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85), RR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87)) oraz TIO vs PLC (HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82), RR = 0,80 (95% CI: 0,59; 1,11)), gdzie HR było określane dla czasu do pierwszego zaostrzenia. W badaniu SHINE (26 tyg.) wyniki dla zaostrzeń POChP przedstawiono w części dotyczącej bezpieczeństwa – w grupie GLY zaostrzenia POChP odnotowano u 31,7% pacjentów, natomiast w grupie TIO u 28,8%, różnice nie były istotne statystycznie.

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie SPARK)

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badania GLOW 2 i SHINE)

Częstość zgonów oraz rezygnacji z udziału w badaniu SHINE w obydwu grupach była zbliżona.

Częstości ZN były zbliżone w grupach GLY i TIO. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 były zaostrzenie POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie GLY niż w grupie TIO (31,7% vs 28,8%).

W badaniu GLOW 2 (52 tyg.) częstość zgonów, częstość rezygnacji z udziału w badaniu, częstość zdarzeń niepożądanych oraz częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych były zbliżone w grupach GLY i TIO. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 było nasilenie objawów POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie GLY niż w grupie TIO (36,4% vs 33,7%). Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 było nasilenie objawów POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie TIO niż w grupie GLY (4,9% vs 3,6%).

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie SPARK)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Decyzją Komisji Europejskiej, warunkiem dopuszczenia do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego jest przeprowadzenie przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w porównaniu z tiotropium. Przyjęto dwie techniki analityczne, w zależności od ocenianej populacji pacjentów: CUA (analiza kosztów użyteczności) – dla populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP, CMA (analiza minimalizacji kosztów) – dla populacji pacjentów z ciężką do bardzo ciężkiej POChP.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Seebri Breezhaler we wnioskowanym wskazaniu. Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, stosujący podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby.

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący tj. brak refundacji glikopironiowego bromku w leczeniu POChP, oraz nowy tj.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Glikopironiowy bromek uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: CADTH / CDEC w 2013 r., AWMSG w 2013 r., SMC w 2012 r.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-18/2013, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc”, listopad 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 (Novartis Poland Sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.*



Opinia Rady Przejrzystości

nr 309/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leku sunitynib, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię dot. stosowania preparatu sunitynib, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. alveolar soft part sarcoma; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia w zaproponowanym programie lekowym.

Uzasadnienie

Rada nie znalazła danych naukowych uzasadniających utworzenie świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych, jakim jest zaproponowany program lekowy dla zastosowania sunitinibu w ASPS. Ze względu na brak wiarygodnych danych, zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych albo nie wymieniają ocenianej technologii albo rekomendują jej stosowanie w badaniach klinicznych.

Nie mniej, ze względu na liczebność populacji docelowej (ok. 4 przypadki/ rok), brak terapii alternatywnych oraz opisane czasy przeżycia całkowitego w wybranych przypadkach na poziomie 19 miesięcy skłaniają Radę do rekomendowania rozważenia pozostawienia możliwości finansowania sunitinibu w ściśle wybranych przypadkach ASPS w chemioterapii niestandardowej.

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktu leczniczego sunitynib u chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. *alveolar soft part sarcoma*; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu



miejscowego zaawansowania lub uogólnienia – w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich - alveolar soft part sarcoma (ICD-10: C48, C49)”.

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

Tryb wydania opinii

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



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg) jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg)” jako świadczenia gwarantowanego, przy czym w przypadku stwardnienia rozsianego powinna to być jedynie postać rzutowo-remisyjna.

Uzasadnienie

Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIg) w chorobach neurologicznych jako świadczenia gwarantowanego może być traktowane jako usankcjonowanie stanu faktycznego, gdyż technologia ta już obecnie jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 z „Katalogu świadczeń do sumowania” (świadczenie 5.52.01.00011464 – hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin, nie jest wymienione przez płatnika w sprawozdaniu za lata 2008-2013 w kontekście leczenia chorób neurologicznych we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia).

IVIg traktowane jest zależnie od wskazań jako postępowanie I, II lub III rzutu. Dwóch ekspertów uważa, że IVIg nie powinno być świadczeniem gwarantowanym jedynie w przypadkach stwardnienia rozsianego. W pozostałych wskazaniach objętych zleceniem eksperci przewidują stosowanie IVIg w mniejszych lub mniejszych, ale znaczących procentowo grupach chorych, zależnie od ich sytuacji klinicznej, zgodnie zresztą z podobnymi wytycznymi i rekomendacjami EFNS oraz AANEM. Podobnie jak w innych wskazaniach, w których rozpatrywane świadczenie dotychczas nie było objęte finansowaniem, stosowanie IVIg w stwardnieniu rozsianym wymaga jeszcze wypowiedzenia się od strony merytorycznej środowiska neurologów, gdyż jak wynika ze sprawozdania płatnika świadczenie to było zlecane w poszczególnych latach od roku 2010 porównywalnie często jak plazmafereza lecznicza w wyselekcjonowanych grupach chorych z MS. Jednocześnie w rekomendacjach EFNS wymienione są odpowiednie zalecenia dotyczące



stosowania IVIG w wybranych przypadkach postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego (RRMS).

Dane epidemiologiczne, koszty leczenia w wymienionych wskazaniach, dawkowanie, a także krotność rozliczonych produktów oraz różnice w tym zakresie między danymi zawartymi w zleceniu, a danymi sprawozdawczymi ze strony płatnika wymagają uzgodnienia między zainteresowanymi stronami. Na podstawie sprawozdania płatnika za lata 2008-2012 (pominięto rok 2013 jako niepełny okres sprawozdawczy) można stwierdzić zbliżone z roku na rok proporcje zleceń IVIG między poszczególnymi wskazaniem oraz w obrębie tych samych wskazań zachowane proporcje między IVIG, a plazmaferezą leczniczą (kod świadczenia 5.53.01.0000938). Może to wskazywać na stosowanie stałych kryteriów kwalifikacji pacjentów do omawianych świadczeń przez świadczeniodawców.

W latach 2010 – 2012 wzrosła liczba chorych, u których zlecano IVIG w porównaniu z latami 2008-2009, ale w okresie 2010-2012 utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Może to z jednej strony przemawiać za przeszacowaniem wskaźników epidemiologicznych ze strony podmiotu wnioskującego, ale z drugiej strony wymagałoby także oceny dostępności świadczenia z punktu widzenia ustalonych limitów i zasad kontraktowania świadczenia ze strony płatnika publicznego. W niczym jednak nie osłabia to opinii o zasadności włączenia IVIG w chorobach neurologicznych do grupy świadczeń gwarantowanych, co jest istotą zlecenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 maja 2011 r. znak: MZ-OZG-73-23901-11/JC/11 (data wpływu do AOTM 12 maja 2011 r.) dotyczy przygotowania na podstawie np. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, świadczenia: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG)”.

Raport skrócony, zawierający analizę problemu decyzyjnego, analizę efektywności klinicznej, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz analizę wpływu na budżet, uzyskano w ramach postępowania przetargowego.

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy rozpoznań z zakresu schorzeń neurologicznych, w których etiopatogenezie można wyróżnić komponentę immunologiczną.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) jest procesem autoimmunologicznym o charakterze przewlekłym lub nawrotowym, który powoduje demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Ze względu na występowanie zmian zapalnych w nerwach i korzystną odpowiedź na immunoterapię zakłada się autoimmunologiczny charakter procesu. W surowicy chorych występują przeciwciała przeciwko białkom mieliny PO, PZ, PMP-22, przeciw gangliozydom GM1 i LM1, SGPG i przeciw tubulinie. Stwierdza się także zwiększoną liczbę krążących aktywowanych limfocytów T, podwyższone stężenia interleukiny 2 i TNF. Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 osób. Odcinkowa demielinizacja jest morfologicznym podłożem objawów klinicznych w większości przypadków, ale w nerwie obserwuje się także zwyrodnienie aksonalne.

Leczenie ma na celu zmniejszenie nasilenia lub stopnia zaawansowania objawów neurologicznych, a co za tym idzie — poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie

nawrotowi choroby. Terapia rozpoczyna się od podania glikokortykosteroidów (prednizon). W przypadku zaostrzenia choroby wykonywana jest wymiana osocza lub stosowane jest IVIG. W przypadku braku reakcji na leczenie możliwe jest zastosowanie immunomodulacji poprzez podanie azatiopryny lub cyklofosfamidu.

Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą OUN o nieznannej etiologii. Choroba objawia się uszkodzeniem różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie. Najczęstszymi objawami początkowymi są: zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (u 33%), zaburzenia równowagi i chodu (18%), utrata wzroku w jednym oku (17%), podwójne widzenie (13%). Wskaźnik rozpowszechnienia zależy od szerokości geograficznej. Największy wskaźnik zapadalności występuje w Europie Środkowej i Północnej: 40-75/100 000 osób.

Przebieg MS jest zmienny, u ok. 25 % chorych postępuje stosunkowo łagodnie. Można wyróżnić 4 postacie choroby pod względem przebiegu naturalnego:

- nawracająco-zwalniająca (przebiega z rzutami),
- wtórnie postępująca (początkowo występują rzuty, następnie stałe pogarszanie stanu neurologicznego),
- pierwotnie postępująca (od początku następuje stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego),
- postępująca z nakładającymi się rzutami (narastające od początku ubytki nerwowe, zdarzają się rzuty).

Rzutem MS jest wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, który trwa ≥ 24 h i powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS.

Rokowania w MS mają charakter zmienny i niepewny. Najlepsze występują u chorych z przemijającymi i mało nasilonymi objawami początkowymi i dużym odstępem czasu między kolejnymi objawami.

W postaci pierwotnie i wtórnie postępującej rokowanie jest niepomyślne. U pacjentów, u których występuje rzut MS, poprawa jest osiągana u 85% chorych wykazujących przebieg nawracająco-zwalniająco i u 50% chorych w postępującej fazie choroby. Czynniki wpływające na pogorszenie rokowania są: płeć męska, wiek zachorowania (po 40 r.ż.), wystąpienie jako pierwszych objawów ruchowych, przewlekłe występująca postać choroby, znacząca liczba rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby.

Nie jest możliwe przyczynowe leczenie z uwagi na nieznaną etiologię choroby. Leczenie obejmuje 3 typy terapii: leczenie objawowe – ma na celu złagodzenie objawów choroby, leczenie rzutu choroby – jest ukierunkowane na złagodzenie jego następstw oraz leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

Miastenia/zespoły miasteniczne. Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną związaną z występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego tj. receptorowi acetylocholino (AChR) oraz receptorowej kinazie tyrozyny swoistej dla mięśni. Z badań epidemiologicznych wynika, że miastenia jest chorobą występującą z częstością 10–15 osób na 100 000 populacji. W Polsce najprawdopodobniej choruje około 5000 osób i co roku przybywa 200 nowych chorych.

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość wystąpienia przełomów miastenicznych, a podczas terapii inhibitorami cholinoesterazy – przełom cholinergiczny. Występują 4 stadia choroby pod względem umiejscowienia niedowładu mięśni i nasilenie objawów: I miastenia oczna, IIA łagodna postać uogólniona (łatwo poddaje się leczeniu), IIB umiarkowana postać uogólniona (słaba odpowiedź na leczenie), III ostro przebiegająca postać miastonii z zaburzeniami oddechowymi (słaba odpowiedź na leki), IV późna, ciężka postać miastonii (przejęcie do stadium IV trwa ok. 2 lata).

Natomiast zespoły miasteniczne można podzielić na wrodzone oraz nabyte, do których należy zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS). Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. LEMS występuje 20

krotnie rzadziej niż miastenia. W 50-60 % przypadków występuje w przebiegu choroby nowotworu złośliwego.

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia miastenii obejmują leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń oraz unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego. W przypadku niewielkich ogniskowych lub uogólnionych objawów stosowane są inhibitory ChE (pirydstygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), których mechanizm działania polega na zwalnianiu rozkładu acetylocholino. W przypadku przełomu miastenicznego, czyli ciężkiego zaostrzenia objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej, leczenie polega na ustaleniu i eliminacji czynnika powodującego przełom. Jedną z głównych przyczyn jest zakażenie układu oddechowego. Leczenie przełomu obejmuje wymianę osocza (3-6 zabiegów co drugi dzień) lub IVIG 0,4g/kg mc przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg mc. Nie należy stosować inhibitorów ChE. W sytuacjach koniecznych stosowane jest leczenie objawowe niewydolności oddechowej. W przypadku przełomu cholinergicznego terapia jest zbieżna ze stosowaną w przełomie miastenicznym.

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM)/zapalenie wielomięśniowe (PM). Zapalenie wielomięśniowe jest nabytym idiopatycznym przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe stanowi postać zapalenia mięśni z dodatkowym zapaleniem skóry. Wskaźnik chorobowości dla DM/PM szacuje się na około 1 /100 000.

Objawy kliniczne w obu schorzeniach obejmują; objawy ogólne, zajęcie mięśni (w tym osłabienie mięśni oddechowych), zmiany skórne w DM są powiązane z zajęciem mięśni, mogą występować przed zapaleniem mięśni jak również samodzielnie, zmiany w sercu i płucach, układzie pokarmowym oraz w stawach, a także zwąpnienia.

W przypadku prawidłowego leczenia, odsetek przeżyć 1-rocznych jest równy 95-97%, 5-letnich 88-93%, 10-letnich 83-88%. Negatywny wpływ na rokowania mają: starszy wiek, współwystępowanie nowotworu złośliwego, zajęcie narządów wewnętrznych oraz obecność przeciwciał anti-SRP.

Leczenie DM i PM zwykle ma charakter objawowy i obejmuje podanie glikokortykosteroidów, często w skojarzeniu z metotreksatem, terapię immunomodulującą, immunosupresyjną, podanie IVIG.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) objawia się przewlekłym postępującym niedowładem i zanikiem mięśni (zwłaszcza odsiebnych) przede wszystkim w kończynach górnych oraz przetrwałym, częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia we włóknach ruchowych. Początek objawów występują najczęściej między 20 a 50 r.ż., mężczyźni chorują częściej niż kobiety.

Rozpoznanie MMN głównie opiera się o wyniki badania elektrofizjologicznego, pozwalającego stwierdzić wielogniskowy częściowy blok przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu, w jego odcinkach nienarażonych na ucisk. Blok przewodzenia w MMN znajduje się we włóknach ruchowych, poza miejscami cieśni anatomicznych, ma charakter zlokalizowany i utrwalony. Za podłożem autoimmunologicznym MMN przemawiają: dobra odpowiedź na leczenie immunoglobulinami oraz obecność przeciwciał IgM przeciwko gangliozydowi GM1 stwierdzanych u części chorych. IgM anti-GM1 w zależności od metodologii wykrywa się w surowicy u od 20% do 85% chorych z MMN.

Leczenie z wyboru w MMN stanowią immunoglobuliny dożylnie (IVIG). Leczenie IVIG łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN. Podawanie IVIG zaleca się u wszystkich chorych z MMN z istotną niepełnosprawnością. Dawka początkowa wynosi 2g/kg mc/cykl w ciągu 2-5 dni. Gdy pojawi się odpowiedź na leczenie w postaci wyraźnego zmniejszenia niedowładów, zaleca się terapię podtrzymującą. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1g/kg mc co 2-4 tyg. lub 2 g/kg mc co 1-2 miesiące. W praktyce klinicznej dawki te dobierane są indywidualnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo leczenie pozostaje bezpieczne i skuteczne. Nie jest zalecana terapia kortykosteroidami oraz plazmaferezą, gdyż mogą zaostrzyć objawy choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianą interwencją stanowi przetoczenie immunoglobulin w terapii chorób neurologicznych o podłożu autoimmunologicznym. Obecnie świadczenie przetoczenia IVIG może być zidentyfikowane poprzez kod procedury 5.53.01.0001401 rozliczanej w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, znajdującego się w „Katalogu świadczeń do sumowania” oraz kodu

5.52.01.0001464 (hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin).

W związku ze zmianą zapisu w Zarządzeniu Nr 69/2009/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 03.11.2009 r. (data zmiany 2010 r.) o możliwości leczenia immunoglobulinami jedynie „zgodnie z charakterystyką produktu” obecnie możliwe jest leczenie wybranych jednostek chorobowych. Uwzględniając charakterystyki produktów leczniczych obecnych na rynku polskim immunoglobulin podawanych dożylnie leczenie za pomocą IVIG może być finansowane w CIDP, MMN, GBS, MG, LEMS. Poza obszarem finansowania pozostają wskazania: MS, PM1, DM1.

Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIG) są preparatami terapeutycznymi zawierającymi poliklonalne immunoglobuliny, które otrzymywane są z ludzkiej surowicy. Preparaty IVIG składają się głównie z 2 podklas immunoglobulin IgG1 i IgG2 oraz z niewielkiej ilości IgG4 o IG3, mogą zawierać także śladowe ilości IgA. Preparaty IVIG zawierają proporcjonalny do wartości u zdrowych ludzi rozkład podklas IgG, których okres półtrwania warunkuje ich aktywność po podaniu dożylnym i utrzymuje się od około 21 dni 28 dni. Ta zależność wpływa na odstępy pomiędzy kolejnymi przetoczeniami IVIG.

W chorobach neurologicznych wskazaniem do leczenia dożylnymi dawkami immunoglobulin jest uszkodzenie neuronów w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na czynnik patologiczny oraz autoagresja. Korzystne właściwości leczenia preparatami immunoglobulin wynikają między innymi z ich specyficznych właściwości: hamowania namnażania bakterii, neutralizacji toksyn, udziału w procesie fagocytozy, reakcjach zależnych od układu ADCC, regulacji metabolizmu kompleksów immunologicznych, hamowaniu powstawania autoprzeciwciał poprzez wpływ na limfocyty B. IVIG wykazują działanie immunomodulujące poprzez hamowanie różnicowania i dojrzewania komórek dendrytycznych, wzrostu ekspresji HLA i cząsteczek kostymulujących, ograniczanie aktywacji cytokin oraz cytotoksyczność zależnej od przeciwciał.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie aktualnej praktyki klinicznej oraz wytycznych nie można jednoznacznie ustalić alternatywnych technologii stosowanych w poszczególnych wskazaniach. Terapia pacjentów zależy stanu ogólnego chorego, czasu trwania choroby, rokowań oraz wcześniejszego sposobu leczenia oraz odpowiedzi na leczenie. Należy mieć także na uwadze, iż zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego świadczenie IVIG będzie udzielane pacjentom w określonym stanie klinicznym tj;

- przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)- niesprawność ruchowa w skali Huysa 3-6 pkt lub w skali INCAT 2-9 pkt,
- wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) – niesprawność ruchowa,
- miastenia – narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy,
- zespół miasteniczny/Zespół Eatona-Lamberta (LEMS) – narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- zapalenie wielomięśniowe/zapalenie skórno-mięśniowe – nieskuteczne leczenie kortykosteroidami (terapia 2. rzutu);
- stwardnienie rozsiane - postać rzutowo-remitująca (RRMS) – przeciwwskazania do leczenia immunomodulującego lub kortykoterapii, wystąpienie rzutu w okresie ciąży lub połogu.

Najczęściej wymienianą terapią we wszystkich wskazaniach jest podanie glikokortykosteroidów, leczenie immunomodulujące czy immunosupresyjne. Podanie IVIG obok plazmaferezy wymieniane jest, jako alternatywa we wszystkich wskazaniach, natomiast w przypadku MMN stanowi jedyny skuteczny rodzaj terapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej włączono badania o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności, w których oceniano istotnych klinicznie punkty końcowe.

Przeprowadzona ocena efektywności klinicznej, na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych, porównujących IVIG z placebo wśród pacjentów z MMN wykazała istotne statycznie różnice na korzyść IVIG w zmianie liczby punktów w skali MRC (Medical Research Council scale) względem wartości wyjściowych oraz w ocenie niepełnosprawności w skali NDS (Neurologic Disability Score) względem wartości wyjściowych.

Ponadto odnotowano różnice istotne statycznie między interwencjami w częstości występowania poprawy siły mięśni na korzyść IVIG. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a te które zidentyfikowano (m.in. wysypka, gorączka, dreszcze, bóle głowy) były łagodne oraz miały charakter przejściowy.

W populacji pacjentów z DM/PM przeprowadzona analiza w oparciu o 2 badania randomizowane typu cross over porównujące IVIG z placebo wykazała, że terapia IVIG poprawiała stan chorego.

U pacjentów przyjmujących IVIG zaobserwowano poprawę siły mięśni mierzoną w skali MRC oraz poprawę objawów nerwowo-mięśniowych, a także poprawę w skali ADL mierzącej zdolność do wykonywania codziennych aktywności. Poprawy nie zaobserwowano, u żadnego pacjenta przyjmującego placebo. Działania niepożądane obserwowano u około 42,3%, w większości o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym.

W ocenie skuteczności IVIG w terapii miastonii wykorzystano 2 randomizowane badania kliniczne porównujące IVIG z plazmaferezą. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie uzyskano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Jedynie u pacjentów z ciężką postacią choroby (wysoka punktacja w skali QMGs), u których stwierdzono przeciwciała wystąpiła znacząca odpowiedź na leczenie. Wśród pacjentów przyjmujących IVIG najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty oraz bóle głowy.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wśród pacjentów z CIDP, w której porównywano IVIG z plazmaferezą (1 badanie) oraz IVIG z glikokortykosteroidami (2 badania) nie wykazała istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w poprawie efektu leczenia, jednak odnotowano istotną statycznie poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą zarówno w skali NDS i NDS-W w grupie IVIG i plazmaferezy. Odnotowano także nieznaczną różnicę na korzyść IVIG w poprawie efektów terapii mierzonych w skali INCAT Disability Scale oraz w częstości rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia, wystąpienia działań niepożądanych oraz nietolerancji leku. Ból głowy i niestrawność były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zarówno w grupie IVIG jak i w przypadku komparatorów. W jednym z badań odnotowano istotnie większą częstotliwość występowania działań niepożądanych w grupie przyjmującej prednizon w porównaniu do IVIG.

W analizie oceniającej efektywność kliniczną leczenia immunoglobulinami w stwardnieniu rozsianym – postaci rzutowo-remitująca, zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne PL, na podstawie których przeprowadzono metaanalizę wyników. Uzyskane wyniki wykazały na niewielką, ale znamioną statycznie korzyść ze stosowania leczenia IVIG wyrażoną rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR). Ponadto terapia z użyciem IVIG była generalnie dobrze tolerowana przez pacjentów z RRMS.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono także przeglądy wtórne dla każdego ze wskazań. Wnioski powyższych opracowań są spójne z wynikami RCT i wskazują, że:

- w przypadku CIDP na podstawie dwóch przeglądów (Eftimov 2011, Gaebel 2010) można stwierdzić,
- iż IVIG jest statycznie skuteczniejszy niż placebo w redukcji niepełnosprawności, a skuteczność IVIG jest porównywalna do plazmaferezy oraz prednizonu,
- w miopatiach zapalnych (DM, WM) wyniki odnalezionych przeglądów (Gordon 2012, Wang 2012) wskazują, iż IVIG jest skuteczne w leczeniu dorosłych pacjentów z PM/DM. IVIG zalecane w szczególności u pacjentów z nawrotem, szybko postępującą chorobą lub o ostrym przebiegu oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami,
- wyniki przeglądu Gajdos 2012 wskazują na wyższą skuteczność IVIG względem placebo w leczeniu przełomu miastenicznego oraz porównywalną skuteczność względem technologii komparatywnych: plazmaferezy oraz metyloprednizonem. Nie odnaleziono dowodów na skuteczność IVIG u pacjentów z przewlekłą postacią miastonii,

- dla LEMS odnaleziono 1 badanie RCT wykazujące odpowiedź na terapię IVIG po 8 tygodniach (Keogh 2011),
- zgodnie z przeglądem van Schaik 2009 nie wykazano i.s. różnic na korzyść IVIG w przebiegu MMN,
- IVIG posiada udowodnioną skuteczność w prewencji rzutów MS u pacjentów z postacią reemitującą-nawracającą. nie wykazano natomiast skuteczności IVIG u pacjentów z postacią progresywną (Gray 2010).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii IVIG należą bóle głowy, często nudności wymioty, pokrzywka wysypka. Na stronie FDA odnaleziono informacje, iż do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (lata 2004-2013) należą gorączka, neutropenia oraz dreszcze.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania źródeł informacji medycznej odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dotyczące populacji pacjentów z CIDP: CATH 2009 raport w sprawie opłacalności stosowania IVIG oraz analiza *McCrone 2003*. W obu analizach zestawiono koszty oraz efekty zdrowotne leczenia glikokortykosteroidami vs IVIG.

Raport CATH 2009 wykazał, iż z perspektywy płatnika publicznego terapia IVIG wiąże się z dodatkowymi kosztami, a koszt inkrementalny wynosi 102,747\$. W przypadku zastosowania IVIG oraz kortykosteroidów uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 3,970 i 3,783 za QALY. Natomiast wartość ICER dla porównania IVIG vs kortykosteroidy oszacowano na \$549,449/QALY. W pracy *McCrone 2003* nie wykazano i.s. różnicy między IVIG a leczeniem opcjonalnym. Przy wykorzystaniu techniki koszty-korzyści wykazano, że prawdopodobieństwo, iż IVIG jest efektywne kosztowo w porównaniu z prednizonem wynosiło 0,5 lub powyżej tylko wtedy, gdy koszt za QALY wynosi ponad € 250 000.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Karcie Problemu Zdrowotnego średnie koszty leczenia IVIG na pacjenta, przy założeniu, że 1400 chorych rocznie będzie wymagało zastosowania tej procedury wyniesie ok. 28 mln PLN. Natomiast przy założeniu, iż ok. 200 chorych będzie wymagać kolejnego cyklu leczenia 32 mln PLN. Średni koszt leczenia jednego pacjenta wyceniono na ok. 20 000 PLN.

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych przetoczenia immunoglobulin w chorobach neurologicznych w zakresie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego jak i poza wskazaniami rejestracyjnymi w 2 letnim horyzoncie czasowym (2014-2015).

W ramach analizy oszacowano na podstawie opinii ekspertów wielkość populacji docelowej oraz koszty leczenia IVIG w ramach nowego świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wycenę punktową świadczenia przyjęto zgodnie wyceną obecnie finansowanego świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, kod procedury 5.53.01.0001401 (wycena 6 pkt X 52 PLN za mg substancji). W analizie kosztów wzięto pod uwagę średnią prognozowaną liczbę infuzji IVIG dla każdego wskazania oraz średnie zużycie immunoglobulin na pacjenta. Uwzględniono także koszty hospitalizacji wynikające z podania IVIG w warunkach szpitalnych oraz udzielenia świadczenia alternatywnego - plazmaferezy. Zgodnie z danymi NFZ świadczenie plazmafereza dla wskazań neurologicznych identyfikowane jest przez kody: 5.53.01.0000938- plazmafereza lecznicza (katalog świadczeń do sumowania) oraz 5.52.01.0000938 – plazmafereza z hospitalizacją znajdująca się w katalogu świadczeń odrębnych. Wszystkie uwzględnione koszty przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ).

W analizie założono 2 scenariusze: istniejący, w którym zgodnie z obecnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ leczenie immunoglobulinami w chorobach neurologicznych jest finansowe zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Uwzględniając łącznie charakterystykę produktów różnych immunoglobulin leczenie jest refundowane w CIDP, GBS, MMN, MG oraz MS. W scenariuszu

nowym założono, iż leczenie przetoczeniami immunoglobulin jest dostępne we wszystkich analizowanych jednostkach chorobowych oraz, że zachodzi konkurencja między dwoma świadczeniami plazmaferezą oraz IVIG, która w przypadku poszczególnych wskazań doprowadzi do określonego na podstawie opinii ekspertów przejęcia pacjentów poddawanych plazmaferezie przez IVIG.

Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym oszacowano na 9 804 033 , w tym koszt IVIG wyniesie 7 770 636 PLN w horyzoncie roku. Natomiast w scenariuszu nowym w kolejnych 2 latach koszt leczenia pacjentów prognozowany jest na 21 353 418 PLN. W powyższej sumie koszt terapii IVIG wyniesie 20 642 439 PLN. Dodatkowy koszt inkrementalny z tytułu objęcia finansowaniem wszystkich wnioskowanych wskazań w kolejnych latach analizy szacuje się na 11 549 385 PLN rocznie i wynika on przede wszystkim ze zwiększonych nakładów na finansowania IVIG.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 zagraniczne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania IVIG w schorzeniach neurologicznych powstałe w oparciu o dowody naukowe o najwyższej dostępnej wiarygodności oraz opinie ekspertów:

- European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008 r.),
- American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostics Medicine (AANEM 2009 r.),
- American Academy of Neurology (AAN 2012 r.),

dotyczące stosowania immunoglobulin podawanych dożylnie w leczeniu chorób nerwowo – mięśniowych.

Odnaleziono również stanowisko polskiej grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień i wsp. 2011) opartej na wytycznych EFNS 2008 i AANEM 2009.

Wszystkie wytyczne rekomendują terapię IVIG w przypadku CIDP, MS, MG, LEMS, MMN, DM, PM.

Dla pacjentów z MS zgodnie z zaleceniami EFNS stosowanie IVIG jest rekomendowane, jako leczenie drugiego rzutu w nawracająco - zwalnającej postaci MS. Ponadto IVIG wciąż mogą być rozpatrywane, jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu w postaci nawracająco – zwalnającej MS, jeśli standardowa terapia lekami immunomodulującymi jest źle tolerowana z powodu działań niepożądanych, lub występowania chorób współistniejących (poziom B) oraz u kobiet ciężarnych, u których inne terapia nie może być zastosowana. Nie jest zalecane stosowanie IVIG w postaci wtórnie – postępującej (siła zalecenia A), ani w leczeniu rzutów choroby, jako uzupełnienia terapii metyloprednizolonem (siła zalecenia B). Nie ma również wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie IVIG u chorych z odosobnionym zespołem klinicznym oraz w pierwotnie postępującej postaci MS.

Dla CIDP wytyczne wskazują, iż IVIG jest skuteczną metodą postępowania (siła zaleceń A). EFNS utrzymuje dodatkowo, że IVIG należy do leczenia z wyboru w postaci ruchowo-czuciowej. Leczenie IVIG jest porównywalne ze stosowaniem glikokortykosteroidów w dawce 1 mg/kgm.c. lub 60 mg dziennie.

W postaci czysto ruchowej CIDP leczeniem z wyboru powinny być IVIG (wskazanie dobrej praktyki).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EFNS zastosowanie IVIG stanowi terapię w I rzucie zalecaną w MMN (siła zalecenia A). Podobnie AANEM oraz AAN wykazują wysoki stopień wiarygodności dowodów na podstawie, których wydano pozytywna rekomendacje dla IVIG.

Wytyczne względem MG wskazują na skuteczność IVIG w leczeniu objawów choroby średnim lub dużym natężeniu. Nie ma natomiast dowodów na skuteczność IVIG w leczeniu przewlekłym MG. Według zaleceń EFNS podawanie IVIG jest skuteczne w leczeniu przełomu miastenicznego i w celu uzyskania krótkoterminowej poprawy choroby o ciężkim przebiegu (siła zalecenia IA). Skuteczność IVIG jest zbliżona do skuteczności plazmaferezy.

W przypadku LEMS należy podjąć leczenie IVIG szczególnie w przypadku wystąpienia etiologii paranowotworowej (zasada dobrej praktyki).

W pozostałych wskazaniach tj. DM/PD Aktualne zalecenia EFNS wskazują na IVIG, jako terapię, która może być brana pod uwagę u chorych z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie uzyskali zadowalającej poprawy po leczeniu immunosupresyjnym (siła zalecenia C). Według zaleceń EFNS, IVIG należy uznać za leczenie drugiego wyboru w połączeniu z prednizonem u chorych z DM, którzy nie odpowiadają wystarczająco dobrze na przewlekłe podawanie prednizonu (siła zalecenia B). IVIG są zalecane w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi w celu obniżenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów (siła zalecenia C). Stosowanie IVIG w monoterapii, nie jest obecnie zalecane (zasada dobrej praktyki).

W ciężkim przebiegu DM z objawami zagrażającymi życiu, IVIG mogą zostać użyte, jako lek z wyboru z lekami immunosupresyjnymi (zasada dobrej praktyki).

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono bezpośrednio informacji dotyczących finansowania IVIG w chorobach neurologicznych. W przypadku decyzji w innych krajach odnaleziono jedynie informację o refundacji immunoglobulin w Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii).

Wszyscy eksperci wypowiedzieli się pozytywnie co do zasadności finansowania ze środków publicznych świadczenia IVIG w chorobach neurologicznych. Argumentami za finansowaniem były: skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo terapii oraz brak innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Należy zwrócić uwagę na heterogeniczność ocenianych wskazań pod względem objawów. Ponadto jeden ekspert postuluje o uwzględnienie nowych wskazań stosowania IVIG tj: zapalenie limbiczne mózgu oraz zespół Devica.

W swoich opiniach, eksperci kliniczni zwrócili uwagę na kwestie odnoszące się do opisu i warunków realizacji świadczenia. Główne uwagi dotyczyły nieprecyzyjnego opisu populacji docelowej oraz kryteriów kwalifikacji do leczenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-430-12-2011, Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG), listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 244/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „podanie leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym
do kodu: ICD10: C48.0”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: C48.0” wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne pozostawienie leuproreliny jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu –leczenie mięsaka naczyniowo-śluzakowatego w przestrzeni zaotrzewnowej.

Uzasadnienie

Podstawową formą leczenia nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej jest usunięcie ich chirurgicznie. Jak wynika z opisów przypadków – Fine, Shinohara, Danesh oraz z opinii Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej jedynie w leczeniu mięsaka naczyniowo-śluzakowatego przestrzeni zaotrzewnowej, podanie leuproreliny jest zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: C48.0, nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej, wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

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.).

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

Problem zdrowotny

W przestrzeni zaotrzewnowej zmiany nowotworowe mogą wywodzić się z nerek, moczowodów, nadnerczy, obwodowej tkanki nerwowej oraz tkanki łącznej, mięśniowej lub tłuszczowej. Mogą występować zmiany pojedyncze lub mnogie, współistnieć z innymi nowotworami lub zakażeniami zarówno nieswoistymi, jak i swoistymi. Ponad połowa ma pochodzenie mezenchymalne, pozostałe guzy to chłoniaki, nowotwory zarodkowe, płaskonabłonkowe czy przerzuty.

Mniej więcej co trzeci złośliwy nowotwór w przestrzeni zaotrzewnowej jest mięsakiem. 15% mięsaków tkanek miękkich lokalizuje się w przestrzeni zaotrzewnowej, co daje 0,25/100 000 współczynnik zapadalności na mięsaki zaotrzewnowe (MZ). Najczęściej występują: tłuszczakomięsaki (70%), mięsaki gładkomórkowe (15%). Pozostałe to: pierwotne nowotwory limfoproliferacyjne, nowotwory nabłonkowe (nerek, trzustki, nadnerczy), przerzuty ze znanych bądź nieznanymi miejsc (guzy zarodkowe, rak, czerniaki).



Ze względu na lokalizację, wolny wzrost oraz długi okres utajenia nowotwory te osiągają duże rozmiary (guz o 20 cm średnicy nie jest rzadko spotykany). Najczęstsze objawy podawane przez chorych to: ból lub dyskomfort. U niektórych chorych może wystąpić podwyższona temperatura ciała oraz zwiększona liczba leukocytów spowodowane centralną martwicą dużych guzów nowotworowych.

Podstawową formą leczenia nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej jest chirurgiczne usunięcie ich. Guzy te są trudne do resekcji (wiążą się z tym gorsze prognozy) ze względu na swoje rozmiary, utrudniony dostęp dla chirurga oraz położone w niedalekiej odległości ważne organy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Podawanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężeń hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) we krwi, prowadzące do przemijającego zwiększenia stężeń steroidów płciowych (testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn oraz estronu i estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym). Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

U mężczyzn stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu do poziomu charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (kastacja lub okres przedpokwitaniowy). U kobiet przed menopauzą poziom estrogenów spada do wartości występujących po menopauzie. Zmiany hormonalne występują w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia zalecanymi dawkami.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej nie można wskazać alternatywnego postępowania do agonistów GnRH w podanym wskazaniu. W wykazie leków refundowanych znajdują się 2 analogi gonadotropiny poza omawianą leuproreliną: goserelina i tryptorelina.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność leuproreliny z komparatorami w wskazaniu nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa).

Skuteczność praktyczna

Odszukano siedem opisów przypadków, gdzie we wskazaniu nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa) zastosowano analogi gonadotropiny. Trzy dotyczyły leczenia przy użyciu leuproreliny, a jedno – leuproreliny z raloksyfenem.

Opisy przypadków Fine (2001), Danesh (2007), Shinohara (2004) wykazały skuteczność leuproreliny w leczeniu mięsaka naczyniowo-śluzakowatego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Obecnie leuprorelina jest objęta refundacją (ryczałt) we wskazaniach (w zależności od producenta): rak piersi, rak trzonu macicy, rak prostaty. Posiada również refundowane wskazanie pozarejestacyjne: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dane wskazują, iż w 2012 roku oraz pierwszym półroczu 2013 roku leuproreliną we wskazaniu ICD-10 C48.0 (nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej) leczone były dwie osoby (1 w 2012 i 1 w 2013). Koszt poniesiony przez NFZ w tym okresie wyniósł 7 633,80 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

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-BP-431-9/2013, Leuprorelina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy (prześcień zaotrzewnowa) (ICD-10 C48.0). Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 310/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktu leczniczego zawierającego substancję Ticlopidinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu Ticlopidinum we wskazaniu: profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych.

Uzasadnienie

Tiklopidyna jest lekiem przestarzałym z uwagi na mielosyczość i we wszystkich wskazaniach, wypartym przez klopidogrel. Podstawowym lekiem do profilaktyki zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych jest kwas acetylosalicylowy, a lekiem drugiego rzutu tromboireduktin.

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

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
1195	Ticlopidinum	Aclotin, tabl. powł., 0,25 g, 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.), 5909990334971	23.2, Doustne leki przeciwpłytkowe - tyklopidyna	Profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych
1196		Aclotin, tabl. powł., 0,25 g, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990667116		
1197		Apo-Clodin, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (but.), 5909990646616		
1198		Apo-Clodin, tabl. powł., 250 mg, 30 tabl. (but.), 5909990938315		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
1199		Iclopid, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990044986		
1200		Iclopid, tabl. powł., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909991029333		
1201		Ifapidin, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990694846		
1202		Ifapidin, tabl. powł., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990694853		
1203		Ticlo, tabl. powł., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990450510		
1204		Ticlo, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990450534		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 14 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek: granulocytarnej, erytroidalnej, megakariocytarnej lub mastocytarnej.

Do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) zalicza się przede wszystkim: czerwienicę prawdziwą (PV, Polycythemia vera), nadpłytkowość samoistną (ET, Essential thrombocythemia), pierwotną mielofibrozę (włóknienie szpiku) (PMF, Primary myelofibrosis), przewlekłą białaczkę neutrofilową (CNL, chronic neutrophilic leukemia), mastocytozę (MCD, mast cell disease), przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością genu Filadelfia (CML, Chronic myelogenous/ myeloid leukemia), przewlekłą białaczkę eozynofilową nieokreśloną (CEL NOS, chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified). Według niektórych źródeł, należy do tej grupy zaliczyć także: zespół hipereozynofilowy (HES, hypereosinophilic syndrome), przewlekłą białaczkę mielomonocytowa (CMML, chronic myelomonocytic leukemia), atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML, atypical chronic myeloid leukemia), MPN niesklasyfikowane (MPN, U, myeloproliferative neoplasms, unclassifiable).

Czerwienica prawdziwa

Chorobę rozpoznaje się u pacjentów bezobjawowych przy okazji rutynowego badania morfologicznego albo częściej na podstawie zaczerwienienia skóry i błon śluzowych czy splenomegalii. Do objawów wskazujących na czerwienicę zalicza się bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, erytromelagię, świąd skóry po kontakcie z wodą oraz cechy dny moczanowej. Do najgroźniejszych powikłań czerwienicy należy zaliczyć powikłania zakrzepowe i krwotoczne oraz nadciśnienie.

Nadpłytkowość samoistna

U ponad 50% chorych choroba na początku przebiega bezobjawowo i jest rozpoznawana na podstawie badania morfologii krwi oraz zwiększonej liczby płytek. U części chorych mogą występować objawy wynikające z zakrzepicy bądź krwawień.

Częstość występowania przewlekłych MPN ocenia się sumarycznie na 6–9 zachorowań na 100 tys. rocznie. Najczęściej zachorowania dotyczą osób między 40. a 60. rokiem życia, rzadko <20. roku życia. Częstość występowania czerwienicy prawdziwej ocenia się na 2–3 zachorowania na 100 000 osób. Choroba występuje nieco częściej u kobiet, zwykle w 6.–7. dekadzie życia. Nadpłytkowość samoistna występuje z częstością około 2–3 zachorowań rocznie na 100 000 osób. Zachorowania występują głównie między 50. a 60. rż. oraz ok. 30rż. W starszych grupach wiekowych częstość zachorowań jest podobna u obu płci, a wśród młodszych chorych przeważają kobiety.

Celem leczenia MPN może być uzyskanie długiego życia z chorobą albo wyleczenie. Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie jest przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Jest to metoda obciążona istotnym ryzykiem zgonu lub ciężkich powikłań i można ją stosować wtedy, kiedy potencjalne korzyści są większe niż stwarzane ryzyko. Obecnie nie ma wskazań do jej

wykorzystywania w czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej (z wyjątkiem przypadków transformujących do innych schorzeń), a w przewlekłej białaczce szpikowej i mielofibrozie jej zastosowanie jest ograniczone do grupy stosunkowo młodych chorych, z bardziej agresywnym przebiegiem wymienionych schorzeń.

Powikłania zakrzepowe występują głównie w czerwienicy prawdziwej, mielofibrozie i nadpłytkowości samoistnej. Chorzy z jednoczesnym wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych wymagają, poza upustami krwi i podawaniem pochodnych kwasu acetylosalicylowego (ASA), włączenia leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik stosowany długotrwale. U młodych pacjentów, a także u chorych niewykazujących reakcji na inne formy leczenia można rozważyć terapię interferonem α . Można też zastosować pegylowane preparaty interferonu. Leczeniem uzupełniającym u chorych, którzy nie uzyskują adekwatnej redukcji nadpłytkowości w wyniku terapii cytoredukcyjnej, może być zastosowanie anagrelidu. Włączenie leczenia anagrelidem należy rozważać u chorych z wysokim wyjściowym ryzykiem powikłań krwotocznych i zakrzepowych, u których mimo skutecznej redukcji stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu liczba płytek utrzymuje się powyżej 450 G/l.

Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne w początkowym okresie mają łagodny przebieg z efektywną hematopoezą i nadprodukcją określonej linii komórkowej oraz z większą lub mniejszą tendencją do metaplastji szpikowej w śledzienie, prowadzącą do powiększenia tego narządu. Po kilku lub kilkunastu latach dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz krwi obwodowej, co jest zwykle równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej.

Rokowanie MPN różni się w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przeżywalność w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

Opis wnioskowanych technologii medycznych

Tiklopidyna jest lekiem należącym do grupy ATC: B01AC - Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny. Jest pochodną tienopirydyny, hamuje agregację płytek krwi i uwalnianie płytkowych czynników krzepnięcia, zapobiega tworzeniu się zakrzepów tętnicznych. Zmniejsza ilość wolnych receptorów dla fibrynogenu w błonie krwinki płytkowej, przez co zmniejsza jej zdolność wiązania się z fibrynogenem i zmniejsza stężenie tego ostatniego w osoczu. Tiklopidyna powoduje zmniejszenie lepkości krwi, przedłuża czas krwawienia. Podana p.o. wchłania się szybko i niemal całkowicie, a największe stężenie w surowicy osiąga ok. 2 h po podaniu. $t_{1/2}$ wynosi 30-50 h. Efekt przeciwapagregacyjny występuje po ok. 2 dniach stosowania tiklopidyny, a jego maksimum po 3-6 dniach i utrzymuje się przez ok. 72 h po odstawieniu leku. Metabolizowana jest głównie w wątrobie, wydalana w 2/3 z moczem i w 1/3 z kałem.

Wskazania zarejestrowane obejmują: zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych po przebytych epizodzie niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienny mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne w wywiadzie); zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (zwłaszcza w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego; zapobieganie wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylniej u pacjentów poddawanych hemodializom. Lek powinien być stosowany wyłącznie u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania ASA lub brak wystarczającej reakcji na ASA.

Produkty lecznicze zawierające tiklopidynę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w całym zakresie refundowanych wskazań oraz ocenianym wskazaniu pozarejestracyjnym, z 30% odpłatnością pacjenta..

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych, dotyczy czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET) i opiera się przede wszystkim na terapii cytoredukcyjnej. W ramach farmakoterapii przeciwplatekowej zaleca się ASA w niskich dawkach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tiklopidyny w profilaktyce zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych. Analizę oparto na przeglądzie systematycznym doniesień naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności.

Jedyny odnaleziony przegląd systematyczny Squizzato 2013, dotyczący terapii przeciwplatekowej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, zakładał ocenę wszystkich leków przeciwplatekowych stosowanych w chorobach mieloproliferacyjnych, jednak tylko prace badające skuteczność ASA spełniły kryteria włączenia. Autorzy konkludują, iż w przypadku pacjentów z czerwienicą prawdziwą, bez wyraźnych wskazań bądź przeciwwskazań do terapii aspiryną, w porównaniu do braku leczenia, stosowanie niskich dawek ASA wiąże się z nieistotnie statystyczną redukcją ryzyka zdarzeń trombolitycznych kończących się zgonem i ogólnej śmiertelności, bez zwiększania ryzyka dużych krwawień.

Do analizy klinicznej włączono 3 badania pierwotne, przy czym tylko 2 badania pierwotne spełniły wszystkie założone kryteria włączenia - Finelli 1991, będące randomizowaną próbą kliniczną, w której porównywano tiklopidynę z placebo, oraz Ruggeri 1993 (non-RCT), dotyczące porównania tiklopidyny z ASA, które jednak jest dostępne tylko w postaci abstraktu ze szczątkowymi wynikami. Dodatkowo, ze względu na małą liczbę dowodów naukowych, zdecydowano się włączyć także abstrakt konferencyjny Ruggeri 2008, dotyczący prospektywnej analizy porównującej skuteczność i bezpieczeństwo ASA i tiklopidyny w profilaktyce zakrzepicy w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ponieważ podano w nim wyniki.

W badaniu Finelli 1991, badane grupy nie różniły się pod kątem parametrów hematologicznych oraz parametrów hemoreologicznych w dniu 0. W dniu 60, w przypadku parametrów hematologicznych, grupy różniły się tylko czasem krwawienia, który był istotnie dłuższy w grupie tiklopidyny ($p=0,036$). Średnia liczba flebotomii była porównywalna. Pod względem parametrów hemoreologicznych, tylko stężenie fibrynogenu w 60 dniu było istotnie statystycznie niższe w grupie tiklopidyny niż w grupie placebo ($p=0,03$). Stężenie fibrynogenu było również jedynym parametrem hemoreologicznym w grupie tiklopidyny, który w 60 dniu istotnie statystycznie się obniżył względem wartości wyjściowych ($p<0,01$).

W grupie osób przyjmujących tiklopidynę nie wystąpiły żadne epizody krwawienia. U jednego pacjenta odnotowano symptomy podrażnienia żołądka. U trzech pacjentów odnotowano słaby wzrost fosfatazy alkalicznej. Nie zaobserwowano żadnego przypadku neutropenii oraz małopłytkowości. W grupie osób przyjmujących placebo 1 pacjent miał bóle w nadbrzuszu, u 1 odnotowano słaby wzrost fosfatazy alkalicznej.

W ramach wyników i wniosków z badania Ruggeri 1993, autorzy pracy podają, iż u pacjentów przyjmujących aspirynę odnotowano dużą częstość występowania krwawień żołądkowo-jelitowych (5/31), tiklopidyna zaś była lepiej tolerowana i nie odnotowano powikłań krwotocznych. Oba leki były podobnie skuteczne w łagodzeniu erytromelalgii (bolesny rumień kończyn) i bolesnych parestezji, w prawie wszystkich przypadkach, w ciągu 24-48 godzin.

W badaniu Ruggeri 2008 terapia aspiryną okazała się być bardziej skuteczna w pierwotnej profilaktyce zakrzepicy w porównaniu do tiklopidyny – wiązała się z istotnie statystycznie mniejszą częstością wystąpienia zakrzepicy (14,5% vs 27,7%). Jednocześnie nie obserwowano istotnego wzrostu ryzyka krwotoków, także względem grupy kontrolnej, nieprzyjmującej terapii przeciwplatekowej.

Według charakterystyk produktów leczniczych zawierających tiklopidynę, bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem tiklopidyny są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza na początku leczenia. Poza tym, w dokumentach znajduje się ostrzeżenie, że rzadko, stosowanie tiklopidyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia plamicy zakrzepowej małopłytkowej (TTP), ostrej neutropenii lub agranulocytozy.

W zakresie dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianej technologii, odnaleziono 3 raporty (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 1998 i 1999, Uppsala Monitoring ADR

Newsletter 1997), które również donoszą się o groźnych hematologicznych działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem tiklopidyny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Na podstawie wskaźników zapadalności, można przyjąć, iż w Polsce odnotowuje się ok. 1520-2280 nowych rozpoznań czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej rocznie. Rozpowszechnienie tych jednostek chorobowych może być nawet 10-30 krotnie większe. Brak jest danych pozwalających określić, jaki odsetek tych pacjentów leczonych jest tiklopidyną w profilaktyce zakrzepicy zamiast zalecanego przez wszystkie wytyczne kliniczne ASA.

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. można stwierdzić, że średnio koszt za DDD tiklopidyny wynosi dla płatnika 0,88 PLN.

Przy założeniu liczby pacjentów równej 1000, roczne koszty płatnika publicznego związane z finansowaniem tiklopidyny w analizowanym wskazaniu off-label, mogą wynieść ok. 320 tys. PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, które wymieniałyby w zaleceniach tiklopidynę w kontekście profilaktyki zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych.

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-DS-434-20-2013, Ticlopidinum we wskazaniu: profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków.

Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.



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 substancje czynne: **azathioprinum, chloroquinum, cyclophosphamidum, metotrexatum, prednizolonum, prednisonum, sulfasalazinum, tacrolimusum** 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 przedmiotowe substancje czynne, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp, zał A1a	Subst. Cz.	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż wymienione w ChPL
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
164		Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. 5909990144211		
165		Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. 5909990277810		
283	Chloroquinum	Arechin, tabl. , 250 mg, 30 tabl., 5909990061914	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	Choroby autoimmunizacyjne
311	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Choroby autoimmunizacyjne
713	Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,2 ml, 5909990791309	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.
714		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,3 ml, 5909990791361		
715		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,4 ml, 5909990791446		
716		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,5 ml, 5909990791491		
717		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		
718		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		
719		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		
720		Trexan, tabl. , 2,5 mg, 100 tabl. 5909990111619		
721		Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. 5909990730346		
902		Prednisonum		
903	Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016			
904	Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023			
905	Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329			
906	Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428			
901	Prednisolonum	Encortolon, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki - u dzieci do 18 roku życia
1142	Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Choroby autoimmunizacyjne
1143		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423		
1144		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909997012001		
1146		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316		
1147		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323		
1148	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217			
1149	Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności
1150		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990051076		
1151		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990051137		

Lp, zał A1a	Subst. Cz.	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
1152		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 kaps., 5909990699957		
1153		Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
1154		Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		
1155		Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		
1156		Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. 5909990447213		
1157		Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. 5909990447312		
1158		Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. 5909991148713		
1159		Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
1160		Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
1161		Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
1162		Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
1163		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
1164		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		
1165		Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. 5909990836857		
1166		Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. 5909990836888		
1167		Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. 5909990836949		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu.

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego).

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzowało, jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości, i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie te najczęściej występujące schorzenia: zapalenie tarczycy typu Hashimoto; choroba Gravesa-Basedowa; cukrzyca typu 1; choroba Addisona; autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka; autoimmunologiczne zapalenie wątroby; pierwotna marskość żółciowa wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; niedokrwistość złośliwa; wrzodziejące zapalenie jelita grubego; choroba Leśniowskiego-Crohna; niedokrwistość autoimmunohemolityczna; małopłytkowość idiopatyczna; reumatoidalne zapalenie stawów; stwardnienie rozsiane; zespół Guillaina-Barre; miastenia; zespół Goodpasture'a; twardzina układowa; zapalenie skórno-mięśniowe; pęcherzyca zwykła, bielactwo; toczeń rumieniowaty układowy; zespół Sjögrena.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oceniane interwencje – substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna – mają zróżnicowaną budowę oraz mechanizm działania.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Opracowaniem na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w najczęściej występujących chorobach o podłożu

autoimmunizacyjnym przeprowadzono dwa wyszukiwania w bazach informacji medycznej. Ze względu na treść zlecenia wyodrębniono wyszukiwanie przeprowadzone dla substancji czynnych azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna, takrolimusu w chorobach autoimmunizacyjnych oraz przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla prednizonu i prednizolonu w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby lub trzustki – u dzieci do 18 rż.

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano najnowszy przegląd systematyczny lub przegląd przeprowadzony przez Cochrane Collaboration oraz najnowsze wytyczne kliniczne zagraniczne w przypadku, gdy w ramach wyszukiwania polskich portali medycznych nie odnaleziono takich wytycznych. Ponadto korzystano z uzyskanych stanowisk eksperckich, wcześniejszych dokumentów Agencji i podręczników medycznych. Ze względu na nieuwzględnienie wszystkich odnajdywanych źródeł, a także ze względu na fakt, iż zlecenie dotyczy zastosowania leków zgodnie z praktyką kliniczną, preferowano źródła dotyczące polskich wytycznych klinicznych.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, iż wszystkie leki będące przedmiotem zlecenia mają swoje zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, szczególnie dotyczy to jednostek chorobowych znajdujących się w kręgu reumatologii. Większość z leków jest wymieniana w podręcznikach medycyny jako standardowe leczenie w tych jednostkach chorobowych. Najmniej odnalezionych danych dotyczy takrolimusu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uproszczona prognoza wydatków na refundację azatiopryny, chlorochiny, cyklofosfamidu, metotreksatu, prednizonu, prednizolonu, sulfasalazyny i takrolimusu od sierpnia 2013 do kwietnia 2014 wskazuje, iż wydatki NFZ na refundację tych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. będą zawierały się w przedziale 9-11 mln zł miesięcznie. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację ocenianych produktów leczniczych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych, przy czym cztery (PTAC 2012, SMC 2011, SMC 2009 i SMC 2006) dotyczyły metotreksatu w postaci roztworu w ampułko-strzykawkach, jedna (MTRAC 1997) metotreksatu, a jedna (PTAC 2011) chlorochiny. Wszystkie rekomendacje dotyczące metotreksatu były pozytywne. Rekomendacja dotycząca chlorochiny wskazywała, że preferowane jest leczenie za pomocą innych substancji czynnych. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż przedmiotowe substancje czynne od dłuższego czasu dostępne są w obrocie i brak rekomendacji finansowych może wynikać właśnie z tego faktu.

Konsultanci Krajowi, od których AOTM otrzymała opinie w sprawie, podtrzymali swoje wcześniejsze stanowiska i pozytywnie wypowiedzieli się odnośnie finansowania leków będących przedmiotem zlecenia MZ. Jedynie Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej wskazał iż brak jest źródeł dotyczących skuteczności takrolimusu we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej u osób z niedoborami odporności.

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-434-36/2013, Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 312/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: deksametazon i furosemid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: deksametazon i furosemid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Deksametazon – jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym, oraz przeciwalergicznym. Lek skutecznie zmniejsza obrzęk tkanki mózgowej poprzez zmniejszanie przepuszczalności naczyń kapilarnych. Od lat z wyboru skutecznie stosowany w neuroonkologii do zwalczania obrzęku mózgu zarówno uogólnionego jak i okołoguzowego spowodowanego obecnością guzów mózgu pierwotnych jak i przerzutowych. Deksametazon jest stosowany czasowo, najczęściej w okresie kilku tygodni, przez pierwsze kilka dni razem z furosemidem- lekiem o szybkim działaniu moczopędnym, silniejszym od leków tiazydowych. Oba leki mają utrwalone miejsce w terapii neuroonkologicznej, a ich efekty jak i działania uboczne są dobrze poznane. Furosemid (obok mannitolu) jest stosowany w ostrym obrzęku mózgu.

Oba leki są również stosowane w neurotraumatologii- w leczeniu urazów czaszkowo-mózgowych. Dodatkowo, deksametazon szeroko jest stosowany w innych chorobach nowotworowych do łagodzenia objawów ubocznych powodowanych przez leki chemioterapeutyczne jak również w wyniku radioterapii lub radiochirurgii.

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 substancje czynne **deksametazon** oraz **furosemid**



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

Lp, zał A1a	Subst. Cz.	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
325	Dexamethasonum	Dexamethasonum, Pabi-Dexamethason, tabl. , 0,5 mg, 20 tabl.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	Postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym
326		Dexamethasonum, Pabi-Dexamethason, tabl. , 1 mg, 20 tabl.		
492	Furosemidum	Furosemidum, Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg, 30 tabl.	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	Postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym
493		Furosemidum, Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg, 30 tabl.		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Leczenie wspomagające to zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, a także komplikacji wywołanych stosowaną terapią przeciwnowotworową. Niektóre formy leczenia nowotworów, zwłaszcza te o charakterze radykalnym, a więc stosowanym z zamiarem wyleczenia chorego, mogą stanowić zbyt duże obciążenie dla organizmu chorego, który może wtedy doświadczyć wielu niepożądanych powikłań stosowanej terapii.

Przerzuty do mózgu są najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi i najczęstszym powikłaniem neurologicznym rozsianej choroby nowotworowej. Podstawą rozpoznania i różnicowania są badania obrazowe (tomografia komputerowa, jądrowy rezonans magnetyczny), a w przypadkach wątpliwych — biopsja mózgu. W leczeniu wykorzystuje się kortykosteroidy oraz, zależnie od sytuacji klinicznej, radioterapię (napromienianie całego mózgu, radiochirurgia, brachyterapia), metody chirurgiczne i chemioterapię. Największe korzyści, mierzone średnim czasem przeżycia, odnoszą pacjenci poddani resekcji chirurgicznej lub radiochirurgii w skojarzeniu z radioterapią całego mózgu.

Przerzuty do mózgu są u dorosłych najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi — rozpoznaje się około 10-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne. Stwierdza się je u około 30% pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową (w grupie pediatrycznej u około 10% chorych), u niemal połowy z nich stają się one bezpośrednią przyczyną śmierci.

W leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego wykorzystuje się, w zależności od sytuacji klinicznej, chirurgię, radioterapię i chemioterapię. Każdy pacjent z klinicznymi objawami przerzutu do mózgu, zanim zostanie ostatecznie zakwalifikowany do leczenia onkologicznego, powinien otrzymać kortykosteroidy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Deksametazon – jest syntetycznym glikokortykosteroidem, fluorowaną pochodną prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, immunosupresyjnym (zmniejsza gromadzenie się i adhezję do śródbłonna limfocytów, hamuje fagocytozę i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili i monocytów, blokuje wydzielanie histaminy i leukotrienów, hamuje syntezę i uwalnianie wybranych cytokin, zmniejsza syntezę pozostałych

mediatorów stanu zapalnego, zmniejsza obrzęk poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń kapilarnych). Może być stosowany, gdy długotrwałe leczenie prednizonem powoduje nadciśnienie tętnicze lub obrzęki. Zmniejsza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz zwiększa wydalanie z moczem jonów wapnia. Nasila resorpcję i upośledza tworzenie kości. Po podaniu p.o. jego dostępność biologiczna wynosi 78%. Po podaniu i.v. osiąga stężenie maks. w surowicy po 10–30 min, a po podaniu i.m. po 60 min. Wiąże się z białkami osocza w 68%. $t_{1/2}$ wynosi ok. 190 min. Stosowany miejscowo prawie nie wchłania się do krwi.

Furosemid – jest lekiem o szybkim działaniu moczopędnym, silniejszym od leków tiazydowych. Hamuje transport jonów chlorkowych we wstępującym odcinku pętli Henlego, co powoduje zwiększenie wydalania sodu, potasu, wapnia, magnezu, fosforanów i chlorków wraz z wodą i silną diurezę. Początek działania pojawia się 0,5–1 h po podaniu p.o. (5–15 min po podaniu i.v.), maksimum po 2 h (po 30–60 min po podaniu i.v.) i utrzymuje się ok. 6–8 h (podany i.v. 3 h). W 70% wydalany z moczem. W przypadku niewydolności nerek następuje zwiększenie wydalania z kałem.

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii ekspertów w ocenianym wskazaniu stosowane są obok deksametazonu i furosemidu: metyloprednizon, prednizon (ogólnie leki z grupy glikokortykosteroidów) oraz mannitol.

Według ekspertów oraz w opinii analityków AOTM w przypadku braku finansowania deksametazonu ze środków publicznych będzie on nadal stosowany w rozpatrywanym wskazaniu, ze względu na brak zamienników dla glikokortykosteroidów, a długotrwałe stosowanie prednizonu może wiązać się ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym oraz obrzękami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nieleczony ucisk zewnątrzoponowy na rdzeń kręgowy ostatecznie może doprowadzić do paraliżu i nietrzymania zwieraczy. Kortykosteroidy są uważane za pierwszą linię leczenia dla większości osób z zewnątrzoponowym uciskiem rdzenia kręgowego. Podawane są w celu zmniejszenia guza i obrzęku rdzenia kręgowego i mogą mieć potencjał antynowotworowy. Zaleca się podawanie kortykosteroidów jak najszybciej po diagnozie zewnątrzoponowej kompresji, w celu stabilizacji deficytów neurologicznych, do czasu rozpoczęcia bardziej ukierunkowanego leczenia.

W leczeniu objawów przerzutów do mózgu wykorzystuje się przede wszystkim kortykosteroidy (głównie deksametazon i metyloprednizolon) i leki przeciwdrgawkowe. Kortykosteroidy podawane są do czasu uzyskania diagnozy, w celu złagodzenia objawów związanych z obrzękiem u około 2/3 pacjentów. Przytoczono wyniki badania Vecht et al. wskazującego, że pacjenci przyjmujący dawkę deksametazonu 16 mg/dzień wykazywali większą poprawę w skali Karnofsky'ego w stosunku do dawki 4 czy 8 mg/dzień. Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że najlepsze wyniki obserwowano w grupie, która przyjmowała dawkę 16 mg/dzień i odstawiła całkowicie deksametazon po 28 dniach. Wynika stąd, że największe korzyści przynosi początkowe podanie deksametazonu (jego działanie przeciwzapalne) i następnie obniżanie dawki (w celu uniknięcia działań niepożądanych). Powszechnie stosowany jest schemat: 10 mg i.v. a następnie co 6-8 godzin 4-6 mg p. o., jednak leczenie należy stosować u pacjentów symptomatycznych, ze względu na możliwe działania niepożądane.

Kortykosteroidy są stosowane rutynowo w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowanego pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu, lecz niestety ich skuteczność kliniczna nie została formalnie przetestowana w stosunku do leków niesteroidowych w randomizowanych badaniach klinicznych. Większość badań, na podstawie których można wnioskować o skuteczności kortykosteroidów nie ma prawidłowo określonej metodologii oraz kryteriów oceny odpowiedzi. Można stwierdzić, że deksametazon jest skuteczny w przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego w leczeniu wspomagającym ukierunkowane terapie, takie jak resekcja i radioterapia (uwzględniając poruszanie się, funkcje pęcherza moczowego lub ból jako funkcjonalne miary wyniku). Wszystkie badania nad leczeniem ucisku rdzenia kręgowego zgadzają się w odniesieniu do konieczności wczesnej diagnostyki i leczenia – z tego powodu tak ważne jest szybkie wdrożenie leczenia.

Dodatkowo odnaleziono informację o stosowaniu deksametazonu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chemicznego zapalenia opon mózgowych, które jest częstym powikłaniem związanym z dooponową terapią cytarabiną, stosowaną w leczeniu przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych.

Podawanie steroidów związane jest z wystąpieniem potencjalnych poważnych działań niepożądanych, ryzyko to powiązane jest z łączną dawką i długością leczenia. Odnotowywano hiperglikemię, zakażenia przewodu pokarmowego, owrzodzenia, miopatię proksymalną, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała, psychozy, czkawkę, intensywne mrowienie i pieczenie w kroczu oraz śmierć.

Nie odnaleziono doniesień naukowych odnoszących się do stosowanie furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W scenariuszu maksymalnym płatnik publiczny w rocznym horyzoncie czasowym poniesie koszty na dalszą refundację: deksametazonu – 695 040 PLN; furosemidu – 6 869 PLN

W scenariuszu minimalnym płatnik publiczny w rocznym horyzoncie czasowym poniesie koszty na dalszą refundację: deksametazonu – 153 576 PLN; furosemidu – 434,7 PLN

Należy mieć na uwadze, że powyższe wyniki obarczone są potencjalnie dużym błędem i stanowią jedynie oszacowanie wydatków płatnika publicznego (niepewna wielkość populacji docelowej, zmienne dawkowanie, zależne od stanu klinicznego, zmienna długość trwania terapii, również uzależniona od stanu klinicznego chorego). Nie dysponując precyzyjnymi danymi odnośnie do wielkości populacji docelowej i precyzyjnymi odsetkami poszczególnych rozpoznań i stanów klinicznych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wielkości nakładów ponoszonych na refundację analizowanych leków w tej populacji.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania deksametazonu w przypadku leczenia pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne, większość ograniczała populację do pacjentów z chorobą objawową. W przypadku braku objawów większość rekomendacji nie zalecała stosowania kortykosteroidów.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych ani dla deksametazonu, ani dla furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

Jeden z ekspertów wskazuje również argumenty przemawiające za ogólniejszym zdefiniowaniem refundowanego wskazania pozarejestacyjnego dla deksametazonu: leczenie wspomagające u chorych na nowotwory. Przemawia za tym fakt zasadności stosowania deksametazonu w łagodzeniu różnych objawów towarzyszących terapii przeciwnowotworowej (jak np. leczenie bólu związanego z terapią przeciwnowotworową).

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-434-18/2013, Deksymetazon i furosemid we wskazaniu: postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

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 substancje czynne **etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam** 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 etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam oraz diazepam wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
451	Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990244911	157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	Padaczka z napadami nieświadomości dla dzieci do 3 roku życia
494	Gabapentinum	GGabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990714322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia
495		Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990714452		
496		Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990714605		
497		Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990338542		
498		Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909990338658		
499		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990339495		
500		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990339600		
501		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990339709		
502		Gabatem, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990676088		
503		Gabatem, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990676170		
504		Gabatem, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990676248		
505		Gabatem, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990768035		
506		Gabatem, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909990768059		
507		Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990651535		
508		Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990651566		
509		Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990651603		
510		Neuran 600, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990055081		
511		Neuran 800, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl. (blis.), 5909990651696		
512		Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990769216		
513		Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990769315		
514		Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990769414		
515		Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909991017422		
516		Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909991017521		
517		Symleptic, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990678747		
518	Symleptic, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909990678792			
519	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685554			
520	Symleptic, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685561			
521	Symleptic, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.) 5909990685660			
564	Lamotriginum	Epitrigine 100 Mg, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl. (3 blis.po 10 szt.), 5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia
565		Epitrigine 100 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, 30 tabl. (3 blis.po 10 szt.), 5909990334940	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
566		Epitrigine 25 Mg, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl. (3 blis.po 10 szt.), 5909990334742	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
567		Epitrigine 25 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334933	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
568		Epitrigine 50 Mg, tabl. powł., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334759	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
569		Epitrigine 50 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334957		
570		Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,025 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990224661	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
571		Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,1 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990225149		
572		Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,05 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990225170		
573		Lamilept, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038480		
574		Lamilept, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038565		
575		Lamilept, tabl. , 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038701	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
576		Lamitrin, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990346219		
577		Lamitrin, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990346318		
578		Lamitrin, tabl. , 100 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990346325		
579		Lamitrin, tabl. , 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990354818		
580		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787111		
581		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787210	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
582		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787319		
583		Lamotrix, tabl. , 25 mg, 30 tabl., 5909991006419	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
584		Lamotrix, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909991006518		
585		Lamotrix, tabl. , 100 mg, 30 tabl., 5909991006617		
586		Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057382	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
587		Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057566		
588		Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057597		
589		Plexxo 100, tabl., 100 mg, 30 tabl., 5909990972616		
590		Plexxo 25, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990972418		
591		Plexxo 50, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990972517	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
592		Symla 100, tabl., 100 mg, 30 tabl. 5909990045303		
593		Symla 25, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990045280		
594		Symla 50, tabl. , 50 mg,30 tabl., 5909990045266		
595		Trogine, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
		10 szt.), 5909990079292		
596		Trogine, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990079339		
597		Trogine, tabl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990079483		
623	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powl., 750 mg, 50 tabl., 5909990006649	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia
624		Keppra , tabl. powl., 750 mg, 100 tabl., 5909990006670		
625		Keppra , roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml, 300 ml (but.), 5909990006755	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	
626		Keppra , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990610891	166.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego - levetiracetam	
627	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powl., 250 mg, 50 tabl., 5909990901111	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	
628		Keppra , tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990901128		
629		Keppra , tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990901210		
630		Keppra , tabl. powl., 500 mg, 100 tabl., 5909990901227		
631		Keppra , tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl., 5909990901319		
632		Keppra , tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl., 5909990901326		
633		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg, 50 tabl. , 5909990879076		
634		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990879106		
635		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990879168		
636		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg, 100 tabl., 5909990879199		
637		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg, 50 tabl. , 5909990879250		
638		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg, 100 tabl., 5909990879281		
639		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl., 5909990879342		
640		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl., 5909990879373		
847	Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 150 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990048809	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia
848		Karbagen, tabl. powl., 300 mg, 50 tabl., 5909990048823		
849		Karbagen, tabl. powl., 600 mg, 50 tabl., 5909990048854		
850		Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml, 250 ml, 5909990747115	160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne	
851		Trileptal, tabl., 150 mg, 50 tabl., 5909990825516	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	
852		Trileptal, tabl., 300 mg, 50 tabl., 5909990825615		
853		Trileptal, tabl., 600 mg, 50 tabl., 5909990825714		
895	Phenobarbitalum	Luminalum, czopki, 15 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.), 5909990148813	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego	Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia
896		Luminalum, tabl., 100 mg, 10 tabl. , 5909990260614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	Padaczka u dzieci
897		Luminalum UNIA, tabl., 100 mg, 10 tabl., 5909990812615		
1192	Tiagabini m	Gabitril, tabl. powl., 5 mg, 50 tabl., 5909990058822	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia
1193		Gabitril, tabl. powl., 10 mg, 50 tabl., 5909990058839		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
1194		Gabitril, tabl. powl., 15 mg, 50 tabl., 5909990058846		
1207	Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990017652	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia
1208		Epiramat, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990017669		
1209		Epiramat, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990017676		
1210		Epiramat, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990017751		
1211		Epitoram, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., 5909990649556		
1212		Epitoram, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990649570		
1213		Epitoram, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl., 5909990649594		
1214		Epitoram, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl., 5909990649617		
1215		Erudan, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644117		
1216		Erudan, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644148		
1217		Erudan, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644155		
1218		Erudan, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644162		
1219		Etopro, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl., 5909990061464		
1220		Etopro, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990061471		
1221		Etopro, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., 5909990061488		
1222		Etopro, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl., 5909990061495		
1223		Oritop, tabl. powl., 25 mg, 1 but. po 60szt., 5909990715084		
1224		Oritop, tabl. powl., 50 mg, 1 but. po 60szt., 5909990715145		
1225		Oritop, tabl. powl., 100 mg, 1 but. po 60szt. 5909990715169		
1226		Symtopiram, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl., 5909990644056		
1227		Symtopiram, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl., 5909990644070		
1228		Symtopiram, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990644094		
1229		Symtopiram, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., 5909990644124		
1230		Topamax, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl. (but.), 5909990758814		
1231		Topamax, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (but.), 5909990758913		
1232		Topamax, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (but.), 5909990759019		
1233		Topamax, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl. (but.), 5909990759118		
1234		Topamax, kaps., 15 mg, 60 kaps. (poj.), 5909990861514		
1235		Topamax, kaps., 25 mg, 60 kaps. (poj.), 5909990861613		
1236		Topigen, tabl. powl., 25 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743377		
1237		Topigen, tabl. powl., 50 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743384		
1238		Topigen, tabl. powl., 100 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743391		
1239	Topigen, tabl. powl., 200 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743407			
1240	TopiLEK 100, tabl. powl., 0,1 g, 28 tabl. (but.), 5909990740802			
1241	TopiLEK 200, tabl. powl., 0,2 g, 28 tabl. (but.), 5909990740819			
1242	TopiLEK 25, tabl. powl., 0,025 g, 28 tabl. (but.), 5909990740789			

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne			
1243		TopiLEK 50, tabl. powł., 0,05 g, 28 tabl. (but.), 5909990740796					
1244		Topimatil, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990676545					
1245		Topimatil, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990676552					
1246		Topimatil, tabl. powł., 100 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990676569					
1247		Topimatil, tabl. powł., 200 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990676576					
1248		Topiran, tabl. powł., 25 mg, 60 tabl., 5909990744978					
1249		Topiran, tabl. powł., 50 mg, 60 tabl., 5909990744985					
1250		Topiran, tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., 5909990744992					
1251		Topiran, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl., 5909990745005					
1252		Topiran, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl., 5909990763344					
1253		Topiran, tabl. powł., 50 mg, 30 tabl., 5909990763351					
1254		Topiran, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., 5909990763368					
1255		Topiran, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl., 5909990763375					
1256		Toramat, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671472					
1257		Toramat, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671489					
1258		Toramat, tabl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671496					
1259		Toramat, tabl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671502					
232		Carbamazepinum			Amizepin, tabl., 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu;
233					Finlepsin, tabl., 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014117		
234	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991030315						
235	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991014216						
236	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014223						
237	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244515						
238	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244614						
239	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml 100 ml, 5909990341917		159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu;			
240	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924						
241	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl., 5909990120215		159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu;			
242	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl., 5909990120116						
243	Timonil 150 retard, tabl., 150 mg, 50 tabl., 5909990751013						
244	Timonil 300 retard, tabl., 300 mg, 50 tabl., 5909990751211						
245	Timonil 600 retard, tabl., 600 mg, 50 tabl., 5909990751310						
306	Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg, 30 tabl.	158.1, Leki przeciwpadaczkowe	Padaczka u dzieci do 1 roku			

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
307		(1 blist.po 30 szt.), 5909990135516	do stosowania doustnego - benzodiazepiny	życia
		Clonazepamum TZF, tabl. , 0,5 mg 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.) 5909990135615		
327	Diazepamum	Diazepam Desitin, roztwór doodbytniczy, 10 mg, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990709212	181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	Leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg
328		Diazepam Desitin, roztwór doodbytniczy, 5 mg, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990709311		
329		Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751518		
330		Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751617		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ~1%.

Napady padaczkowe związane z występowaniem przerzutów: Zmiany nowotworowe ośrodkowego układu nerwowego obejmują zmiany patologiczne w obrębie tkanek mózgowia oraz rdzenia kręgowego. Nowotwory mogą mieć charakter pierwotny (łagodny lub złośliwy) lub przerzutowy. Ze względu na specyficzne umiejscowienie zmian nowotworowych w OUN zmiany o charakterze łagodnym mogą stanowić poważne zagrożenie, poprzez wywołanie ucisku w obszarach odpowiadających ośrodkom ruchowym i czuciowym. Obecność nieprawidłowej masy prowadzi do wywołania ogniskowych napadów padaczkowych. Wśród przyczyn zaburzeń funkcji OUN istotną przyczynę stanowią guzy mózgu, które długo mogą rozwijać się bez symptomów klinicznych. Patogeneza występowania napadów padaczkowych u pacjentów z guzami mózgu nie została wyraźnie określona, wskazuje się jednak na związek podrażnienia obszarów korowych w pobliżu uszkodzonych struktur mózgowych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenie podlegało 11 substancji czynnych: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, lewetyrcetam, okskabezyna, fenobarbital, tiagabina, topiramata, karbamazepina, klonazepam oraz diazepam.

Etosuksymid (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N 03 AD 01). Etosuksymid wykazuje dobre działanie przeciwdrgawkowe, które uwidacznia się zwłaszcza przy leczeniu napadów nieświadomości. W próbach ze zwierzętami wykazano, że etosuksymid likwiduje drgawki wywołane metrazolem, w dawkach 125 mg/kg masy ciała. Substancja jest przy podawaniu stosunkowo nietoksyczna. Badania kliniczne wykazały ogólnie dobrą tolerancję tego leku.

Gabapentyna (GBP) (grupa farmakoterapeutyczna, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX12). Lek przeciwdrgawkowy strukturalnie podobny do kwasu γ -aminomasłowego (GABA); jest to cząsteczka GABA związana kowalencyjnie z lipofilnym pierścieniem cykloheksanowym. Uważana jest za ośrodkowo działający analog GABA, jednak mechanizm działania jest inny niż leków wpływających na przekazywanie GABA-ergiczne. W badaniach izotopowych na zwierzętach wykazano wiązanie gabapentyny w korze i hipokampach, jednak nie udało się dokładnie scharakteryzować i opisać miejsc wiążących. W przeprowadzonych na różnych modelach zwierzęcych badaniach gabapentyna okazała się mało toksyczna i pozbawiona działania teratogenne. Związkiem aktywnym jest gabapentyna,

która prawie nie ulega biotransformacji i nie wykazuje wpływu na układy enzymatyczne odpowiedzialne za biotransformację leków

Lamotrygina (LTG) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, inne leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N 03 AX 09): wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu. Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

Lewetyracetam (LEV) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14): mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania in vitro wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach in vitro wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Okskarbamazepina (OXC) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: A03AF02) Pochodna dibenzoazepiny o strukturze zbliżonej do trójpierścieniowych leków przeciwdrgawkowych, lek przeciwdrgawkowy. Działanie wywierane jest głównie przez aktywny metabolit okskarbazepiny – 10-monohydroksykarbamazepinę (MHD). Lek blokuje kanały sodowe zależne od potencjału, stabilizuje nadmiernie pobudzone błony włókien nerwowych, hamuje powtarzalne wyładowania neuronów oraz zmniejsza przebieżność synaptyczne bodźców pobudzających.

Fenobarbital (PB) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AG06. Lek o działaniu hamującym OUN (zwłaszcza podwzgórze, układ siatkowaty, korę mózgową). Działa uspokajająco, w większych dawkach długotrwale nasennie i przeciwdrgawkowo. Prawdopodobnie zaburza równowagę między procesami pobudzania a hamowania neuronów w różnych strukturach mózgu poprzez nasilenie blokującego wpływu GABA na przebieżność nerwowe (receptory GABA-A). Działa hamująco na neurony układu limbicznego, tworzącego siatkowatego w mózgu, a także podwzgórze, upośledza przekazywanie bodźców do kory mózgowej z tych struktur. Hamuje czynność ośrodkowego oddechowego, zwłaszcza w skojarzeniu z pochodnymi benzodiazepiny. Hamuje wytwarzanie hormonu tyreotropowego, wydzielanie ACTH, zwiększa natomiast wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Zmniejsza szybkość przemiany materii, zużycie tlenu przez tkankę mózgową, hamuje proces fosforylacji, syntezę i wydzielanie acetylocholin z neuronów oraz uwalnianie noradrenaliny.

Tiagabina (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe, kod N03AG06). Pochodna kwasu nipekotynowego, lek przeciwpadaczkowy, silny, wybiórczy inhibitor wychwytu kwasu γ -aminomasłowego (GABA) przez komórki nerwowe i glejowe. Jej działanie zwiększa stężenie GABA w mózgu, zwłaszcza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej gałki bladej i istoty czarnej, oraz dostępność GABA dla jego receptorów. Tiagabina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do innych receptorów, nie wpływa na miejsca wychwytu innych neuroprzebieżników ani na kanały jonowe. Dobrze i szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna wynosi 89%.

Topiramata (TPM) (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N03AX11). Topiramata jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania topiramatu przeciw

padaczcze i w profilaktyce migreny. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu. Potencjały czynnościowe wywoływane wielokrotnie przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramat w sposób zależny od czasu, co wskazuje na zależne od stanu blokowanie kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość z jaką kwas γ -amino masłowy (GABA) aktywuje receptory GABAA i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramat nasila hamujące działanie tego neuroprzekaznika.

Karbamazepina (CBZ) (Grupa farmakoterapeutyczna: środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym, kod ATC: N03A F01). Karbamazepina jest pochodną iminostylbenu. Wykazuje pewne chemiczne podobieństwo do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i farmakologiczne do fenytoiny. Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskurczowe nasilenie reakcji na bodziec. Ograniczenie bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem przewodzenia impulsów nerwowych w jądrach rdzeniowych nerwu trójdzielnego.

Klonazepam (CLN) (grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwdrgawkowy, pochodna benzodiazepiny, kod ATC: N03AE01). Długo działająca pochodna benzodiazepiny wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, a także działanie uspokajające, nasenne, anksjolityczne i miorelaksacyjne. Bezpośrednio hamuje korowe i podkorowe ogniska padaczkorodne, zapobiega uogólnianiu się napadu drgawkowego. Skraca czas trwania drgawek. W OUN wzmacnia pre- i postsynaptyczne działanie hamujące GABA. W ten sposób hiperkompensacyjne procesy pobudzenia tłumione są przez ujemne sprzężenie zwrotne, bez istotnego naruszenia fizjologicznej czynności neuronalnej.

Diazepam (DZM) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AE, leki anksjolityczne, kod ATC: N05BA). Długo działająca pochodna benzodiazepiny wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, uspokajające, anksjolityczne, nasenne i miorelaksacyjne. Mechanizm działania pochodnych benzodiazepiny nie został dokładnie wyjaśniony; miejscem ich działania jest makromolekularny kompleks obejmujący receptory GABA, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe. Receptory benzodiazepinowe przez allosteryczną interakcję z receptorami GABA powodują otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększają przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronów. Pochodne benzodiazepiny, działając poprzez układ GABA-ergiczny, nasilają hamujące działanie GABA w OUN, głównie na układ limbiczny, podwzgórze i wzgórze. Diazepam hamuje odruchy rdzeniowe. Po podaniu doustnym wchłania się całkowicie i szybko z przewodu pokarmowego, zwłaszcza gdy podawany jest z pokarmem.

Alternatywne technologie medyczne

Według otrzymanej opinii eksperckiej, technologie medyczne stosowane w analizowanych wskazaniach obejmują:

Padaczka z napadami nieświadomości dla dzieci do 3 roku życia: kwas walproinowy jest podstawowym lekiem, jeżeli brak skuteczności/lub napady nietypowe to benzodiazepiny (powodują objawy niepożądane i interakcje z VPA) lub lamotrygina lub lewetyracetam

Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia: karbamazepina (od 2 r.ż.) i walproinian są lekami podstawowymi w padaczkach odogniskowych, a w padaczkach lekoopornych w zależności od wieku do 6 r.ż. dodaje się lewetyracetam, topiramat, lamotryginę, okskarbamazepinę w kolejności wymienianych. Walproinian plus okskarbazepina często stosowane w biterapii w padaczkach odogniskowych także przed 6 r.ż. (połączenie walproinian plus karbazepina częściej daje objawy niepożądane)

Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: walproinian, karbamazepina, lewetyracetam, lamotrygina w kolejności wymienianych.

Padaczka oporna na leczenie u dzieci do 2 roku życia: walproinian, lewetyracetam, karbamazepina dopiero po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczność to w kolejności: topiramát, lamotrygina, klobazam.

Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia: walproinian, etosuksymid, klobazam, klonazepam, lewetyracetam.

Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia: walproinian w napadach uogólnionych, jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia. karbamazepina po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną.

Padaczka u dzieci: walproinian, karbamazepina, jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną i terapia dodana z lewetyracetam, lamotrygina, topiramát.

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; walproinian, jeżeli nieskuteczne to karbamazepina lub lamotrygina.

Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; lamotrygina i karbamazepina powinny być lekami z wyboru

Padaczka u dzieci do 1 roku życia: walproinian (jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia), VGB. Jeżeli brak skuteczności to czasami krótko (maks. 3 miesiące), potem lamotrygina, karbamazepina, topiramát.

Leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg: walproinian, diazepam, klonazepam, fenobarbital, fenytoinę, lewetyracetam.

Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: walproinian, karbamazepina, lamotrygina i karbamazepina, lamotrygina w kolejności wymienianych.

Padaczka oporna na leczenie u dzieci do 2 roku życia: walproinian, lewetyracetam, karbamazepina dopiero po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczność to w kolejności: topiramát, lamotrygina, klobazam.

Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia: walproinian, etosuksymid, klobazam (może być tolerancja), klonazepam (objawy niepożądane, interakcje), LEV

Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia: walproinian w napadach uogólnionych, jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia. CBZ po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną.

Padaczka u dzieci: walproinian, karbamazepina, jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną i terapia dodana z lewetyracetam, lamotrygina, topiramát.

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; VPA, jeżeli nieskuteczne to klobazam lub lamotrygina.

Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; lamotrygina i karbamazepina powinny być lekami z wyboru

Padaczka u dzieci do 1 roku życia: walproinian (jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia), wigabatryna. (jeżeli brak skuteczności to czasami krótko (maks. 3 miesiące), potem karbamazepina, lamotrygina), topiramát.

Leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg: walproinian, diazepam, klonazepam, fenobarbital, fenytoina, lewetyracetam.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Etosuksymid: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano przegląd systematyczny: COCHRANE - Posner 2005 porównujący etosuksymid, walproinian, lamotryginę względem siebie lub w odniesieniu do placebo w populacji dziecięcej. Nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających efektywność kliniczną etosuksymidu we wskazaniu padaczka z napadami nieświadomości u dzieci do 3 roku życia.

W trzech badaniach uwzględnionych w przeglądzie (Callaghan 1982, Martinovic 1983; Sato 1982) porównujących skuteczność leczenia etosuksymidem vs. kwasem walproinowym w populacji dzieci w wieku od 4 do 18 lat odnotowano następujące wyniki ma korzyść etosuksymidu: brak występowania

napadów padaczkowych; powyżej 80% redukcja częstości występowania drgawek. Różnice metodologiczne, populacyjne oraz różnice okresu obserwacji nie pozwoliły na przeprowadzenie agregacji danych z 3 dostępnych badań.

Leczenie etosuksymidem wiązało się z występowaniem następujących objawów niepożądanych: senność, nudności, wymioty, leukopenia i zmęczenie.

Z danych przedstawionych przez FDA wynika, że najczęściej działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie 1-9 lat związanymi ze stosowaniem etosuksymidu było występowanie pęcherzy, zaburzeń gruczołów potowych, drgawek oraz zaburzeń świadomości. Działania te dotyczyły nie więcej niż 3% pacjentów.

CHPL nie wskazuje na szczególne środki ostrożności w populacji pediatrycznej, a wśród działań niepożądanych wymienia się: nudności, wymioty, anoreksja, bóle żołądka, utrata wagi, biegunka, zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, ataksja i światłowstręt. Zwraca się również uwagę na konieczność regularnych badań morfologicznych oraz okresowych badań czynności wątroby. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia, gdyż może to wywołać napad padaczkowy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku etosuksymidu należy zwrócić uwagę na działania niepożądane ze strony skóry oraz układu pokarmowego, a także kontrolę morfologii krwi oraz czynności wątroby.

Gabapentyna: W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny Al-Bachari 2013 oceniający skuteczność gabapentyny względem aktywnego leczenia oraz placebo w populacji ogólnej. Spośród 11 badań, wyniki 6 przedstawiono w postaci metaanalizy. Odnotowano znamienne statystycznie korzystny związek pomiędzy zastosowaniem gabapentyny względem placebo w redukcji częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej (RR=1,89 [95% CI] 1.40 - 2.55). Ryzyko względne rezygnacji z badania dla porównania gabapentyna względem placebo nie wykazało różnicy znamiennej statystycznie. W przypadku objawów ataksji, zmęczenia, zawrotów oraz senności odnotowano znamiennej związek ze stosowaniem gabapentyny. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano w przypadku występowania bólu głowy i nudności.

Leczenie uzupełniające z użyciem gabapentyny określono jak skuteczne w przypadku pacjentów lekoopornych z objawami częściowymi. Zaznaczono jednakże, że dostępne dowody dotyczą krótkiego okresu leczenia (do 3 mies.). Nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających efektywność kliniczną gabapentyny we wskazaniu lekooporne napady odogniskowe u dzieci do 6 roku życia.

Z danych przedstawionych przez FDA wynika, że stosowanie gabapentyny do 10 roku życia charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Poszczególne działania niepożądane nie przekraczają 0.01%. W przypadku uogólnienia do układów ciała, objawy o częstości 0.02% dotyczą wątroby i dróg żółciowych, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek towarzyszących, układu neurologicznego oraz występowania napadów padaczkowych.

W CHPL podkreślono, że w badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku do lat 12 lat obserwowano agresywne zachowanie się i nadmierne, częściowo niekontrolowane ruchy (hiperkinezje). Opisywano przypadki krwotocznego zapalenia trzustki. W pojedynczych przypadkach opisywano reakcje alergiczne (zespół Stevens-Johnsona, rumień wielopostaciowy).

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w praktyce stosowanie gabapentyny charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, jednakże w kontekście badań klinicznych u dzieci należy pamiętać o ryzyku wystąpienia agresywnych zmian nastroju czy też hiperkinezji.

Lamotrygina: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, oceniających efektywność kliniczną lamotryginy stosowanej w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Nie zidentyfikowano także żadnych analiz ekonomicznych.

Dane udostępnione przez FDA wskazują, że zastosowanie lamotryginy może wiązać się przede wszystkim z występowaniem: drgawek, wysypki, braku skuteczności leku, interakcji czy gorączki. W przypadku około 1,4% pacjentów istnieje ryzyko zakończonej zgonem próby samobójczej. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 3% pacjentów.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia reakcji skórnych, zawrotów głowy, podwójnego/niewyraźne widzenia oraz bólu głowy (>10%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku lamotryginy należy obserwować przede wszystkim występowanie zmian skórnych, zaburzeń widzenia, bólu czy też zawrotów głowy oraz mieć na uwadze możliwość wystąpienia poważnych zmian nastroju (zachowania agresywne).

Lamotrygina: Zidentyfikowane 2 przeglądy systematyczne Hancock 2013 oraz Ramaratman 2010. Wyniki uwzględnionych badań dla populacji poniżej 2 roku życia wskazują na skuteczność lamotryginy jako terapii dodatkowej. Odnotowano znamienne zmniejszanie częstości napadów u osób z lekooporną padaczką częściową. Opisano następujące działania niepożądane związane z podaniem lamotryginą: ataksja, zawroty głowy, nudności, senność i podwójne widzenie.

Zidentyfikowano również 1 badanie spełniające kryteria niniejszego przeglądu, dotyczące stosowania lamotryginy u pacjentów opornych na leczenie (Pina-Garza 2008) w terapii padaczki w populacji dzieci do 2 roku życia. Początkowo pacjenci otrzymywali terapię wspomagającą z użyciem lamotryginy i w przypadku osiągnięcia min. 40% redukcji częstości występowania napadów częściowych w ostatnich 4 tyg. badania, przeprowadzono randomizację do trwającej kolejne 8 tyg. fazy podwójnie zaślepionej (grupa LAMO oraz PL). Mediana czasu do wystąpienia objawów nasilenia choroby, wskazujących na konieczność przerwania terapii w grupie lamotryginy (faza podwójnie zaślepiona) wyniosła 42 dni, natomiast w grupie placebo 22 dni (brak znamienych różnic, $p=0.059$).

Podsumowując, ocena skuteczności lamotryginy w populacji pacjentów pediatrycznych wskazuje na korzyści stosowania leku w postaci redukcji objawów częściowych u niemowlaków w wieku 1-24 mies.

Z danych przedstawionych przez FDA wynika, że działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie niemowląt były (obok działań występujących u kobiet ciężarnych, jak przenikanie leku do płodu i ekspozycja na lek w czasie ciąży) ubytek przegrody międzyprzedsionkowej oraz przegrody międzykomorowej (około 0.1%). W grupie wiekowej 10-19 lat jedynie u 0.1-0.3% pacjentów występowały: drgawki, agresja, zaburzenia psychoruchowe, stan padaczkowy oraz brak poprawy stanu zdrowia w związku ze stosowaniem leku.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia reakcji skórnych, zawrotów głowy, podwójnego/niewyraźne widzenia oraz bólu głowy (>10%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku lamotryginy należy obserwować przede wszystkim występowanie zmian skórnych, zaburzeń widzenia, bólu czy też zawrotów głowy oraz mieć na uwadze możliwość wystąpienia poważnych zmian nastroju (zachowania agresywne).

Lewetyracetam: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych oraz wtórnych oceniających efektywność kliniczną lewetyracetamu w leczeniu podtrzymującym napadów mioklonicznych u dzieci do 12 roku życia – monoterapia.

Dane udostępnione przez FDA wskazują, że leczenie zastosowanie lewetyracetamu najczęściej może wiązać się z występowaniem drgawek (łącznie do ukończenia 9 lat) nasilenia stanu chorobowego, zachowaniami agresywnymi czy też brakiem skuteczności. Częstość tych zdarzeń nie przekracza jednak 1% pacjentów pediatrycznych.

Wg CHPL u dzieci zwrócono uwagę, że u dzieci lek może być tolerowany inaczej niż u osób dorosłych czemu towarzyszą objawy takie jak: zmęczenie, osłabienie, wymioty, zmiany zachowania (pobudzenie, wahania nastroju, chwiejność emocjonalna, agresja), ospałość (często 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat, częściej obserwowano: drażliwość i zaburzenia koordynacji ruchów.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że stosowanie lewetyracetamu wiąże się z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego oraz nerwowego.

Okskarbazepina: Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny Castillo 2000 odnoszący się do stosowania okskarbazepiny w populacji dzieci poniżej 6 roku życia. Wyniki uwzględnionych badań wskazują na skuteczność okskarbazepiny jako terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką oporną na leczenie, zarówno u dzieci jak i dorosłych. Odnotowano is poprawę w redukcji częstości występowania napadów padaczkowych o 50% lub więcej, dla porównania okskarbazepiny względem placebo. Nie są dostępne dowody naukowe dla długiego okresu czasu.

Nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających efektywność kliniczną okskarbazepiny w leczeniu lekoopornych napadów odogniskowych u dzieci do 6 roku życia z adekwatną grupą kontrolną (terapia aktywna). Przedstawiono wyniki badania Pina-Garza 2005, gdzie porównywano dwie dawki okskarbazepiny oraz wyniki niekomparatywnego badania Gaily 1997 w oparciu o przegląd Mazurkiewicz-Betdzińska 2011. Włączone badanie pierwotne Pina-Garza 2005 dotyczące grup badawczych niskiej i wysokiej dawki okskarbazepiny (60 mg/kg/d vs 10mg/kg/d) i wskazuje, że wysoka dawka leku przynosi lepszy efekt terapeutyczny względem napadów częściowych wyrażony redukcją częstości napadów w czasie doby.

Niekomparatywne badanie (Gaily 1997) (terapia dodana u dzieci w wieku <7 roku życia; średnia 3,9 lat) uzyskano uwolnienie od napadów 27% dzieci z padaczką o ogniskowym początku, a u 36% uzyskano ponad 50% redukcję liczby napadów. Lek jest nie wykazywał skuteczności w przypadku padaczki z napadami pierwotnie uogólnionymi.

Zaobserwowane objawy niepożądane były istotnie związane ze stosowaniem okskarbazepiny: ataksja (OR=2,93; [95%CI] 1,72-4,99), zawroty głowy (OR=3,05; [95%CI] 1,99-4,67); zmęczenie (OR=1,80; [95%CI] 1,02-3,19), nudności (OR=2,88, [95% CI] 1,77-4,69), senność (OR=2,55, [95% CI] 1,84-3,55), podwójne widzenie (OR=4,32 [95% CI] 2,65-7,04).

Z danych udostępnionych przez FDA wynika, że działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie niemowląt w odsetku min. 0.6% był jedynie ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (związany zapewne z ekspozycji w czasie ciąży matki). W grupie wiekowej 10-19 lat odnotowane działania niepożądane dotyczyły maksymalnie 0.3% pacjentów i były to głównie: drgawki, przejawy agresji oraz napady *petit mal*.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL najczęściej opisywane działania niepożądane w przypadku okskarbazepiny to: senność, bóle i zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty oraz zmęczenie, które występują u ponad 10% pacjentów. Należy mieć na uwadze, że zastosowanie okskarbazepiny może wywołać również groźne reakcje dermatologiczne (zespół Stevens-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka - zespół Lyella, rumień wielopostaciowy), które mogą wymagać hospitalizacji stanowiąc zagrożenie dla życia i w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku okskarbazepiny należy zwrócić uwagę głównie na występowanie zmian nastroju (zmęczenie, senność, agresja) oraz reakcje dermatologiczne.

Fenobarbital: Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (Cochrane), w których przeprowadzono analizę dostępnych badań z najwyższego poziomu wiarygodności.

Appleton 2008: Brak wyników dotyczących fenobarbitalu, do których można by się odnieść.

Booth 2004: nie wykazano różnic pomiędzy zastosowaniem fenobarbitalu a fenytoiny w kontroli napadów padaczkowych (redukcja częstości powyżej 50%). Brak wystarczających danych do oceny profilu bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie wskazują wyraźnych korzyści ze stosowania żadnego z dostępnych AED.

Nolan 2013: Nie wykazano różnic pomiędzy zastosowaniem fenobarbitalu a fenytoiny w kontroli napadów padaczkowych. Leczenie z użyciem fenobarbitalu jest częściej przerywane niż fenytoiną, co może mieć związek z profilem działań niepożądanych. Podsumowując, korzyści zastosowania fenobarbitalu są zbliżone do fenytoiny, jednakże jego stosowanie może wiązać się z profilem AE, który nie jest preferowany przez pacjentów.

Offringa 2012: analiza fenobarbital vs placebo/brak leczenia wskazuje na i.s. skuteczność w redukcji napadów padaczkowych po 6 miesiącach (RR 0.60, 95% CI [0.42 - 0.84]), 12 miesiącach (RR 0.59, 95% CI [0.46 - 0.75]) miesięcy; oraz 24 miesiącach leczenia (RR 0.65, 95% CI [0.49 - 0.88]). Nie

potwierdzono skuteczności dla 18 oraz 72 mies. okresu obserwacji. U dzieci użycie fenobarbitalu wiązało się z 30% odsetkiem działań niepożądanych. Nie potwierdzono wyraźnych korzyści z doraźnego stosowania fenobarbitalu względem placebo oraz fenobarbitalu względem diazepamum stosowanego doodbytniczo.

Tudur Smith 2012: Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy skutecznością terapii z użyciem karbamazepiny a fenobarbitalem w czasie do wystąpienia remisji (12 mies.) lub też czasie do wystąpienia pierwszego napadu. Leczenie z użyciem fenobarbitalu jest istotnie częściej przerywane w związku z mniejszą tolerancją. Analiza subpopulacji wskazuje na pewną korzyść z użycia fenobarbitalu u pacjentów z napadami częściowymi, a karbamazepiny w napadach uogólnionych toniczno-klonicznych.

Działaniami zgłaszanymi w FDA były przede wszystkim: brak skuteczności leku, gorączka oraz wysypka z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi. W grupie 10-19 lat odnotowano przypadki samobójstwa zakończone zgonem, nowotwór jajnika (komórek ziarnicznych) oraz stwardniające zapalenie otrzewnej. Należy mieć na uwadze, że odsetek zgłoszonych AE nie przekraczał 1%.

Zgodnie z CHPL u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia reakcji paradoksalnej – pobudzenia. Dane wskazują, że stosowanie fenobarbitalu może powodować AE związane z układem oddechowym (duszności), zmianą nastroju (depresja) oraz zmianami skórными (wysypka). Długotrwałe stosowanie leku może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego.

Podsumowując, stosowanie fenobarbitalu może wiązać się z pewnymi korzyściami terapeutycznymi np. w przypadku ograniczenia nasilenia napadów padaczkowych. Względem innych terapii takich jak zastosowanie midazolamu lub fenytoiny, nie odnotowuje się wyraźnej korzyści z zastosowania fenobarbitalu, którego profil bezpieczeństwa nie zawsze jest dobrze tolerowany.

Tiagabina: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań (pierwotnych, wtórnych) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, oceniających efektywność kliniczną tiagabiny w leczeniu lekoopornych napadów odogniskowych u dzieci do 12 roku życia.

Zidentyfikowano jedną polską publikację naukową, gdzie opisano wstępne wyniki dotyczące stosowania tiagabiny u pacjentów lekoopornych, poniżej 12 roku życia - Wendorff 2000. Trzech z nich doświadczało napadów częściowych złożonych, jeden pacjent prostych. Tiagabina była dodana do leczenia z użyciem karbamazepiny lub walpronianu. Leczenie stałą dawką – 1 mg/kg/d trwał okres 5 miesięcy. U jednego pacjenta nastąpiła całkowita redukcja napadów, natomiast u 3 pozostałych częstość występowania napadów zmniejszyła się 2-4 razy. Nie odnotowano działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku. Leczenie z użyciem tiagabiny określono jako bezpieczne i skuteczne w analizowanej serii przypadków.

Z danych udostępnionych przez FDA wynika, że leczenie z użyciem tiagabiny do 1 roku życia może wiązać się z występowaniem objawów niepożądanych w postaci: zwiększenia poziomu kreatyny fosfokinazy, zespołu odstawienia leku czy sztywności mięśni. U pacjentów starszych (1-9 lat) występowały natomiast drgawki oraz zmiany w zachowaniu lub stanie psychicznym. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 0.2%.

W oparciu o CHPL podobnie jak w przypadku innych leków z tej grupy, należy zwrócić uwagę na możliwość występowania zmian nastroju, nowego typu napadów drgawkowych oraz zespołu odstawienia leku.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w praktyce stosowanie tiagabiny charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, jednakże należy pamiętać o ryzyku wystąpienia agresywnych zmian nastroju czy objawów ze strony OUN.

Topiramát: Zidentyfikowane 2 przeglądy systematyczne (Connock 2006, Hancock 2013). Wyniki dla przedmiotowej subpopulacji uwzględnione w przeglądzie wskazują, iż topiramát może stanowić przydatną opcję terapeutyczną w leczeniu zespołu Lenoxa-Gastauta jako terapia dodana. Odnotowano ok. 30% redukcję częstości występowania napadów padaczkowych oraz nie odnotowano działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu.

Zidentyfikowano również 3 badania pierwotne, oceniające efektywność kliniczną topiramatu w leczeniu lekoopornych napadów odogniskowych u dzieci do 12 roku życia. W badaniu Elterman 1999 wzięli udział pacjenci pediatryczni do 16 roku życia. Dawkę terapeutyczną stanowiło 6 mg/kg/d.

Grupę kontrolną stanowiła terapia z użyciem placebo, a okres obserwacji wynosił jedynie 4 miesiące. U pacjentów występowały napady o charakterze ogniskowym. Profil działań niepożądanych nie został wyraźnie określony. W grupie topiramatu na 41 pacjentów przyjmujących terapię nie odnotowano, by wystąpienie AE stanowił powód rezygnacji z dalszego udziału. U 33,2% pacjentów odnotowano redukcje mediany napadów w przypadającą na miesiąc i korzyść ta była istotna względem grupy placebo. U 39% pacjentów odnotowano również poprawę nasilenia choroby ocenioną jako redukcję o 50% lub więcej napadów, a u 17% redukcje objawów o ponad 75%. Terapię topiramatem określono jako korzystną i bezpieczną w analizowanej grupie wiekowej.

W zidentyfikowanych badaniach bez grupy kontrolnej - Grosso 2005 oraz Yeung 2000 oceniano wpływ terapii na pacjentów do 16 o 18 roku życia. Chorzy byli oporni na dotychczas stosowane terapie lekowe.

W retrospektywnym badaniu Yeung 2000, mediana okresu obserwacji wyniosła 9 miesięcy. Spośród 34 analizowanych pacjentów, u 20 zaobserwowano redukcje częstości napadów o 50% lub więcej, a u dwóch kolejnych zaprzestanie występowania napadów padaczkowych. Maksymalna dawka terapeutyczna wynosiła 13 mg/kg/d. Poprawa stanu zdrowia była obserwowana niezależnie od typu napadów. Działania niepożądane zaobserwowano u 9 pacjentów. Dotyczyły one występowania ograniczenia apetytu, zmian w zachowaniu, występowania senności. Generalnie terapię określono jako dobrze tolerowaną.

W badaniu Grosso 2005 obserwowano 277 pacjentów, w wieku do lat 16 w długim okresie czasu. Leczenie topiramatem stanowiło terapię dodaną. Średni czas obserwacji wyniósł 27,5 miesiąca. U 4% chorych odnotowano zaprzestanie występowania napadów padaczkowych, natomiast u ponad połowy (56%) nastąpiła redukcja częstości napadów o 50% lub więcej. Działania niepożądane odnotowano u ponad połowy chorych, jednakże miały one charakter umiarkowany (utrata masy ciała, hipertermia, senność, nerwowość) i w większości ustępowały po zmniejszeniu dawki leku.

Dane zebrane przez FDA wskazują, że leczenie z użyciem topiramatu w 1 roku życia może wiązać się z występowaniem objawów niepożądanych w postaci: rhabdomyolizy, potnicy oraz błędnego przepisanie leku. U dzieci w wieku 1-9 lat występowały najczęściej drgawki, brak skuteczności leku, allodynia oraz stan padaczkowy. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 0.3%.

Wg CHPL u dzieci zwrócono uwagę na przyjmowanie wystarczającej ilości płynów (zmniejszenie ryzyka kamicy nerkowej) oraz unikanie przegrzania organizmu, co może powodować występowanie AE. Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowodować osteomalację (krzywicę) i zmniejszyć tempo wzrostu. Zdarzenia związane z samobójstwem obserwowano niezbyt często.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że stosowanie topiramatu u dzieci powinno wiązać się z kontrolą przyjmowania odpowiedniej ilości płynów i unikania przegrzania organizmu.

Karbamazepina: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteriów włączenia do przeglądu, oceniających efektywność kliniczną karbamazepiny w zapobieganiu napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu oraz stosowanej w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Nie zidentyfikowano także żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Dane udostępnione przez FDA wskazują, że zastosowanie karbamazepiny może wiązać się z występowaniem drgawek, interakcjami z innymi lekami, gorączką, wysypką z objawami ogólnoustrojowymi. W przypadku około 1% pacjentów istnieje ryzyko zakończonej zgonem próby samobójczej. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 2% pacjentów (wyjątek występowanie drgawek 2,15%).

Zgodnie z CHPL stosowanie karbamazepiny wiąże się z ryzykiem wielu działań niepożądanych, m.in. wywołujących zawroty i bóle głowy, problemy z prawidłowym widzeniem, zmęczenie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego czy też zmiany nastroju.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że stosowanie karbamazepiny wiąże się występowaniem działań niepożądanych, które zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, samoistnie albo po krótkotrwałym zmniejszeniu dawki.

Klonazepam: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań (pierwotnych, wtórnych) oceniających efektywność kliniczną klonazepamu u dzieci do 1 roku życia. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Z danych uwzględnionych przez FDA wynika, że zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem klonazepamu były: objawy związane z ekspozycją na lek w ciąży oraz zespół odstawienia leku u noworodków. Należy mieć na uwadze, że są to objawy związane ze stosowaniem leku przez kobiety w ciąży, a nie stosowania leku u samych noworodków oraz, że ich odsetek był minimalny i nie przekraczał 0.05%.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL, u niemowlaków i małych dzieci zwrócono uwagę, na możliwe nadmierne wydzielanie śliny i wydzielin w drogach oddechowych i konieczność kontroli drożności dróg oddechowych.

Diazepam: Analizie poddano dwa przeglądy systematyczne: Offringa 2012 oraz Appleton 2008. W procesie (nieuwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych) oceniające efektywność kliniczną diazepamem we wskazaniu leczenia doraźnych drgawek i napadów padaczkowych u dzieci (również w grupie poniżej 14 mies. życia).

Wyniki przeglądu Offringa 2012 wskazują, iż diazepam stosowany doodbytniczo vs brak leczenia/placebo prowadził do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości drgawek w okresie 6 miesięcy (RR 0,60, [95% CI] 0,41-0,86), 12 miesięcy (RR 0,65, [95%CI] 0,49- 0,87); 18 miesięcy (RR 0,2, [95%CI] 0,1-0,39); 36 miesięcy (RR 0,36, [95%CI]: 0,18-0,71), bez znamiennej relacji statystycznej po 24 miesięcznym okresie obserwacji. W grupie benzodiazepin działania niepożądane dotyczyły ogółem do 36% pacjentów. W badaniu Daugbjerg 1990 (włączonym do przeglądu), u 47% (42/169) pacjentów odnotowano występowanie następujących działań niepożądanych: sedacja 33 (37%), ataksja 42 (47%), hiperkineza 21 (24%), biegunka, parcie na stolec 1 (1%), depresja 1(1%), w badaniu Pavlidou 2006: łagodne i przemijające - senność i drażliwość; w badaniu Knudsen 1985a - brak poważnych działań niepożądanych, łagodne przemijające: 36% uspokojenie, 15% euforia, 8% ataksja, 2% agresja. Odnotowano brak istotnych korzyści pomiędzy doraźnie stosowanym doodbytniczo diazepamem a fenobarbitem, jak również diazepamem w porównaniu z kwasem walproinowym.

Ocena skuteczności w badaniu Lee 1986 była przedstawiona w ograniczony sposób. Można jedynie wskazać, że w grupie kwasu walproinowego nawrót napadów drgawkowych nastąpił u 25% (13 z 50 pacjentów), natomiast wśród pacjentów, u których zastosowano diazepam u 20% (9 spośród 44 chorych). Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa dla analizowanego wskazania.

Z danych FDA wynika, że AE zgłaszanymi najczęściej są objawy ze strony układu wzrokowego (oczopląs i zmniejszenie ostrości widzenia) oraz opóźnienie rozwoju dziecka. Należy mieć na uwadze, iż odsetek zgłoszonych działań nie przekraczał 0.2%.

W oparciu o CHPL działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i występują rzadko. U niemowląt (do 6 mies. życia) stosowanie diazepamem dopuszcza się w stanach zagrażających życiu. U dzieci mogą wystąpić reakcje paradoksalne, które prowadzą do zaprzestania podawania leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji czynnych (wybrane leki stosowane w padaczce) (Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku). Szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 66 794 825 PLN (35 454 262 PLN – 87 525 225 PLN). Największe koszty są ponoszone na substancje czynne topiramatum oraz phenobarbitalum stosowane odpowiednio w lekoopornych napadach padaczkowych u dzieci do 12 roku życia oraz padaczce u dzieci.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Padaczka u dzieci

Zidentyfikowanych 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego w populacji pediatrycznej NICE 2012, ILAE 2013, AAN 2004, WHO 2009, SIGN 2004.

Etosuksymid – pozytywna - stanowi praktykę kliniczną w leczeniu pacjentów pediatrycznych, u których występują napady nieświadomości. (ILEA 2013, NICE 2012).

Gabapentyna – pozytywna z ograniczeniami - stanowi praktykę kliniczną, nie jest jednak preferowaną opcją terapeutyczną w żadnym z typów napadów padaczkowych (ILEA 2013, NICE 2012). Lamotrygina, gabapentyna, topiramát, tiagabina i okskarbazepina są skuteczne jako terapie dodane w leczeniu napadów ogniskowych (SIGN 2005)

Okskarbazepina – pozytywna - stanowi praktykę kliniczną i jest często wymienianą opcją terapeutyczną m.in. w przypadku napadów ogniskowych (ILEA 2013, NICE 2012, SIGN 2005, AAN 2004).

Fenobarbital – pozytywna z ograniczeniami- stanowi praktykę kliniczną jednakże nie jest preferowaną opcją terapeutyczną u dzieci. Jego stosowanie może wiązać się z profilem działań niepożądanych, który nie jest preferowany przez pacjentów. Niemniej jednak, jest lekiem I rzutu w napadach padaczkowych noworodków - skuteczny w leczeniu doraźnym drgawek. (ILEA 2013, WHO 2009)

Lamotrygina – pozytywna - stanowi praktykę kliniczną i jest często wymieniana, jako terapia I rzutu np. w przypadku napadów uogólnionych toniczno- klonicznych. (ILEA 2013, NICE 2012, SIGN 2005, AAN 2004).

Lewetyracetam – pozytywna - w praktyce klinicznej lewetyracetam jest stosowaną opcją terapeutyczną m.in. w przypadku występowania napadów ogniskowych czy napadów mioklonicznych (ILEA 2013, NICE 2012).

Tiagabina – pozytywna z ograniczeniami - nie jest preferowaną opcją terapeutyczną. Częściową skuteczność potwierdzono w terapii dodanej w leczeniu napadów ogniskowych (SIGN 2004)

Topiramát – pozytywna z ograniczeniami - stanowi praktykę kliniczną (w dalszych liniach leczenia) i jest postrzegany, jako terapia skuteczna i bezpieczna. (ILEA 2013, NICE 2012)

Diazepam – pozytywna z ograniczeniami – w postaci doodbytniczej i dożylniej jest lekiem skutecznym w leczeniu nagłych napadów padaczkowych u dzieci (SIGN 2005).

Klonazepam – pozytywna z ograniczeniami - jest jednym z leków stosowanych w praktyce klinicznej. Nie jest wymieniany jak lek pierwszego wyboru. Lek rekomendowany w leczeniu wspomagającym , po nieskutecznym leczeniu innymi lekami przeciw padaczkowymi (ILAE 2013, SIGN 2004)

Napady padaczkowe związane z występowaniem przerzutów

Karbamazepina, lamotrygina - w chwili obecnej dowody naukowe są zbyt ograniczone, aby możliwe było przygotowanie rzetelnych rekomendacji klinicznych odnośnie stosowania AED w leczeniu oraz zapobieganiu napadom padaczkowym u pacjentów z przerzutami w obrębie OUN. Niektórzy klinicyści wskazują, że w pewnym zakresie można odnosić się do wytycznych odnośnie leczenia napadów ogniskowych.

W pracach poglądowych opartych na przeglądzie literatury oraz doświadczeniu praktyki klinicznej , wśród terapii stosowanych wśród pacjentów z chorobą nowotworową w obrębie OUN wymienia się przede wszystkim lamotryginę (I lub II rzut) oraz lewetyracetam (I lub II rzut). Pojawiają się również informacje o użyciu gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, topiramatu, zonisamidu, kwas walproinowego (I rzut) oraz karbamazepiny (II rzut). [Maschio 2011]

W populacji pediatrycznej stosuje się w I rzucie m.in. okskarbazepinę, lewetyracetam (szczególnie w przypadku towarzyszącej chemio lub radioterapii) oraz lamotryginę. Leczenie z użyciem starszych leków (kwasu walproinowego, fenytoiny, fenobarbitalu) częściej prowadzi do konieczności zmiany leku. [Sogawa 2009]

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania przedmiotowych substancji czynnych we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

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-RK-434-5/2013, Leki stosowane w padaczkę: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., Warszawa, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje acebutololum, amiloridum +
hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum,
indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w nadciśnieniu tętniczym w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amilorid, hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton) betablokerów (metoprolol, propranolol) blokerów kanału wapnia (amlodypina) inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny.

Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianych interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej.

Oszacowana wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu przewlekłej choroby nerek różni się, w przypadku niektórych substancji czynnych, w zasadniczy sposób od danych uzyskanych od NFZ. Biorąc pod uwagę wartość refundacji za rok 2012 u pacjentów poniżej 18 roku życia tj. 513 404 PLN oraz dane od stycznia do września 2013r. tj. 412 192 PLN, należy przypuszczać, że wydatki prognozowane na lata następne będą na podobnym poziomie.

Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla tej grupy leków.



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 substancje czynne **acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum** oraz **spironolactonum** 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 acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
1	Acebutololum	Sectral 200, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl., 5909990109920	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
2		Sectral 400, tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., 5909990110018		
18	Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid, tabl. , 5+50 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), 5909990206025	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Nadciśnienie tętnicze oraz przewlekła choroba nerek - u dzieci do 18 roku życia
19		Tialorid mite, tabl. , 2,5+25 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), 5909990373819		
23	Amlodipinum	Adipine, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
24		Adipine, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311		
25		Agen 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022		
26		Agen 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926		
27		Aldan, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635		
28		Aldan, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734		
32		Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603		
35		Amlonor, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990642618		
36		Amlonor, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990642625		
37		Amlopin 10 mg, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977		
38		Amlopin 5 mg, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939		
39		Amlozek, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990799718		
40		Amlozek, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990799817		
41		Apo-Amlo 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993		
42		Apo-Amlo 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986		
43		Cardilopin, tabl. , 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311		
44		Cardilopin, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410		
45		Cardilopin, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519		
47		Lofral 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990636075		
48		Lofral 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990636068		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne			
49		Normodipine, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017					
50		Normodipine, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990993116					
51		Tenox, tabl. , 5 mg, 90 tabl. , 5909990421824					
52		Tenox, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010					
53		Tenox, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119					
54		Vilpin, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217					
55		Vilpin, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912					
406	Doxazosinum	Apo-Doxan 1, tabl. , 1 mg, 30 tabl., 5909990969517	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek - u dzieci do 18 roku życia			
407		Apo-Doxan 2, tabl. , 2 mg, 30 tabl., 5909990969616					
408		Apo-Doxan 4, tabl. , 4 mg, 30 tabl., 5909990969715					
409		Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990431410					
410		Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg, 30 tabl., 5909990431519					
411		Doxagen, tabl. o przed uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990037957					
412		Doxalong, tabl. o przed uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990790951					
413		Doxanorm, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854318					
414		Doxanorm, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854417					
415		Doxanorm, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854516					
416		Doxar, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990484911					
417		Doxar, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990485017					
418		Doxar, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990485116					
419		Doxonex, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991149611					
420		Doxonex, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991149710					
421		Kamiren, tabl. , 2 mg, 30 tabl., 5909990491315					
422		Kamiren, tabl. , 4 mg, 30 tabl., 5909990491414					
423		Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990022571					
424		Prostatic 1, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905416					
425		Prostatic 2, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905515					
426		Prostatic 4, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905614					
427		Zoxon 1, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990903320					
428		Zoxon 2, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903429					
429		Zoxon 4, tabl. , 4 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990080267					
430		Zoxon 4, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903511					
492		Furosemidum			Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990223794	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci
493					Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990135028		
525		Indapamidum			Apo-Indap, tabl. powł., 2,5 mg, 30 tabl., 5909990988716	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
526					Diuresin SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990975815		
527					Indap, kaps. twarde, 2,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991162917		
528	Indapen, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990863013						

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
529		Indapen SR, tabl. o przed 1,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990665907		
530		Indapres, tabl. powł., 2,5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990223121		
531		Ipres long 1,5, tabl. o przed 1,5 mg, 30 tabl., 5909990012688		
532		Opamid, tabl. o przed mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990770182		
533		Rawel SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl., 5909990424801		
534		Rawel SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 60 tabl., 5909990424849		
535		Symapamid SR, tabl. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990734993		
536		Tertensif SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990738212		
722	Metoprololum	Metocard, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034420	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
723		Metocard, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034529		
909	Propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie nadciśnienia tętniczego - u dzieci do 18 roku życia
910		Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		
1127	Spironolactonum	Spirolon, tabl. , 25 mg, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990110216	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	Nadciśnienie tętnicze - u dzieci do 18 roku życia
1128		Spirolon, tabl. , 25 mg, 100 tabl., 5909990110223		
1129		Spirolon, tabl. , 100 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990673124		
1130		Verospiron, tabl. , 25 mg, 20 tabl., 5909990117215		
1131		Verospiron, kaps. twarde, 50 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990488414		
1132		Verospiron, kaps. twarde, 100 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990488513		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze występujące w populacji dzieci i młodzieży do 18 roku życia nie jest zjawiskiem odosobnionym i stanowi jeden z czynników ryzyka przedwczesnych zgonów, pojawiania się uszkodzeń narządowych i incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości. Trudności dotyczące braku powszechnie obowiązującej definicji NT oraz możliwości dokładnego, optymalnego oszacowania norm dla ciśnienia tętniczego (CT) w analizowanej populacji, związane są m.in. z rozwojem dziecka, wchodzeniem w okres dojrzewania, co wskazuje na konieczność porównywania jednostkowych wartości CT w odniesieniu do wieku, masy ciała oraz wzrostu oraz ujednoczenia wykorzystywanych metod diagnostycznych. Obecnie, NT u dzieci i młodzieży uznaje się za powszechny problem medyczny, wymagający odpowiedniego dostosowania diagnostycznego i terapeutycznego, przy wykorzystaniu odrębnych norm niż u populacji dorosłej, odrębnych metod leczniczych by zapobiegać występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych po 2 dekadzie życia i w wieku późniejszym.

Rozpoznanie PChN we wszystkich V stadiach choroby zaproponowanych przez National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative stanowi istotny problem medyczny dla populacji dorosłych. Ograniczone badania epidemiologiczne częstości pojawiania się choroby w grupie dzieci i młodzieży do lat 18, nie pozwala na rzetelną ocenę jego rozpowszechnienia. Diagnozowanie w kierunku PChN skupia się wokół oceny uszkodzonej struktury narządu i jego funkcjonalności, trwającej co najmniej kwartał i/lub wartości przesączania kłębuszkowego (GRF), wynoszącego średnio, pomiędzy 2 a 12 rż. – 133 ml/min/1,73m², a od 13 do 21 rż. - 140 ml/min/1,73m². Zapadalność na PChN wśród dzieci i młodzieży do 20 rż. oceniono w latach 1999-2000 na 21,1 przypadków / 1 milion dzieci (włoskie badanie Italkid). Chorobowość z kolei ustanowiono na

poziomie 74,7 / 1 milion dzieci. Najczęstszą przyczyną choroby były wady wrodzone nerek oraz wady układu moczowego (ok. 50% przypadków, a także nefropatia kłębuszkowa czy nefropatia cukrzycowa). Uszkodzenie nerek diagnozuje się na postawie albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu, stężenia kreatyniny w surowicy czy wyniku z przeprowadzonego badania USG. NT, jako czynnik inicjujący lub przyspieszający generowanie uszkodzeń nerkowych warunkuje potrzebę szybkiego diagnozowania, zapewnienia odpowiedniej terapii lekowej i stałego monitoringu parametrów w celu zapobiegania progresji choroby i powstawania narządowych powikłań.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acebutolol jest kardioselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym. Hamuje główne aktywność zlokalizowanych w sercu receptorów adrenergicznych typu β_1 . Główne skutki działania acebutololu to zmniejszenie częstości akcji serca, zwłaszcza w trakcie wysiłku i obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym o średnio silnym działaniu. Mechanizm tego działania polega na bezpośrednim wpływie na hamowanie zwrotnego transportu jonów sodowych w kanalikach dystalnych krętych, co w efekcie powoduje zwiększenie natriurezy i diurezy. Zwiększone wydalanie sodu pociąga za sobą wydalanie jonów potasu, wskutek zahamowania wymiany jodów sodu i potasu w kanalikach dystalnych, czemu zapobiega amilorid znajdujący się w preparacie.

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie tętnic.

Doksazosyna jest selektywnym blokerem receptorów α_1 -adrenergicznych, o przedłużonym działaniu. Zmniejsza kurczliwość mięśniówki gładkiej ściany obwodowych naczyń krwionośnych, co prowadzi do spadku obwodowego oporu naczyniowego i do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Jej wpływ na czynność serca jest nieistotny i przejściowy. Doksazosyna obniża całkowite stężenie cholesterolu, jego frakcji LDL i całkowite stężenie triglicerydów oraz podwyższa stężenie frakcji HDL-cholesterolu we krwi.

Furosemid należy do pętlowych leków moczopędnych o bardzo silnym działaniu. Działa we wstępującej części pętli Henlego gdzie hamuje resorpcję zwrotną jonów chlorkowych i wtórne wchłanianie jonów sodowych w tym odcinku nefronu.

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierająca pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Metoprolol jest selektywnym lekiem β_1 -adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory β_1 -adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów β_2 -adrenergicznych. Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych. Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekt wywołany przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.

Spirolakton jest konkurencyjnym antagonistą działania mineralokortykoidosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem. Spirolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalka nerkowego. Spirolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu, wody z zachowaniem potasu. Dzięki mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

Alternatywne technologie medyczne

Analizowane substancje zostały porównane z innymi substancjami możliwymi do zastosowania w ocenianych wskazaniach (potencjalne komparatory). Proces poszukiwania potencjalnych komparatorów obejmował

Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Prezesa Urzędu Rejestracji, dokumenty rekomendacji klinicznych oraz ręczne przeszukiwanie charakterystyk produktów leczniczych. Komparatory selekcjonowano za pomocą predefiniowanych kryteriów, w oparciu o które uwzględniono ostatecznie 16 substancji: bisoprolol, captopril, chlortalidone, clonidinum, diltiazemu, enalapril, isradipine, lisinoprilum, losartanum, losartanum, methyldopa, pindolol, torasemid, valsartanum, verapamil.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej wybranych leków stosowanych we wskazaniach innych niż ujęte w ich charakterystykach leczniczych. Włączono do niej 13 badań.

W badaniach RCT porównywano następujące technologie: metoprolol vs placebo; amlodypina vs placebo ; amlodypina vs irbesartan; propranolol vs brak interwencji; amlodypina vs felodypina+nifedypina; amlodypina vs losartan.

We wszystkich badaniach obserwacyjnych substancją ocenianą była amlodypina w różnych zakresach dawek.

Dla pozostałych substancji (acebutol, furosemid, metoprolol, spironolakton, doxazosin oraz amilorid + hydrochlorotiazyd) nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających te technologie w analizowanych wskazaniach, dlatego też wnioskowanie o ich skuteczności i bezpieczeństwie jest niemożliwe.

Populację badaną stanowiły głównie dzieci w wieku 6-16 lat, 6-18 lat z nadciśnieniem tętniczym. Często z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi lub dodatkowymi interwencjami: współistniejąca choroba nerek, po operacji zwężenia cieśni aorty piersiowej lub po przeszczepie nerek.

Liczebność pacjentów w badaniach RCT wahała się od 11 pacjentów do 268 pacjentów. Długość okresu leczenia dla badań RCT mieściła się w przedziale 4 – 16 tygodni. Podstawę opracowania analizy klinicznej stanowiły badania RCT o typie superiority.

Pomimo zastosowania bardzo szerokiego sposobu wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wszystkie badane technologie ze zidentyfikowanymi komparatorami.

Dzięki szerokiemu wyszukiwaniu badań pierwotnych oraz wtórnych można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że w toku analizy klinicznej zidentyfikowano wszystkie dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo badanych technologii w ocenianych wskazaniach, stąd też ryzyko tzw. publication bias, polegającego na nieuwzględnieniu w analizie badań i wyników nieopublikowanych lub niedostępnych, jest niskie.

W odniesieniu do skuteczności największą z możliwych pewność oszacowań zidentyfikowano w dwóch przypadkach:

- korzyści stosowania metoprololu w porównaniu z placebo w zmianie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (po 4 tygodniach leczenia u dzieci w wieku 6-16 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym),
- korzyści stosowania amlodypiny w porównaniu z felodypiną+nifedypiną w średniej wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 4 tygodniach terapii (dzieci z nadciśnieniem tętniczym, po przeszczepie nerki).

Przy czym w drugim przypadku, należy wziąć pod uwagę ograniczenia wiarygodności zewnętrznej.

Ocena bezpieczeństwa pochodząca z badań porównawczych dostarczyła oszacowań o średniej pewności (wg GRADE) dla następujących punktów końcowych:

- zaprzestanie udziału w badaniu z powodu działania niepożądanego (brak różnic pomiędzy metoprololem i placebo),
- działanie niepożądane – wzmożone zmęczenie (brak różnic pomiędzy metoprololem i placebo).

Wyniki długookresowej oceny bezpieczeństwa zwracają uwagę na poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem amlodypiny w dawce 0.05 mg – 5 mg / dzień. Częstość ich występowania została oszacowana w badaniach od 2 – 28%. Wśród wymienianych pojawiły się zapalenie płuc i krwawienie z pęcherza moczowego. Mimo ograniczeń wiarygodności wewnętrznej (badania obserwacyjne) należy te wyniki traktować z uwagą, ponieważ dostarczają dowodów na tzw. efektywność praktyczną.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Nadciśnienie tętnicze

W kalkulacjach do ustalenia populacji dzieci do 18 roku życia w leczeniu nadciśnienia tętniczego przyjęte zostały następujące założenia:

- 1) Populacja generalna wszystkich osób do 18 roku życia została ustalona na podstawie danych GUS z roku 2011 – stan aktualny na dzień 31.12.2011.

- 2) Dokładne dane dotyczące chorobowości na nadciśnienie tętnicze u osób do 18 roku życia w Polsce są trudno dostępne. Na podstawie przeanalizowanych publikacji ustalono następujące wartości chorobowości w poszczególnych wariantach:
 - i) wariant minimalny [1,5%]
 - ii) wariant prawdopodobny [3,5%]
 - iii) wariant maksymalny [4,9%]
- 3) Wykrywalność NT ustalono na poziomie 70% (wg badania NATPOL 2011 prowadzonego w ostatnich latach).
- 4) Nie wszyscy pacjenci wymagają leczenia farmakologicznego. U niektórych z powodzeniem można stosować terapię polegającą na zmianie diety, zwiększeniu aktywności fizycznej. Na podstawie badania ustalono wskaźnik leczenia farmakologicznego, które konieczne jest u 70% pacjentów z nadciśnieniem.

Szacowane roczne koszty finansowania ocenianych substancji (PLN) oraz wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia, wynoszą w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym odpowiednio:

- Acebutolol: 63,2 tys. (210 osób); 107,2 tys. (491 osób); 137,9 tys. (687 osób);
- Amilorid + HCTZ: 159,1 tys. (705 osób); 236,0 tys. (1645 osób); 289,9 tys. (2303 osób);
- Amlodypina: 2,05 mln (7816 osób); 4,78 mln (18238 osób); 6,24 mln (25534 osób);
- Doxazosin: 1,20 mln (2279 osób); 2,36 mln (5318 osób); 3,17 mln (7446 osób);
- Furosemid: 0,73 mln (3513 osób); 1,04 mln (8197 osób); 1,26 mln (11475 osób);
- Indapamid: 2,72 mln (8912 osób); 4,63 mln (20794 osób); 5,98 mln (29112 osób);
- Metoprolol: 0,51 mln (2213 osób); 0,77 mln (5163 osób); 0,95 mln (7229 osób);
- Propranolol: 0,12 mln (654 osób); 0,16 mln (1526 osób); 0,19 mln (2137 osób);
- Spironolakton: 1,11 mln (3736 osób); 1,89 mln (8719 osób); 2,43 mln (12206 osób);

Przewlekła choroba nerek

W wyliczeniach do ustalenia populacji dzieci do 18 roku życia w leczeniu przewlekłej choroby nerek przyjęte zostały następujące założenia:

- 1) Populacja generalna wszystkich osób do 18 roku życia została ustalona na podstawie danych GUS z roku 2011 – stan aktualny na dzień 31.12.2011.
- 2) Dane dotyczące chorobowości w populacji dziecięcej ustalono na podstawie publikacji dotyczącej omówienia wyników programu PolNef 2007 – najlepszego dostępnego źródła pozwalającego na oszacowanie populacji z tym problemem zdrowotnym (ograniczone dane odnośnie występowania wszystkich stadiów nasilenia choroby u dzieci zmusiły autorów do bazowania na danych dotyczących dorosłych z populacji Polski, przy czym uwzględniono mniejszą częstość występowania u dzieci). Zgodnie z tym przyjęto następujące warianty:
 - i) wariant minimalny [10%]
 - ii) wariant prawdopodobny [15%]
 - iii) wariant maksymalny [20%]
- 3) Z literatury wynika, że przewlekła choroba nerek może pozostać nie wykryta w znaczącej liczbie przypadków w początkowych stadiach, ponieważ przebiegają one bezobjawowo. Na podstawie publikacji ustalono poziom wykrywalności na 2%.
- 4) Substancje oceniane pomimo wskazań pozarejestacyjnych w przewlekłej chorobie nerek de facto służą w celu obniżenia ciśnienia tętniczego (leczenie renoprotekcyjne) wśród pacjentów tego wymagających. Większość pacjentów z PChN wymaga leczenia przeciwnadciśnieniowego. Procent pacjentów wymagający takiej terapii oszacowano na 68%.

Szacowane roczne koszty finansowania ocenianych substancji (PLN) oraz wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia, wynoszą w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym odpowiednio:

- Amilorid + HCTZ: 159,9 tys. (280 osób); 168,4 tys. (421 osób); 176,8 tys. (561 osób);
- Doxazosin: 0,79 mln (907 osób); 0,95 mln (1361 osób); 1,12 mln (1815 osób).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje European Society of Hypertension odnoszą się pozytywnie do terapii nadciśnienia u dzieci z wykorzystaniem produktów leczniczych zawierających substancje z grup: diuretyki (amilorid, chlortalidon

hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton), beta-blokerów (atenolol, metoprolol, propranolol), blokerów kanału wapniowego (amlodypina, felodypina, nifedypina), inhibitorów konwertazy angiotensyny (katopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril) oraz blokerów receptora angiotensyny (kandesartan, irbesartan, losartan, walsartan). Rekomendacje zostały wydane w oparciu o ekstrapolację przesłanek patofizjologicznych i doświadczeniu klinicznym ekspertów uczestniczących w tworzeniu rekomendacji.

Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych:

- cztery pozytywne rekomendacje wydane przez francuski HAS dotyczące utrzymania wnioskowanych technologii na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu (nadciśnienie tętnicze z możliwością użycia w populacji pediatrycznej).
- osiem pozytywnych rekomendacji (dotyczących czterech substancji) wydanych przez tę samą instytucję również dotyczących utrzymania wnioskowanych technologii na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu, przy czym w publikowanych dokumentach nie stwierdzano w jakikolwiek sposób, że substancja jest wyłącznie do stosowania u dorosłych lub ograniczenia/wykluczenia stosowania u dzieci. Przyjęto zatem możliwość jej zastosowania u osób poniżej 18 roku życia i zaprezentowano w niniejszym opracowaniu.

Jedna negatywna rekomendacja wydana została w Walii.

W pozostałych krajach nie odnaleziono ani pozytywnych, ani negatywnych rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanych technologii w ocenianych wskazaniach. Instytucje nie wydały również żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych dla grup leków do których należą wnioskowane technologie, czyli: leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne (diuretyki), antagoniści wapnia, leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej. W przypadku Australii, pomimo braku wydanych rekomendacji, większość wnioskowanych technologii (7/9) znajduje się na liście leków refundowanych (General Schedule).

Francuskie pozytywne rekomendacje odnoszą się do następujących technologii wnioskowanych: acebutololu, amlodypiny, furosemidu i spironolaktonu. Pozostałe osiem, w których brak jakiegokolwiek określenia o wskazaniu lub przeciwwskazaniu/wykluczeniu stosowania u dzieci, odnosi się do: amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazylem, indapamidem, metoprololem i propranololem.

Negatywna rekomendacja została wydana w Walii przez AWMSG. Dotyczy ona preparatu Istin, w którym substancją czynną jest amlodypina, a podmiotem odpowiedzialnym Pfizer. Negatywna rekomendacja dotyczy zatwierdzenia do stosowania wnioskowanej technologii w NHS Walii w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej lub naczynioskurczowej (Prinzmetal). W treści dokumentu brak jakiegokolwiek odniesienia do osób poniżej 18 roku życia, a także ograniczenia stosowania substancji wyłącznie u osób dorosłych. Powodem negatywnej rekomendacji jest brak dokonania oceny technologii wnioskowanej przez NICE lub AWMSG. Tym samym wnioskowana technologia nie powinna być przepisywana na receptę rutynowo w obrębie NHS w Walii we wskazaniach określonych powyżej.

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-RK-434-4/2013, Stosowanie acebutololu, amiloridu+ hydrochlorotiazylu, amlodypiny, doksazosyny, furosemidu, indaparyny, metoprololu, propranololu i spironolaktonu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.