



**Protokół nr 36/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 25 listopada 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Lucjusz Jakubowski
3. Marlena Jankowiak
4. Agata Maciejczyk
5. Jakub Pawlikowski
6. Jerzy Stelmachów
7. Rafał Suwiński
8. Piotr Szymański
9. Janusz Szyndler
10. Andrzej Wysocki

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Infanrix (szczepionka Infanrix-ipv/hib) we wskazaniu: szczepionka Infanrix-IPV+Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych OUN za pomocą radiofarmaceutyków”, jako świadczenia gwarantowanego.

R/W



7. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - 1) estradiolum + dydrogesteronum we wskazaniu: hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna;
 - 2) medroxyprogesteronum we wskazaniu: limfangioleiomiomatoza;
 - 3) testosteronum we wskazaniu: opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna.
8. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna we wskazaniach:
 - 1) alergii pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia (loratadyna, cetyryzyna);
 - 2) atopowe zapalenie skóry (loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna).
9. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach:
 - 1) mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek;
 - 2) ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: budesonidum we wskazaniu: leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: amlodypina, diltiazem, nitrendypina i werapamil we wskazaniu: leczenie pierwszoliniowe objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis – Related Raynaud's Phenomenon).
12. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL zawierających substancje czynne:
 - 1) verapamilum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe;
 - 2) propranololum we wskazaniach: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.
13. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: spironolactonum we wskazaniach:
 - 1) leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia;
 - 2) przewlekła niewydolność serca.
14. Losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniu 2,9 i 16 grudnia 2013 r.
15. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:05 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Rafał Suwiński.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Rafała Suwińskiego.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-19/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej szczepionki Infanrix-IPV/Hib, we wskazaniu: Szczepionka Infanrix-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia”.

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.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-22/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej”.

Rada większością głosów: 9 głosów za 1 głos przeciw postanowiła przyjąć jedną uchwałę treść stanowisk dot. pięciu zgłoszonych kodów EAN leku Vimpat.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskami, które stanowią załącznik do protokołu.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-06-2011 „Diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego za pomocą radiofarmaceutyków”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM-BP-430-2/2013 „Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: Estradiolum + Dydrogesteronum - Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, Medroxyprogesteronum – Limfangioleiomiomatoza, Testosteronum - Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-26/2013 „Cetyryzyna i Loratadyna we wskazaniach: alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry; Lewocetyryzyna we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-22/2013 „Fenoterolum + Ipratropii bromidum; Ipratropii bromidum we wskazaniach: mukowiscydoza,

dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych”.

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.14. W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 10 i 17 grudnia 2013 r.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-434-31/2013 „Budesonid we wskazaniu: Leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-434-34/2013 „Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.12. Projekt opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancje czynne: verapamilum oraz propranololum, przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.13. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportów:

- 1) Nr: AOTM-BP-434-6(4)/2013 „Spironolacton: leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia”,
- 2) Nr: AOTM-BP-434-7- 2013 „Spironolacton we wskazaniach: przewlekła niewydolność serca; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory”.

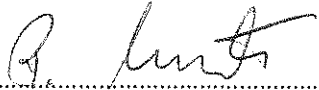
Następnie projekty opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) Spironolacton - leczenie objawowe niewydolności nerek u dzieci do 18 roku życia - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 3) Spironolacton we wskazaniach: przewlekła niewydolność serca, pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory - w wyniku głosowania 9 głosów za, 1 głos przeciw.

Ad.15. Prowadzący posiedzenie Rafał Suwiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:30.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Rafał Suwiński
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 245/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny szczepionki Infanrix-IPV/Hib we wskazaniu:

„Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją szczepionki Infanrix-IPV/Hib.

Uzasadnienie

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonicę, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażeń Haemophilus influenzae typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześcioskładnikowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza Polskim Programem Szczepień Ochronnych -PSO na 2013 oraz jego projektem na 2014 rok) zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca, a taką właśnie zawierają zalecane przez poszczególne wytyczne szczepionki skojarzone. Nie odnaleziono jednak rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu. W rekomendacjach, w których wymienione są nazwy szczepionek wskazuje się Pediacel. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianego produktu Infanrix-IPV/Hib. Nie przedstawiono badań porównujących szczepionkę Infanrix IPV/Hib z zalecaną szczepionką Pediacel oraz wybranym komparatorem.

Postępem w PSO byłoby zastąpienie dotychczas stosowanych monowalentnych szczepionek przeciwko Hib, poliomyelitis, a w szczególności skojarzonej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw) szczepionką pięcio- lub sześciu- składnikową. Objęcie refundacją jednej ze szczepionek nie zmieni całościowo PSO a spowoduje znaczący wzrost kosztów płatnika publicznego.



Rada zwraca uwagę na fakt, że analiza ekonomiczna przeprowadzona przez wnioskodawcę budzi szereg wątpliwości.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Infanrix-IPV/Hib (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typu b), ampułko-strzykawka bez igły po 0,5 ml z zawiesiną (DTPa-IPV) + 1 fiolka z proszkiem (Hib) + 2 igły w tekturowym pudełku, kod EAN 5909990891672 we wskazaniu: „Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.”

Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) jest:

Problem zdrowotny

Szczepionki są to preparaty biologiczne, zawierające antygeny oraz substancje pomocnicze, mające na celu czynną immunoprofilaktykę. Populację docelową dla produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib stanowią wszystkie dzieci od 2 do 36 mies. życia, które mogą być poddane szczepieniom ochronnym, w tym przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typu B. Obecnie profilaktyka powyższych chorób opiera się na stosowaniu szczepień ochronnych. W Polsce zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) obowiązującym w 2013 r. oraz projektem PSO na rok 2014 cykl szczepień podstawowych i uzupełniających uodporniających na powyższe choroby jest podawany w okresie pomiędzy 2 mies. a 36 mies. życia dziecka. Stosuje się w nim skojarzoną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw – zawierającą w większości przypadków komponentę komórkową krztuśca) oraz monowalentne szczepionki przeciwko Hib oraz poliomyelitis.

Zgodnie z raportami Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego oraz Państwowego Zakładu Higieny w latach 2001-2012 na wymienione poniżej choroby zachorowało w Polsce odpowiednio:

- błonica (difteryt, ang. diphtheria) – ostatni przypadek błonicy zgłoszono w 2000 r., wówczas współczynnik zapadalności wynosił: 0,003/100 tys. osób;
- krztusiec (koklusz, ang. pertussis) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 1669, liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 4684, odpowiadające współczynniki zapadalności: 4,33/100 tys. przypadków; 12,16/100 tys. osób;
- tężec (ang. tetanus) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 14; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 19; w okresie od 2001-2012 r. nie stwierdzono przypadków tężca noworodków, odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,036/100 tys.; 0,049/100 tys. osób;
- poliomyelitis (nagminne porażenie dziecięce, wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, choroba Heinego-Medina) – w latach 2010-2012 nie stwierdzono zachorowań wywołanych wirusem dzikim, natomiast w 2010 r. zaobserwowano 1 przypadek choroby wywołanej wirusem pochodzenia szczepionkowego; współczynnik zapadalności dla zachorowań wywołanych wirusem pochodzenia szczepionkowego w 2010 r.: 0,003/100 tys. osób;
- zakażenia Haemophilus influenzae typ b (Hib) – liczba przypadków zachorowań na Hib inwazyjne w 2011 r.: 31; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 33; odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,08/100 tys., 0,09/100 tys. osób.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

INFANRIX-IPV/Hib, proszek i zawieszina do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań, podanie domięśniowe, skojarzona szczepionka bakteryjno-wirusowa; błonica-Haemophilus influenzae B-krztusiec-poliomyelitis-tężec; kod ATC J07CA06.

1 dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstytucji zawiera:

- Toksoid błonicy - nie mniej niż 30 j.m.;
- Toksoid tężcowy - nie mniej niż 40 j.m.;
- Antygeny Bordetella pertussis:
 - Toksoid krztuścowy - 25 mikrogramów,
 - Hemaglutynina włóknikowa - 25 mikrogramów,
 - Pertaktyna - 8 mikrogramów;
- Poliowirus (inaktywowany):
 - typ 1 (szczep Mahoney) - 40 jednostek antygeny D,
 - typ 2 (szczep MEF-1) - 8 jednostek antygeny D,
 - typ 3 (szczep Saukett) - 32 jednostki antygeny D;
- Polisacharyd Haemophilus typ b - 10 mikrogramów
- (fosforan polirybozorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym - 20-40 mikrogramów.

Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.

Cykl szczepienia podstawowego: na cykl szczepienia pierwotnego składają się 3 dawki podane w ciągu pierwszych 6 mies. życia (może on być rozpoczęty przed 2 mies. życia). Należy przestrzegać odstępów co najmniej 1 mies. pomiędzy poszczególnymi dawkami. W drugim roku życia zaleca się podanie dawki uzupełniającej.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonicę, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażeń Haemophilus influenzae typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześciokładnikowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza Polskim PSO na 2013 oraz jego projektem na 2014 rok) zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca, a taką właśnie zawierają zalecane przez poszczególne wytyczne szczepionki skojarzone. Zgodnie z wytycznymi, w których wymieniono nazwy handlowe szczepionek skojarzonych, stosowanych w ramach lokalnych PSO, u dzieci stosuje się: szczepionkę Pediacel (DTaP-IPV/Hib, programy immunizacji z 2013 r. z: USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii), a także szczepionkę Infanrix hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib, program immunizacji z 2013 r. z: Kanady, Nowej Zelandii, Australii). Jedynie Polski PSO zaleca stosowanie szczepionki skojarzonej DTPw (zawierającej komponentę pełnokomórkową krztuśca) oraz pojedynczych szczepionek przeciwko Hib oraz polio, podawanych w oddzielnych iniekcjach. Jest to zgodne z nadesłaną opinią Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Pediatrii, który podaje, iż w Polsce zgodnie z powyższym schematem szczepi się wszystkie urodzone dzieci, przy czym podkreśla on, iż „wszystkie stosowane szczepionki są skuteczne i bezpieczne, ale niektóre nie mają już uzasadnienia merytorycznego”.

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej, jako główny komparator dla szczepionki Infanrix-IPV/Hib wskazał aktualny Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok, a jako dodatkową adekwatną technologię opcjonalną wybrał szczepionkę pięciowalentną Pentaxim/Pentavac, co w świetle, odnalezionych w trakcie prac nad AWA, wytycznych praktyki klinicznych oraz nadesłanej do Agencji opinii eksperta klinicznego, zostało uznane przez analityków AOTM za prawidłowy wybór komparatorów dla ocenianej szczepionki.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy immunogenności (skuteczności immunologicznej) i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib w analizie klinicznej wnioskodawcy przygotowano pięć przeglądów systematycznych, w tym trzy dla ocenianej szczepionki oraz dwa dla szczepionki Pentaxim/Pentavac, stanowiącej komparator dla Infanrix-IPV/Hib. Poniżej wymieniono badania włączone do przeglądów systematycznych dla szczepionki Infanrix-IPV/Hib:

- Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – włączono 6 badań klinicznych: Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012;
- Infanrix-IPV/Hib stosowany w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – włączono 6 badań klinicznych: [redacted], Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011 [redacted]
- Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia – włączono 4 badania kliniczne: Dagan 2000, Dagan 2001, Phua 2005, NCT01309646;

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania analizowanej szczepionki z aktualnie refundowanym w Polsce komparatorem – Programem Szczepień Ochronnych (PSO), ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Infanrix-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach PSO.

Dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepienia pierwotnego

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy wystąpił u 97% do 100% dzieci, a w odniesieniu do tężca u 98,5% do 100% dzieci.

Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do polio typu I wynosił 97%-100%, w odniesieniu do polio typu II wynosił 96,4%-100%, a w odniesieniu do polio typu III 98,4% - 100%.

Seroprotekcję w odniesieniu do antygeny PRP, w przypadku zastosowania progu odcięcia na poziomie $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$, uzyskało 94,6% - 100% dzieci, natomiast u 66,3%-93,3% dzieci odnotowano stężenie przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$, co zdefiniowane zostało jako stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę.

W odniesieniu do pertaktyny (PRN) odsetek dzieci, które uzyskały odpowiedź na szczepienie, wynosił od 96% do 100%, w przypadku hemaglutyniny włóknikowej (FHA): 77% do 100%, natomiast dla toksoidu krztuścowego (PT) mieścił się w zakresie: 92% do 100%.

Dzieci, które otrzymały szczepienie uzupełniające

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy i tężca stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Również wszystkie szczepione dzieci uzyskały odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do krztuśca. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygeny PRP wynosił od 98,9% do 100% dla poziomu przeciwciał $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$, zaś dla poziomów przeciwciał $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ wynosił 100%.

Wyniki badań przedstawione w przeglądzie wnioskodawcy, w których zastosowano koadministrację Infanrix-IPV/Hib ze szczepionkami przeciwko: WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B wskazują, iż szczepionki koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład szczepionek Infanrix-IPV/Hib.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Z uwagi na nieodnalezienie badań porównujących bezpośrednio oceniany produkt leczniczy z wybranymi w AW komparatorami, analiza bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib została wykonana w oparciu o wyniki badań, w których badano jej skuteczność i bezpieczeństwo, przy podaniu samodzielnym bądź w koadministracji z innymi szczepionkami, w tym przeciwko WZW typu B, czy też WZW typu A. Analiza powyższych wyników wykazała, iż większość niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) obserwowanych we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach, zarówno miejscowych (ból, zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu iniekcji), jak i uogólnionych (tj.: gorączka, niepokój, drażliwość, senność, utrata apetytu, nietypowy płacz) została uwzględniona w ChPL Infanrix-IPV/Hib, jako najczęściej występujące działania niepożądane, związane z podaniem ocenianej szczepionki.

Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne przyjmowały bardzo różne wartości w zależności od badań włączonych w poszczególnych przeglądach. Jednakże we wszystkich badaniach częstość raportowanych NOP była znacznie większa po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Infanrix-IPV/Hib niżeli po dawkach podawanych w schemacie szczepienia podstawowego. Natomiast w jednym z badań (Halperin 1999) wykazano, iż w czasie szczepienia podstawowego znacznie częściej zgłaszano uogólnione NOP [nawet u 66,7% szczepionych dzieci (odsetek obserwowany po I dawce szczepionki)] niżeli miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne [u maksymalnie 21,1% szczepionych dzieci (odsetek obserwowany po I dawce szczepionki)]. Natomiast po dawce uzupełniającej odsetki występowania obu typów NOP były zbliżone [72,3% (odczyny miejscowe) i 78,5% (odczyny uogólnione)].

Ponadto we wszystkich włączonych w przeglądy systematycznych badaniach rzadko raportowano ciężkie NOP, a odsetek chorych, u których je zaobserwowano, nie przekraczał 12% (najwięcej tych zdarzeń stwierdzono w badaniu NCT01309646, gdzie wystąpiły one u 11,2% szczepionych dzieci, natomiast we wszystkich innych badaniach odsetek ten nie przekraczał 9%). Jednakże należy podkreślić, iż niemal wszystkie zgłoszone ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne nie zostały uznane za związane ze stosowaną szczepionką. Wyjątek stanowi zaobserwowany w badaniu Dagan 1997 jeden przypadek ciężkich NOP w postaci swędzącej wysypki na twarzy i z przodu uszu oraz na rękach, razem ze współistniejącą gorączką (temperatura powyżej 38,5°C), który został uznany zarówno przez badaczy jak i sponsora za powiązany ze szczepionką Infanrix-IPV/Hib.

W badaniach, włączonych do przeglądu systematycznego również rzadko obserwowano miejscowe i uogólnione NOP w 3. stopniu nasilenia (odpowiednio u mniej niż 7% i 5% dzieci w czasie szczepienia podstawowego). Po szczepieniu uzupełniającym wystąpiło natomiast mniej uogólnionych NOP w 3. stopniu nasilenia (odsetek dzieci nie przekroczył 3,5%), jednakże częściej zgłaszano miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (u nawet 33,8% szczepionych dzieci wystąpił ból w 3. stopniu nasilenia).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki badań obserwacyjnych nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Badają one profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix-IPV/Hib u dzieci urodzonych o czasie (Sun 2012), bądź urodzonych przedwcześnie (Pfister 2004, Schulzke 2005, Furck 2010). Na podstawie wyników powyższych badań wykazano, iż u dzieci urodzonych o czasie szczepionych szczepionką Infanrix-IPV/Hib ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych było istotnie statystycznie wyższe w dniu przyjęcia pierwszej oraz drugiej dawki szczepionki, natomiast ryzyko wystąpienia padaczki u tych dzieci było mniejsze w okresie od 3 do 15 mies. względem dzieci z grupy referencyjnej. Natomiast u dzieci urodzonych przedwcześnie ryzyko wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (tj. bradykardii, bezdechu, gorączki i innych) jest wyższe, ze względu na ich gorszy stan kliniczny, niżeli dzieci urodzonych w terminie. Powyższe wnioskowanie ma swoje odzwierciedlenie w ChPL Infanrix-IPV/Hib, w której podkreślono, iż z uwagi na ryzyko wystąpienia bezdechu, u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego, konieczne jest monitorowanie czynności oddechowych przez 48

do 72 godz. po podaniu dawek szczepienia pierwotnego. Jednakże powyższe nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix-IPV/Hib u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia. Wnioski dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla ocenianej technologii w populacji docelowej zostały oparte na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

Porównano koszty ocenianej interwencji ze szczepionkami refundowanymi ze środków publicznych w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce w 2013 roku oraz nierefundowaną ze środków publicznych szczepionką Pentaxim, w horyzoncie czasowym równym 18 miesięcy. Autorzy analizy ekonomicznej zdecydowali się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów, przy czym wskazali, że u jej podstaw leży brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane szczepionki.

Szczepionki podawane w obecnie obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych, do których została porównana szczepionka Infranrix-IPV/Hib, przyjmuje się w oddzielnych iniekcjach, w tym szczepionkę DTPa dla dzieci z przeciwwskazaniami do DTPw oraz dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g; u pozostałych dzieci w populacji uwzględniono DTPw.

W wynikach analizy podstawowej uwzględniono porównanie ocenianej interwencji w koadministracji ze szczepionką HBV vs szczepionki finansowane w ramach PSO, jak również porównanie Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką HBV vs nierefundowana ze środków publicznych

szczepionka Pentaxim w koadministracji ze szczepionką HBV.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta w przypadku refundacji wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib) stosowanej u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia, ze środków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Oceniania technologia medyczna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Oceny dokonano w perspektywie płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz w perspektywie wspólnej uwzględniającej koszty ponoszone przez pacjentów. Dane o skuteczności Infanrix-IPV/Hib zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej.

Populację docelową dla wnioskowanej technologii, w której będzie stosowana szczepionka wysoce skojarzona DTPa-IPV/Hib, stanowią dzieci w wieku 0-18 miesięcy, ponieważ w tym okresie przewidziane jest podanie wszystkich dawek szczepionki Infanrix-IPV/Hib (trzech dawek podstawowych i jednej dawki uzupełniającej), zgodnie z kalendarzem szczepień obowiązkowych w 2013 roku. Oszacowania populacji docelowej dokonano w wariantcie epidemiologicznym, kompilującym ze sobą dane dotyczące liczby żywych urodzeń, śmiertelności dzieci w okresie, w którym wykonywane są szczepienia w ramach Programu Szczepień Ochronnych. Wśród założeń analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym, dzieci urodzone od 2014 roku będą szczepione zgodnie z

zasadami zmodyfikowanego scenariusza szczepień. Ponadto wyróżniono dodatkową populację wysokiego ryzyka tj. dzieci urodzonych przedwcześnie (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży) lub z niską masą urodzeniową (poniżej 2500 g).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości pragnie zauważyć, że analiza racjonalizacyjna przedstawiona przez wnioskodawcę budzi szereg wątpliwości.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-19/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej szczepionki Infanrix-IPV/Hib, we wskazaniu: Szczepionka Infanrix-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia., 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 (GSK Services Sp. z o. o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services 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: (GSK Services Sp. z o. o).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 246/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Vimpat (lakozamid) kod EAN 5909990662555
we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia
z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją
leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vimpat (lakozamid) kod EAN 5909990662555 we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.



Uzasadnienie

Lakozamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.

Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakozamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakozamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakozamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakozamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków.



Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.

Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.

Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555; Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593; Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623; Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661; Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

Niniejsze stanowisko dotyczy dawki i opakowania: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod EAN 5909990662555.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą mieć miejsce zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka oporna to nieskuteczność dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów. Zapadalność wynosi ok. 50-70/100 000/rok, a częstość występowania – ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, a lekooporną postać ma ok. 20-30%.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon

komórkowych. Lakoamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla lakoamidu w populacji chorych w wieku ≥ 16 lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) w analizie wnioskodawcy wskazano retygabinę. Jest to jedyna technologia alternatywna aktualnie finansowania ze środków publicznych w podobnym do wnioskowanego wskazania (różnice w wieku pacjentów). W świetle informacji pochodzących z wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wybór komparatora należy uznać za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca włączył do analizy 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakoamidu w bezpośrednim porównaniu z placebo (Ben-Manachem 2007, Halasz 2009 i Chung 2010) oraz 3 badania RCT bezpośrednio porównujące retygabinę z placebo (Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011). Następnie przeprowadził porównanie pośrednie lakoamidu (LCM) z retygabiną (RET) poprzez wspólny komparator – placebo. Wyniki analizowano z uwzględnieniem podziału na wskazane w ChPL dawki lakoamidu: 200 mg/d i 400 mg/d oraz retygabiny: 600 mg, 900 mg i 1200 mg.

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem a retygabiną w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. Według wnioskodawcy natomiast stosowanie LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 powodowało porównywalną redukcję częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. W przypadku mediany procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni, nie wykonywano porównania pośredniego, stąd niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków o przewadze któregośkolwiek z leków.
- Stosowanie LCM 200 powodowało $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.
- W grupie LCM 200 odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej w porównaniu do grupy RET 1200, przy czym poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr RD.
- Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabiną w zakresie ≥ 50 i $< 75\%$ oraz ≥ 25 i $< 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych. Według wnioskodawcy natomiast odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.
- W grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr RD.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww. punktów końcowych.

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania lakoamidu i retygabiny nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze któregośkolwiek z leków.

Skuteczność praktyczna

Nie oceniono skuteczności praktycznej lakozamidu. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego obejmowały jedynie badania RCT.

Bezpieczeństwo stosowania

- Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- ZN powodujące przerwanie leczenia rzadziej występowały w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200 (poziom istotności statystycznej osiągnięty jedynie przez parametr RD)
- Według wnioskodawcy ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach. Osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że CZN występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900. Wniosków tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych.
- Amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- Zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200. Zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 (poziom istotności statystycznej osiągnęły jedynie parametry RD).
- Senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900. Senność rzadziej występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do RET 900 i RET 1200 (jedynie parametry RD osiągnęły poziom istotności statystycznej).
- Drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900.
- Zmęczenie istotnie statystycznie rzadziej występowało w grupie LCM 200 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900. Zmęczenie rzadziej występowało w grupie LCM 400 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900 (tylko wyniki RD osiągnęły poziom istotności statystycznej).
- Niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200.
- Wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww. zdarzeń niepożądanych.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną pod kątem występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi, bólu głowy, zaburzeń koordynacji ruchowej, astenii, zawrotów głowy z uczuciem wirowania, podwójnego widzenia i nudności, Jednocześnie należy podkreślić, iż w opinii wnioskodawcy ww zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Wśród najczęściej występujących w grupie lakozamidu zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach były: zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, ból głowy, senność, zmęczenie, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności i wymioty.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia lakozamidem wymienionych w ChPL Vimpat były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena kosztów stosowania lakozamidu w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w porównaniu do retygabiny.

[Redacted] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w rocznym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®, UCB) w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym (2014-2016 r.).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczeniami analizy są: nieprzedstawienie wariantu oszacowań dla lakozamidu w oparciu o dane epidemiologiczne

[Redacted text block]

oraz założenie niewłaściwej podstawy w grupie limitowej – [Redacted text block] (przeprowadzono oszacowania własne AOTM).

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Kliniczne wytyczne brytyjskie NCGC/NICE 2012 oraz robocze polskie PTE 2012 zalecają lakozamid w leczeniu III rzutu napadów ogniskowych (częściowych), niemieckie (DGN 2012) w terapii wspomagającej w padaczce ogniskowej, natomiast polskie (PTN 2011) w przypadku napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez.

Dwie rekomendacje refundacyjne (Francja, Szkocja) pozytywnie odnosiły się do finansowania lakozamidu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w połączeniu z innymi lekami p/padaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia. Trzy kolejne rekomendacje (Kanada, Australia i Nowa Zelandia) były pozytywne z ograniczeniami, które dotyczyły m.in. leczenia pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana lub u których występują nieakceptowalne działania niepożądane po stosowaniu innych leków. Odnaleziono także dokument PBAC z 2011, w którym odrzucono wniosek o rozszerzenie obecnej listy PBS o leczenie lakozamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziałującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-22/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, 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 (Vedim Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim 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: (Vedim Sp.z.o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 247/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Vimpat (lakozamid) kod EAN 5909990662593
we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z
padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją
leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie finansowanie ze środków publicznych leku Vimpat (lakozamid) kod EAN 5909990662593 we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.



Uzasadnienie

Lakozamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.

Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakozamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakozamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakozamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakozamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków.



Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.

Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.

Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555; Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593; Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623; Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661; Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

Niniejsze stanowisko dotyczy dawki i opakowania: Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 246/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 246/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 246/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 246/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 246/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 246/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 246/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-22/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, 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 (Vedim Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim 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: (Vedim Sp.z.o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 248/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990662623
we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z
padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją
leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie finansowanie ze środków publicznych leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990662623 we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.



Uzasadnienie

Lakoamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.

Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakoamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakoamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakoamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakoamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków.



Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.

Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.

Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakozamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555; Vimpat (lakozamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593; Vimpat (lakozamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623; Vimpat (lakozamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661; Vimpat (lakozamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

Niniejsze stanowisko dotyczy dawki i opakowania: Vimpat (lakozamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 246/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 246/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 246/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 246/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 246/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 246/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 246/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-22/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, 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 (Vedim Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim 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: (Vedim Sp.z.o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 249/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990662661
we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z
padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją
leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie finansowanie ze środków publicznych leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990662661 we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.



Uzasadnienie

Lakoamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.

Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakoamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakoamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakoamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakoamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków.



Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.

Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.

Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakozamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555; Vimpat (lakozamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593; Vimpat (lakozamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623; Vimpat (lakozamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661; Vimpat (lakozamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

Niniejsze stanowisko dotyczy dawki i opakowania: Vimpat (lakozamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 246/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 246/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 246/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 246/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 246/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 246/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 246/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-22/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, 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 (Vedim Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim 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: (Vedim Sp.z.o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 250/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990935505
we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z
padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją
leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie finansowanie ze środków publicznych leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990935505 we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.



Uzasadnienie

Lakoamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.

Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakoamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakoamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakoamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakoamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków.



Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.

Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.

Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555; Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593; Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623; Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661; Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

Niniejsze stanowisko dotyczy dawki i opakowania: Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 246/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 246/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 246/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 246/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 246/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 246/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 246/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 246/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 246/2013.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-22/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, 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 (Vedim Sp.z.o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim 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: (Vedim Sp.z.o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 251/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej:
diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego
w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu
nerwowego za pomocą radiofarmaceutyków, jako świadczenia
gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego za pomocą radiofarmaceutyków” jako świadczenia gwarantowanego w badaniu czynności układu dopaminergicznego mózgowia za pomocą 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT, u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym choroby Parkinsona.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego za pomocą radiofarmaceutyków” jako świadczenia gwarantowanego za pomocą 18F-DOPA (DOPACIS®) PET.

Uzasadnienie

Badanie 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT jest rekomendowaną przez towarzystwa naukowe metodą diagnostyczną u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym choroby Parkinsona. Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają jej użyteczność w diagnostyce różnicowej drżenia samoistnego, atypowego i niektórych innych zespołów chorobowych. Finansowanie ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego jest uzasadnione pod warunkiem ograniczenia zastosowania metody do starannie wybranej grupy chorych z niejasnym obrazem klinicznym i prowadzenia diagnostyki w wybranych ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona.

Przydatność 18F-DOPA (DOPACIS®) PET u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym choroby Parkinsona jest w chwili obecnej gorzej udokumentowana. Brak jest dowodów naukowych potwierdzających przewagę PET nad SPECT w tym wskazaniu. Jednocześnie wyniki analiz ekonomicznych wskazują na wyższy koszt diagnostyki za pomocą 18F-DOPA (DOPACIS®) PET



w porównaniu z 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT. Inne uznane instytucje narodowe zajmujące się oceną technologii medycznych nie rekomendują w chwili obecnej 18F-DOPA PET do stosowania w rutynowym postępowaniu diagnostycznym w wymienionych wyżej wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2011 r. znak: MZ-OZG-73-23901-1/JC/11 (data wpływu do AOTM 3 marca 2011 r.) dotyczy przygotowania na podstawie np. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, świadczenia: „Diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego za pomocą radiofarmaceutyków”.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona jest chorobą neurodegeneracyjną objawiającą się drżeniem, sztywnością, spowolnieniem ruchowym i niestabilnością postawy. Dawniej choroba Parkinsona uznawana była za chorobę, która dotyczy jedynie zaburzeń ruchowych. Choroba Parkinsona należy do chorób układu pozapiramidowego i, pomimo jasnego obrazu klinicznego, bardzo trudno ją rozpoznać w początkowym stadium. Należy odróżnić ją od innych postaci parkinsonizmu atypowego, czyli od objawów, które są charakterystyczne w innych chorobach neurodegeneracyjnych i nie muszą odnosić się do choroby Parkinsona. Chorobami najczęściej kojarzonymi z chorobą Parkinsona jest drżenie samoistne (Essential tremor – ET), które jest neurologiczną przyczyną drżenia i dotyczy około 5% populacji na całym świecie.

Choroba Parkinsona jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, która dotyczy około 100 - 200 osób na 100 000 ludzi powyżej 40. roku życia. Częstość występowania choroby zwiększa się gwałtownie po 60. roku życia. Średni wiek rozpoznania choroby wynosi ok. 70,5 lat. W odniesieniu do Polski badania wskazują, że częstość występowania tej choroby w Polsce wynosi 0,12%.

Praktyczną metodą diagnozy choroby Parkinsona jest badanie objawów klinicznych na podstawie stwierdzenia zestawu charakterystycznych objawów oraz wykluczenia innych stanów dających objawy zespołu parkinsonowskiego. Do najważniejszych skal badających objawy kliniczne choroby Parkinsona należy skala Hoehna-Yahra, która służy do oceny zaawansowania klinicznego choroby Parkinsona oraz ujednoliconą skalą UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

W związku z tym, że metody kliniczne nie są wystarczające w diagnostyce choroby Parkinsona i nie ma dokładnych markerów biochemicznych, od lat poszukuje się idealnej metody diagnostycznej chorób pozapiramidowych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianymi interwencjami są zastosowanie 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT i 18F-DOPA (DOPACIS®) PET w badaniu czynności układu dopaminergicznego mózgowia u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym choroby Parkinsona. Świadczenie można zidentyfikować poprzez ICD-9 PL jako procedurę 92.113 „Scyntygraficzne badanie czynności układu dopaminergicznego”.

Badanie 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT jest metodą z dziedziny medycyny nuklearnej, w której wykorzystuje się promieniowanie gamma do obrazowania rozmieszczenia radioizotopu w badanym narządzie. DaTSCAN zawiera substancję czynną joflupane, która jest wyznakowana radioaktywną postacią jodu - 123I. Joflupan wiąże się swoiście ze strukturami na powierzchni zakończeń komórek nerwowych w prążkowiu odpowiedzialnymi za transport dopaminy. Po wstrzyknięciu preparatu DaTSCAN wykonuje się badanie obrazowe metodą SPECT, celem oceny zdolności gromadzenia dopaminy w mózgu. Badanie 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT jest pomocne w różnicowaniu choroby Parkinsona od drżenia samoistnego i innych chorób otępiennych.

Badanie 18F-DOPA (DOPACIS®) PET jest badaniem z dziedziny nuklearnej, które polega na rejestracji za pomocą PET promieniowania powstałego podczas anihilacji pozytonów pochodzących z rozpadu radiofarmaceutyku, w tym wypadku fluorodopy (18F). Badanie umożliwia ocenę zmian

metabolicznych zachodzących w komórkach, wykorzystywany jest do wykrywania zmniejszenia liczby funkcjonalnych dopaminergicznych zakończeń neuronowych w prążkowie u pacjentów z klinicznie niejasnymi zespołami parkinsonizmu. Może być stosowany w celu odróżnienia drżenia samoistnego od zespołów parkinsonowskich związanych z degeneracją układu nigrostriatального. Badanie 18F DOPA (DOPACIS®) PET pozwalają na zdiagnozowanie zaburzeń układu dopaminergicznego przed ujawnieniem się objawów ruchowych i umożliwiają ocenę stopnia ich nasilenia oraz postępu procesu neurodegeneracyjnego.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) finansowane są „świadczenia w zakresie neurologii”. Zgodnie z Zarządzeniem nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 r. w ramach świadczenia specjalistycznego w zakresie neurologii wykonywana jest ocena stanu zdrowia pacjenta, USG przezczaszkowe oraz badanie węchu. Badania obrazujące (TK, MRI) finansowane są w zakresie AOS w ramach katalogu ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK).

European Federation of Neurological Societies (EFNS) w ocenie klinicznej pacjentów rekomenduje stosowanie kryteriów diagnostycznych QSBB (ang. Queen Square Brain Bank) (poziom B). Badanie węchu jest rekomendowane przez EFNS w diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona i atypowego bądź wtórnego parkinsonizmu, oraz w diagnostyce recesywnej postaci choroby Parkinsona (poziom A). Do badań obrazowych rekomendowanych przez EFNS zaliczane są przezczaszkowa ultrasonografia (TCS) oraz rezonans magnetyczny (MRI). Badanie TCS rekomendowane jest w diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona i atypowego bądź wtórnego parkinsonizmu, we wczesnej diagnozie choroby Parkinsona oraz do identyfikowania osób z grupy ryzyka zachorowania na chorobę Parkinsona (poziom A). Badanie MRI jest rekomendowane przez EFNS w celu wykluczenia objawowego parkinsonizmu powodowanego innymi patologiami (poziom B) oraz w diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona i parkinsonizmu atypowego - zaniku wieloukładowego (poziom A) i postępującego porażenia nadjądrowego (poziom B).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeszukania baz medycznych do analizy klinicznej włączono 29 badań pierwotnych oraz 4 badania wtórne. Wśród 29 badań było 11 badań klinicznych, 4 badania prospektywne, 2 obserwacyjne badania prospektywne, 1 badanie retrospektywne z grupą kontrolną, 5 badań retrospektywnych, 3 badania przekrojowe. W przypadku 22 badań włączonych badaniem referencyjnym była ocena kliniczna. Podstawowym komparatorem była ocena kliniczna w badaniu czynności układu dopaminergicznego mózgowia u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym choroby Parkinsona, z której najczęściej stosowanym narzędziem są kryteria kliniczne wprowadzone przez QSBB.

Wykazano porównywalną skuteczność 18F-DOPA PET i 123I-FP-CIT SPECT w zakresie zdolności różnicowania wczesnych i zaawansowanych stadiów choroby Parkinsona (Eshuis 2006).

Wykazano przewagę wartości diagnostycznej 123I-FP-CIT SPECT nad ultrasonografią przezczaszkową (TCS) w różnicowaniu choroby Parkinsona i drżenia samoistnego, u pacjentów o wczesnym początku występowania drżenia (Doepp 2008). Wykazano również przewagę wartości diagnostycznej 123I-FP-CIT SPECT nad TCS.

W porównaniu do oceny klinicznej wykazano bardzo dużą i dużą przydatność 123I-FP-CIT SPECT w kombinacji z 123IBZM SPECT w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia parkinsonizmu atypowego przy zmniejszonym (od średniej) współczynniku wychwyty jak i przy współczynniku wychwyty w zakresie średniej (Jakobson 2010).

W przypadku diagnostyki różnicowej idiopatycznej choroby Parkinsona z drżeniem samoistnym została wykazana przewaga przydatności 123I-FP-CIT SPECT nad IBZM SPECT i 123I-FP-CIT + 123IBZM SPECT w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia idiopatycznej choroby Parkinsona przy obniżonym współczynniku wiązania znacznika. Analogiczne wyniki otrzymano w przypadku diagnostyki różnicowania idiopatycznej choroby Parkinsona z parkinsonizmem naczyniowym oraz

idiopatycznej choroby Parkinsona z parkinsonizmem indukowanym lekami, jak i idiopatycznej choroby Parkinsona z parkinsonizmem atypowym (Vlaar 2008).

Ponadto udowodniono przewagę przydatności 123I-FP-CIT + 123IBZM SPECT nad 123I-FP-CIT SPECT i 123IBZM SPECT w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa wykluczenia idiopatycznej choroby Parkinsona z normalnym współczynnikiem wiązania znacznika. Również udowodniono analogicznie przewagę przydatności 123I-FP-CIT + 123IBZM SPECT nad 123I-FP-CIT SPECT i 123IBZM SPECT w diagnostyce różnicowej idiopatycznej choroby Parkinsona z parkinsonizmem naczyniowym oraz idiopatycznej choroby Parkinsona z parkinsonizmem indukowanym lekami do określania prawdopodobieństwa wykluczenia idiopatycznej choroby Parkinsona z normalnym współczynnikiem wiązania znacznika. W diagnostyce różnicowej idiopatycznej choroby Parkinsona z parkinsonizmem atypowym wykazano przewagę przydatności 123I-FP-CIT + IBZM SPECT nad 123I-FP-CIT SPECT w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia idiopatycznej choroby Parkinsona przy obniżonym oraz normalnym współczynniku wiązania znacznika (Vlaar 2008).

Wykazano przewagę przydatności 123I-MIBG nad 123I-FP-CIT SPECT w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia choroby Parkinsona przy wyniku dodatnim oraz dokładności rozpoznania. Lecz nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa wykluczenia choroby Parkinsona przy wyniku ujemnym (Treglia 2012).

Wykazano przewagę przydatności 123IBZM SPECT nad 123I-FP-CIT SPECT i 123I-MIBG w odniesieniu do prawdopodobieństwa istnienia parkinsonizmu atypowego i dokładności rozpoznania. Badania wykazały również przewagę przydatności 123I-MIBG nad 123I-FP-CIT SPECT i 123IBZM SPECT w odniesieniu do: określania prawdopodobieństwa wykluczenia parkinsonizmu atypowego. Wykazano przewagę przydatności kombinacji co najmniej dwóch technologii (123I-FP-CIT SPECT, IBZM SPECT, 123I-MIBG) nad pojedynczo zastosowanymi 123I-FP-CIT SPECT, 123IBZM SPECT, 123I-MIBG w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia parkinsonizmu atypowego, dokładności rozpoznania oraz określania prawdopodobieństwa wykluczenia parkinsonizmu atypowego (Sudmeyer 2011).

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść technologii 123I-FP-CIT SPECT w odniesieniu do zmiany w postępowaniu klinicznym po 4 i 12 tygodniach, zmiany w podejrzeniu diagnozy klinicznej po 4 i 12 tygodniach oraz zmiany w pewności postawionej diagnozy po 4, 12 tygodniach i 12 miesiącach dla populacji pacjentów z syndromem parkinsonowskim, a także z nieparkinsonowskim syndromem, z nierozstrzyganą diagnozą. Natomiast nie wykazano różnic w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D QoL i PDQ-39 po 12 tygodniach i 12 miesiącach (Kupsch 2012).

W porównaniu do złotego standardu wykazano bardzo dużą przydatność technologii w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa wykluczenia choroby Parkinsona wśród pacjentów z normalnym obrazem 123I-FP-CIT dla czułości po wykluczeniu pacjentów stosujących terapię dopaminergiczną (Bajaj 2010).

W zakresie diagnostyki różnicowej choroby Parkinsona z parkinsonizmem naczyniowym wykazano bardzo dużą przydatność 123I-FP-CIT SPECT w określeniu prawdopodobieństwa istnienia parkinsonizmu naczyniowego wśród pacjentów z wzorcem parkinsonizmu naczyniowego w obrazowaniu 123I-FP-CIT dla oceny ilościowej (Benitez-Rivero 2013).

W diagnostyce różnicowej parkinsonizmów zwyrodnieniowych u pacjentów z zaburzeniami ruchu udowodniono bardzo dużą lub dużą przydatność 123I-FP-CIT SPECT w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia parkinsonizmu zwyrodnieniowego wśród pacjentów z nienormalnym (patologicznym) obrazem w badaniu oraz określania prawdopodobieństwa wykluczenia parkinsonizmu zwyrodnieniowego wśród pacjentów z normalnym obrazem 123I-FP-CIT.

Diagnostyka różnicowa parkinsonizmów zwyrodnieniowych u pacjentów z klinicznie niejednoznacznym obrazem wykazała, iż 123I-FP-CIT SPECT jest wysoce przydatne w porównaniu do oceny klinicznej w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa istnienia parkinsonizmu zwyrodnieniowego wśród pacjentów z nieprawidłowym obrazem w badaniu. Natomiast niską przydatność technologii w odniesieniu do określania prawdopodobieństwa wykluczenia parkinsonizmu zwyrodnieniowego wśród pacjentów z normalnym obrazem 123I-FP-CIT.

Profil bezpieczeństwa został oceniony na podstawie czterech badań włączonych do analizy klinicznej (Kupsch 2012, Catafau 2004, Benamer 2000, Booij 1998). Wykazano, iż stosowanie 123I-FP-CIT w obrazowaniu SPECT jest bezpieczną technologią diagnostyczną, która nie powoduje ciężkich działań niepożądanych ani zgonów. Inne działania niepożądane występują stosunkowo rzadko, a charakter ich nasilenia jest łagodny.

Wyniki badań pierwotnych potwierdzają wyniki wtórnych opracowań włączonych do analizy klinicznej (Hauser 2012, Kalra 2010, Ontario 2006, Punal Riboo 2007). Wszystkie dotyczyły skuteczności technologii 123I-FP-CIT, jedno z nich również 18F-DOPA. 11 badań włączonych do wspomnianego przeglądu systematycznego dostarczyło uzupełniających dowodów na skuteczność 123I-FP-CIT w diagnostyce różnicowej parkinsonizmu naczyniopochodnego, parkinsonizmu polekowego, drżenia samoistnego, otępienia z ciałami Lewiego i choroby Alzheimera. Inne z opracowań wskazuje na przydatność 123I-FP-CIT w odróżnić ET od drżenia z powodu PS (PD, MSA, PSP) i stąd jest uzupełnieniem do klinicznej oceny diagnostycznej. W jednym z opracowań autorzy stwierdzają, że badanie PET ma wysoką czułość i specyficzność w diagnostyce chorób Parkinsona, natomiast nie ma pewności, czy rozpoznanie choroby tą metodą przyczyni się do poprawy leczenia i klinicznych wyników pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza ekonomiczna została oparta na przeglądzie systematycznym oraz ocenie wyników skuteczności diagnostycznej wykonywania badania SPECT z zastosowaniem 123I-FP-CIT oraz PET z zastosowaniem 18F-DOPA u chorych z niejednoznaczną diagnozą choroby Parkinsona. Wykonano analizę kosztów-konsekwencji dla rocznego horyzontu czasowego, kosztów nie dyskontowano. Wykorzystano dane dotyczące wartości parametrów diagnostycznych pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej. Koszty zostały oszacowane na podstawie aktualnych danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz danych dotyczących kosztu radiofarmaceutyków. Koszty leczenia farmakologicznego pacjentów oszacowano na podstawie aktualnych cen leków znajdujących się na wykazach leków refundowanych. Całkowity koszt procedury, uwzględniający koszt testu SPECT oraz koszt radiofarmaceutyku, wynosi 6357,10 zł. Całkowity koszt badania PET wraz z kosztem radiofarmaceutyku wynosi 10 100 zł. Średni koszt leczenia farmakologicznego w perspektywie rocznej przyjęty w analizie z perspektywy płatnika publicznego to 708,17 zł. Średni koszt porady w poradni neurologicznej rozumiany jako ocena kliniczna w kierunku rozpoznania choroby Parkinsona przyjęto na poziomie 31,15 zł. Natomiast koszt terapii farmakologicznej z perspektywy łącznej płatnika i pacjenta wynosi 912,96 zł. Analiza kosztów wskazuje, że wnioskowane procedury diagnostyczne, głównie z uwagi na stosunkowo wysoki koszt radioznacznika w sposób istotny zwiększają koszty dla płatnika związane z postawieniem diagnozy w kierunku choroby Parkinsona. Jednak ich stosowanie może pozwolić na uniknięcie nieprawidłowego leczenia pacjenta, a tym samym zmniejszyć koszty płatnika publicznego związane z leczeniem farmakologicznym pacjentów poddanych terapii przeciwparkinsonowej, którzy zostali błędnie zdiagnozowani i nie mają choroby Parkinsona.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Karcie Problemu Zdrowotnego przedstawionej przez MZ średnie koszty radiofarmaceutyków, zarówno 123I-FP-CIT jak i 18F-DOPA, oszacowano na około 5600 zł. Przy założeniu, że 100-250 pacjentów będzie wymagać diagnostyki z wykorzystaniem 123I-FP-CIT SPECT lub 18F-DOPA PET, roczne koszty dla płatnika wynikające z kosztów wdrożenia procedury oszacowano na poziomie 0,5-1,5 mln złotych.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Analiza została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT i 18F-DOPA PET w badaniu czynności układu dopaminergicznego mózgowia u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym choroby Parkinsona. Populacja docelowa została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na chorobę Parkinsona oraz dane epidemiologiczne dotyczące odsetka pacjentów z niejednoznacznym obrazem choroby Parkinsona. W analizie uwzględniono koszty badań diagnostycznych 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT i 18F-DOPA PET, oceny

klinicznej oraz roczne koszty leczenia choroby Parkinsona i drżenia samoistnego (jako alternatywnego rozpoznania). Przewidywaną formą finansowania 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT i 18F-DOPA PET jest ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Analizę wykonano dla trzech scenariuszy: podstawowy, optymistyczny i pesymistyczny, różniących się oszacowaniem liczebności populacji docelowej, parametrami czułości i swoistości dla rozważanych badań diagnostycznych oraz oceny klinicznej, a także kosztem rozpatrywanych badań diagnostycznych. W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy a analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Obecnie płatnik ponosi koszty oceny klinicznej mającej na celu diagnozę choroby Parkinsona oraz koszty leczenia pacjentów, którzy pomimo niejednoznacznej diagnozy są najczęściej leczeni lekami przeciw Parkinsonowi.

Finansowanie ze środków publicznych ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT

W wariantcie podstawowym analizy liczebność populacji docelowej dla lat 2014, 2015 i 2016 będzie wynosiła odpowiednio 310, 619 oraz 1237 osób. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu aktualnym wyniosą 587 123 zł w I roku, 586 798 zł w II roku oraz 586 368 mln zł w III roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu nowym wyniosą blisko 2,618 mln zł w I roku, 4,646 mln zł w II roku oraz 8,699 mln zł w III roku analizy. Płatnik publiczny poniesie dodatkowe wydatki związanych z finansowaniem rozważanego badania diagnostycznego w wysokości 2,030 mln zł w I roku, 4,059 mln zł w II roku oraz 8,112 mln zł w III roku.

W wariantcie optymistycznym analizy liczba pacjentów poddawanych rozważanemu badaniu diagnostycznemu w scenariuszu nowym w kolejnych latach będzie wynosiła 190 osób rocznie. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu aktualnym wyniosą 77 584 zł w I roku, 77 541 zł w II roku oraz 77 484 zł w III roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu nowym wyniosą 1,318 mln zł w I roku, 1,317 mln zł w II roku oraz 1,316 mln zł w III roku analizy. Płatnik publiczny poniesie dodatkowe wydatki związane z finansowaniem rozważanego badania diagnostycznego w wysokości ponad 1,240 mln zł w I roku, blisko 1,240 mln zł w II roku oraz 1,239 mln zł w III roku.

W wariantcie pesymistycznym analizy liczba pacjentów poddawanych rozważanemu badaniu diagnostycznemu w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy wyniesie 326, 652 oraz 1304 osób, pozostali pacjenci będą mieli wykonywaną tylko ocenę kliniczną (2641, 2313 i 1659 pacjentów). Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu aktualnym wyniosą 1,525 mln zł w I roku, 1,524 mln zł w II roku oraz 1,523 mln zł w III roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu nowym wyniosą blisko 3,690 mln zł w I roku, ponad 5,850 mln zł w II roku oraz 10,169 mln zł w III roku analizy. Płatnik publiczny poniesie dodatkowe wydatki związane z finansowaniem rozważanego badania diagnostycznego w wysokości 2,164 mln zł w I roku, 4,326 mln zł w II roku oraz 8,645 mln zł w III roku.

Finansowanie ze środków publicznych ¹⁸F-DOPA PET

W wariantcie podstawowym analizy liczebność populacji docelowej dla lat 2014, 2015 i 2016 będzie wynosiła odpowiednio 310, 619 oraz 1237 osób. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu aktualnym wyniosą 587 123 zł w I roku, 586 798 zł w II roku oraz 586 368 zł w III roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu nowym wyniosą 3,735 mln zł w I roku, 6,880 mln zł w II roku oraz 13,163 mln zł w III roku analizy. Płatnik publiczny poniesie dodatkowe wydatki związane z finansowaniem rozważanego badania diagnostycznego w wysokości 3,148 mln zł w I roku, 6,293 mln zł w II roku oraz 12,577 mln zł w III roku.

W wariantcie optymistycznym analizy liczba pacjentów poddawanych rozważanemu badaniu diagnostycznemu w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy wyniesie 190 osób rocznie. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu aktualnym wyniosą 77 584 zł w I roku, 77 541 zł w II roku oraz 77 484 zł w III roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu nowym wyniosą 2,020 mln zł w I roku, 2,019 mln zł w II roku oraz 2,017 mln zł w III roku analizy. Płatnik publiczny poniesie dodatkowe wydatki związane

z finansowaniem rozważanego badania diagnostycznego w wysokości 1,942 mln zł w I roku, 1,941 mln zł w II roku oraz 1,940 mln zł w III roku.

W wariancie pesymistycznym analizy liczba pacjentów poddawanych rozważanemu badaniu diagnostycznemu w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy wynosi 326, 652 oraz 1304 osób, pozostali pacjenci będą mieli wykonywaną tylko ocenę kliniczną (2641, 2313 i 1659 pacjentów). Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu aktualnym wyniosą 1 525 682 zł w I roku, 1 524 837 zł w II roku oraz 1 523 720 zł w III roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia w scenariuszu nowym wyniosą 4,842 mln zł w I roku, 8,153 mln zł w II roku oraz 14,771 mln zł w III roku analizy. Płatnik publiczny poniesie dodatkowe wydatki związane z finansowaniem rozważanego badania diagnostycznego w wysokości 3,316 mln zł w I roku, 6,629 mln zł w II roku oraz prawie 13,248 mln zł w III roku.

Płatnik publiczny będzie ponosił dodatkowe koszty związane z wykonaniem badania diagnostycznego 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) SPECT lub 18F DOPA PET. Główną składową kosztów obydwu procedur jest koszt stosowanego radiofarmaceutyku. Przede wszystkim należy podkreślić, że dostępność do 123I-FP-CIT i 18F DOPA jest obecnie ograniczona. Nie ma na terenie Polski podmiotu wytwarzającego lub dystrybuującego znacznik 123I-FP-CIT, jednocześnie jego potencjalna cena na rynku polskim nie jest dokładnie znana.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach niniejszej analizy odnaleziono trzy rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki choroby Parkinsona, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje:

- European Federation of Neurological Societies (EFNS): EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease, 2013;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease, A national clinical guideline, 2010;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care, 2006.

EFNS wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania 123I-FP-CIT SPECT w diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona i drżenia samoistnego. W odniesieniu do 18F-DOPA PET nie mogła zostać wydana rekomendacja z uwagi na brak dostatecznych dowodów potwierdzających jego skuteczność diagnostyczną. SIGN rekomenduje stosowanie 123I-FP-CIT SPECT jako badania uzupełniającego w trakcie oceny klinicznej pacjentów z niejednoznaczną obrazem choroby w celu odróżnienia choroby Parkinsona od parkinsonizmu o podłożu niedegeneracyjnym i innych zaburzeń objawiających się drżeniem. NICE rekomenduje stosowanie 123I-FP-CIT SPECT w diagnostyce różnicowej drżenia samoistnego i parkinsonizmu z zastrzeżeniem, że badanie to powinno być zlecane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem umożliwiającym prawidłową interpretację wyników badania. SIGN i NICE nie rekomendują badanie 18F-DOPA PET do stosowania w postępowaniu diagnostycznym u pacjentów z objawami parkinsonizmu, za wyjątkiem stosowania go w ramach badań klinicznych.

Ponadto, odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną wydaną przez francuski HAS (2007). Zgodnie z rekomendacją HAS produkt DaTSCAN®(123I-FP-CIT) powinien być stosowany jedynie u pacjentów skierowanych przez lekarza doświadczonego w postępowaniu z pacjentami z zaburzeniami ruchu bądź otępieniem. Radiofarmaceutyk powinien być używany jedynie przez wykwalifikowany personel posiadający odpowiednie uprawnienia oraz stosowany określonych warunkach klinicznych. Wskazaniem do stosowania DaTSCAN jest ocena utraty liczby funkcjonalnych dopaminergicznych zakończeń neuronalnych w prążkowie u pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym parkinsonizmu w celu wykluczenia drżenia samoistnego. DaTSCAN nie umożliwi zróżnicowania choroby Parkinsona, zaniku wieloukładowego, postępującego porażenia nadjądrowego oraz otępienia z ciałami Lewy'ego.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-430-06-2011, Diagnostyka zaburzeń czynności układu pozapiramidowego w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego za pomocą radiofarmaceutyków, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rada uważa jednocześnie za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: medroxyprogesteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Zastosowanie produktów zawierających estradiolum + dydrogesteronum we wskazaniu hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, oraz produktów zawierających testosteronum we wskazaniu opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna znajduje poparcie w rekomendacjach klinicznych oraz wynikach nielicznych badań dotyczących tego zagadnienia. Rada zwraca jednocześnie uwagę, że ustalenie bezpieczeństwa stosowania leków hormonalnych w leczeniu substytucyjnym u osób poniżej 18 roku życia wymaga dalszych badań.

Zdaniem Rady zastosowanie produktów zawierających medroxyprogesteronum we wskazaniu limfangioleiomiomatoza nie jest uzasadnione, gdyż dostępne doniesienia naukowe nie potwierdzają skuteczności takiego postępowania.

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 **estradiolum +**



dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz **testosteronum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne estradiolum + dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz testosteronum 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, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
450	Estradiolum + Dydrogesteronum	Femoston conti, tabl. powł., 1+5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990973316	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna
697	Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1 fiol.a 3,3 ml, 5909990236510	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroxyprogesteron do podawania pozajelitowego	Limfangioleiomiomatoza
1185	Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg, 60 kaps. (6 blist.po 10 szt.), 5909990665082	63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron	Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna

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

Hipogonadyzm – termin określający defekt układu rozrodczego skutkujący dysfunkcją gonad (jajników lub jąder). Nieczynne gonady nie produkują hormonów (testosteronu, estradiolu, MIF (macrophage migration inhibitory factor), progesteronu, inhibiny B) ani gamet (jaj i plemników). Niedobór hormonów skutkuje niewykształceniem się drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych. Dojrzewanie płciowe uznaje się za opóźnione, jeśli pierwsze objawy nie występują u dziewcząt po 13. r.ż., a u chłopców po 14. r.ż.

- Hipogonadyzm hipergonadotropowy - przyczyną problemów jest uszkodzenie gonad: jąder lub jajników. Mimo że podwzgórze i przysadka produkują swoje hormony (GnRH oraz FSH i LH), uszkodzone gonady nie są w stanie wytwarzać hormonów płciowych. Hipogonadyzm hipergonadotropowy zawsze ma charakter trwały.

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy - istotą problemów jest uszkodzenie bądź zahamowanie czynności podwzgórze lub przysadki. Mimo że jajniki i jądra są zdolne do wydzielania hormonów płciowych, z powodu braku FSH i LH nie są w stanie podjąć produkcji tych hormonów. Hipogonadyzm hipogonadotropowy może mieć charakter przemijający.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) (łac. lymphangioleiomyomatosis, ang. lymphangioleiomyomatosis) jest rzadką chorobą śródmiąższową (Orpha number : ORPHA538) (DPLD rozsiane śródmiąższowe choroby płuc), polegającą na rozplmie komórek zbliżonych do mięśniowych wokół oskrzeli, naczyń krwionośnych i chłonnych, co powoduje obturację dróg oddechowych i doprowadza do torbielowatej destrukcji płuc. LAM jest powiązana z nowotworami rodzinnymi spowodowanymi mutacjami genów supresorowych nowotworów (tumor suppressor syndromes).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Estradiol + Dydrogesteronum: jest lekiem z grupy hormonów płciowych i modulatorów układu płciowego; progestageny i estrogeny w skojarzeniu (kod ATC: G03FA14). Substancje te są zarejestrowane w Polsce jako złożony produkt leczniczy zawierający dwie substancje czynne. Substancja czynna, estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym hormonem

ludzkim i stąd jest klasyfikowany jako ludzki estrogen. Estradiol jest podstawowym estrogenem i najbardziej aktywnym hormonem jajników. Estrogeny endogenne wywierają wpływ na czynność macicy i związanych z nią narządów oraz odpowiadają za cykliczne zmiany zachodzące w błonie śluzowej i w pochwie. Dydrogesteron jest progestagenem aktywnym po zastosowaniu doustnym, odznaczającym się działaniem porównywalnym z progesteronem podanym parenteralnie. Dydrogesteron wywołuje przemianę wydzielniczą błony śluzowej macicy poddanej uprzednio działaniu estrogenów i zapobiega rozrostowi i rozwojowi raka błony śluzowej trzonu macicy. Jest pozbawiony działań niepożądanych o charakterze androgennym. Z uwagi na to, że estrogeny odpowiadają za rozrost błony śluzowej trzonu macicy mogą, jeśli stosowane są bez progestagenów, przyczynić się do jej rozrostu i rozwoju raka. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza to ryzyko u kobiet z zachowaną macicą.

Według opinii Eksperta we wnioskowanym wskazaniu u dziewcząt stosuje się preparat dwuskładnikowy Estradiolum + Dydrogesteronum, tj. preparat Femoston mitte i Femoston (nie objęte refundacją), nie stosuje się Femoston conti.

Medroksyprogesteron: jest lekiem należącym do grupy: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, terapia hormonalna, progestageny (kod ATC: L02 AB02B). Syntetyczna pochodna progesteronu o przedłużonym działaniu, silniejsza od niego w działaniu progestagennym i hamującym owulację, pozbawiona działania androgennego i estrogennego. Po podaniu i.m. zmniejsza zawartość cytozolowego receptora estrogenowego. Podawanie octanu medroksyprogesteronu prowadzi do przemian wydzielniczych w endometrium poddanemu działaniu odpowiednich dawek estrogenów. Po podaniu i.m. blokuje wyrzut LH, występujący w połowie cyklu (działanie antyowulacyjne), natomiast zahamowanie wydzielania FSH nie jest tak znaczne, jak w przypadku dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej. W związku z tym nie jest hamowany wzrost pęcherzyków i uwalnianie estrogenów.

Testosteron: jest lekiem należącym do grupy: Androgeny (kod ATC: G03B A03). Naturalny hormon androgeny wytwarzany przez komórki mięśniowe jąder (komórki Leydiga) u mężczyzn. Odgrywa zasadniczą rolę w pobudzaniu i utrzymaniu funkcji seksualnych mężczyzny. Pod jego wpływem następuje rozwój jąder, pęcherzyków nasiennych, moszny, gruczołu krokowego, prącia, ma wpływ na spermatogenezę oraz powstawanie drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, męski typ owłosienia, odpowiednie ustawienie strun głosowych, rozkład tkanki tłuszczowej, utrzymanie popędu płciowego, męskie cechy psychiczne. Testosteron wykazuje działanie anaboliczne: zatrzymywanie w organizmie sodu, potasu, fosforu, zwiększanie tworzenia białek i zmniejszanie ich katabolizmu, wywołuje dodatni bilans azotowy, ma wpływ na rozrost mięśni szkieletowych, zwiększenie gęstości mineralnej kości, jędrności skóry, pobudza do wzrostu w okresie dojrzewania, powoduje zarastanie chrząstek nasadowych kości, stymuluje produkcję erytropoetyny w nerkach, zwiększa liczbę erytrocytów i stężenie hemoglobiny. U zdrowych mężczyzn testosteron podawany z zewnątrz powoduje zahamowanie wydzielania LH, co wtórnie prowadzi do hamowania wydzielania endogennego testosteronu. W dużych dawkach hamuje także wydzielanie FSH, powodując zahamowanie spermatogenezy. W niedoczynności przysadki mózgowej likwiduje objawy hipogonadyzmu. U kobiet działa antagonistycznie w stosunku do estrogenów, zmniejsza nadmierne krwawienie, bolesne obrzęki piersi przed menstruacją, hamuje wydzielanie gonadotropin z przysadki, laktację, a także powstawanie przerzutów w raku piersi.

We wnioskowanych wskazaniach nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

Alternatywne technologie medyczne

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna: *W leczeniu u dzieci preferowane są naturalne estrogeny i progestageny o minimalnym działaniu androgenizującym w postaci dwóch leków lub jednego zawierającego oba składniki adekwatnie do fazy cyklu miesięcznego.*

Hipogonadyzm, Limfangioleiomiomatoza: *We wnioskowanych wskazaniach nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.*

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Hipogonadyzm

Heterogeniczność populacji, różnorodność etiologii występowania hipogonadyzmu, niepełne informacje odnośnie przedziału wiekowego badanej populacji w zidentyfikowanych badaniach utrudniały agregację wyników.

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z wytycznymi klinicznymi - głównie typu A – opartych na systematycznym przeglądzie literatury, badaniach RCT, metaanalizach i przeglądach metaanaliz, dotyczących leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Z uwagi na silną moc rekomendacji oparto na nich potwierdzenie skuteczności wnioskowanych technologii.

Limfangioleiomiomatoza

Nie zidentyfikowano badań wyższej wiarygodności, w tym RCT dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Limfangioleiomiomatoza – zidentyfikowano serie przypadków. Wyciąganie wniosków z opisów przypadków jest podatne na wystąpienie błędów.

Bezpieczeństwo

Hipogonadyzm

Estradiolum + Dydrogesteronum - związane ze stosowaniem leku występujące często działania niepożądane: bóle głowy, migrena, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, bóle/tkliwość uciskowa piersi, krwawienia i plamienia śródcykliczne, bóle w obrębie miednicy, kurcze kończyn dolnych, osłabienie, zwiększenie/ zmniejszenie masy ciała (ChPL). Rak piersi - Wiele obserwacji epidemiologicznych oraz randomizowane, kontrolowane przy pomocy placebo badanie prospektywne – *Women's Health Initiative* (WHI) wskazują, że całkowite ryzyko rozwoju raka piersi wzrasta wraz z czasem stosowania. Dane dotyczą populacji dorosłych w HZT.

Testosteron - U chłopców przed okresem pokwitania należy monitorować wzrost i rozwój seksualny gdyż androgeny ogólnie oraz Undestor Testocaps w dużych dawkach mogą przyspieszać kostnienie chrząstek nasadowych i dojrzewanie płciowe. Ogólnie androgeny oraz Undestor Testocaps mogą zwiększać tolerancję glukozy oraz działanie przeciwzakrzepowe.

Limfangioleiomiomatoza - European Respiratory Society (2010) informuje, że zidentyfikowane badania wykazały, że terapia progesteronem nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego medroksyprogesteronum na rynek: rzadkie przypadki osteoporozy w tym złamania osteoporotyczne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dawkowanie wnioskowanych produktów leczniczych zależy od stanu pacjenta, fazy terapii i jej długości (dawka początkowa, dawka podtrzymująca, różny czasokres stosowania). Z uwagi na brak precyzyjnych danych dotyczących populacji i dawkowania szacowane koszty mogą być obciążone błędem.

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r. ż. - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u dziewcząt w Polsce. Łączną liczbę dziewcząt wymagających leczenia można szacunkowo określić na ponad 1000, a corocznie przybywa ponad 100 nowych wymagających leczenia pacjentek.

Przy przyjętym dawkowaniu, szacowany roczny koszt leczenia za pomocą preparatu dwuskładnikowego estradiolum + dydrogesteronum (produkt leczniczy Femoston Conti) obciążający płatnika publicznego, we wnioskowanym wskazaniu wynosi 165 720 zł.

Limfangioleiomiomatoza (1 przypadek na 1 mln)

Według danych GUS 2012 populacja kobiet w Polsce szacowana jest na około 18,5 miliona, co zgodnie z powyższym wskazuje na wielkość populacji chorych na limfangioleiomiomatozę obejmującą

około 18 pacjentek. Przy przyjętym dawkowaniu, dla 18 pacjentek, szacowany roczny koszt ze strony płatnika publicznego wynosi od około 284,04 zł do 568,08 zł.

Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u chłopców. Dane szacunkowe obejmujące wszystkie przyczyny hipogonadyzmu mówią o grupie kilkuset pacjentów w tej grupie wiekowej, a rocznie może ich przybywać około 100. Przy przyjętym dawkowaniu, dla 1000 pacjentów roczne koszty dla płatnika publicznego szacowane są na poziomie 44 630 zł do 112 000 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Limfangioleiomyomatoza - zidentyfikowano 3 rekomendacje z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z lymphangioleiomyomatozą. Wszystkie negatywne. European Respiratory Society (2010), Medscape (2011), European Respiratory Review (2011) wskazują, że brak jest randomizowanych badań kontrolowanych placebo dla progesteronu w LAM pomimo powszechnego stosowania. Przydatność medroksyprogesteronu we wnioskowanym wskazaniu jest nieznana. Zidentyfikowane badania wykazały, że terapia nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie LAM.

Hipogonadyzm

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Scottish Medicines Consortium 2009, European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2012 (w dwóch różnych tematycznie rekomendacjach), European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2009 rekomendują testosteron do stosowania w okresie dojrzewania płciowego w leczeniu opóźnionego dojrzewania płciowego, a testosteronową terapię substytucyjną u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym hipogonadyzmem. NICE 2013 rekomenduje leki gonadotropinowe dla mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, ponieważ są one efektywne w uzyskaniu poprawy płodności. Kobietom z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zaleca się gonadotrophin releasing hormon lub gonadotropinę z hormonem luteinizującym w celu wywołania owulacji.

Podczas wyszukiwania na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje dotyczące finansowania ze środków publicznych testosteronu oraz medroksyprogesteronu w Australii (PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) we wnioskowanych wskazaniach. Francuska Haute Autorité De Santé (HAS) rekomenduje do refundacji (na poziomie 65%) wnioskowane produkty lecznicze, lecz nie we wnioskowanych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-BP-430-2/2013 Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Estradiolum + Dydrogesteronum - Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, Medroxyprogesteronum – Limfangioleiomiomatoza, Testosteronum - Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: cetirizinum, loratadinum
i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdaniem Rady należy ograniczyć finansowanie preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia.

Uzasadnienie

Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum mogą być użyteczne w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki) oraz atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających loratadynę u dzieci poniżej 2 roku życia, należy rozważyć zaprzestanie ich finansowania ze środków publicznych dla tej grupy pacjentów.

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 **cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał.	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
------------	---------------	---	----------------	---



A1a					
258	Cetirizinum	Alermed, tabl. powl., 10 mg	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Atopowe zapalenie skóry; Alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia	
259		Alermed, tabl. powl., 10 mg			
260		Allertec, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)			
261		Allertec, syrop, 5 mg/5ml, 1 but.a 100 ml			
262		Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 10 ml w but. z kropłomierzem			
263		Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 20 ml w but. z kropłomierzem			
264		Amertil, roztwor doustny, 1 mg/ml, 200 ml (but.)			
265		Amertil, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl.			
266		Amertil, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl.			
267		CetAlergin, syrop, 1 mg/ml, 75 ml			
268		CetAlergin, syrop, 1 mg/ml, 150 ml			
269		CetAlergin, krople, 10 mg/ml, 10 ml			
270		CetAlergin, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)			
271		Cetigran, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)			
272		Letizen, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl.			
273		Zyrtec, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)			
274		Zyrtec, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
275		Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml, 10 ml			207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
276		Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml, 20 ml			207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
277		Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml, 75 ml			
661	Loratadinum	Aleric, tabl., 10 mg; 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Atopowe zapalenie skóry; Alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia	
662		Claritine, tabl., 10 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne		
663		Claritine, syrop, 1 mg/ml, 120 ml			
664		Flonidan, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		
665		Flonidan, tabl., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)			
666		Flonidan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
667		Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml, 120 ml			207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
668		Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		
669		Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)			
670		Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
671		Loratan, syrop, 5 mg/5ml, 125 ml (but.)			207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
672		Loratan, kaps. miękkie, 10 mg, 30 kaps. (2 blist.po 15 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		
642	Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 20 tabl.	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Atopowe zapalenie skóry	
643		Cezera, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl.			

644	Contrahist, roztwór doustny , 0,5 mg/ml, 200 ml	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
645	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl.	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne
646	Xyzal, tabl. powl., 5 mg, 7 tabl.	
647	Xyzal, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl.	
648	Xyzal 0,5 , roztwór do stosowania doustnego, 0,5 mg/ml, 200 ml (but.)	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
649	Zenaro, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl.	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne
650	Zyx, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	

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

Alergie pokarmowe

Pod pojęciem alergii na pokarmy rozumiemy reakcję immunologiczną występującą po kontakcie z substancjami pokarmowymi. Nadwrażliwość na pokarmy typu alergicznego występuje u osób szczególnie predysponowanych, a więc przede wszystkim u tych osób z alergiami, których organizm wytwarza przeciwciała IgE skierowane przeciwko naturalnym substancjom środowiska dobrze tolerowanym przez ogół populacji.

Alergia IgE-zależna występuje u nich: w postaci pierwotnej – szczególnie częściej u dzieci, w której główną lub jedyną przyczynę zaburzeń chorobowych stanowią pokarmy; w postaci wtórnej – bardziej typowej dla dzieci starszych i osób dorosłych, w której pokarmy to jeden z licznych czynników przyczynowych zaburzeń chorobowych.

Zgodnie z propozycją klasyfikacji chorób alergicznych przedstawioną przez Europejską Akademię Alergologii Klinicznej (EAACI) termin „alergia pokarmowa” należy zarezerwować dla reakcji stymulowanej spożytym pokarmem, w której mechanizm immunologiczny jest udokumentowany lub wysoce prawdopodobny. Wszystkie pozostałe reakcje określa się mianem „niealergicznej nadwrażliwości pokarmowej”.

Częstość występowania alergii pokarmowej na świecie wykazuje tendencję wzrostową. W przybliżeniu około 20% populacji modyfikuje swoją dietę ze względu na spostrzegane niepożądane reakcje po określonych pokarmach. W badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wykazano, że uczulenie na pokarmy w Polsce dotyczy 4-9% populacji. Szacuje się, że alergia pokarmowa u dorosłych obejmuje średnio 1-4% populacji.

Leczeniem z wyboru nadwrażliwości pokarmowej jest dieta eliminacyjna.

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

Pokrzywka (urticaria) to wysypka jednorodna pod względem morfologicznych zmian skórnych. Cechą charakterystyczną pokrzywki są pojawiające się nagle bąble pokrzywkowe i/lub obrzęk naczynioruchowy. Zmiany pokrzywkowe cechują: znajdujące się w centrum zmiany uniesienie powierzchni skóry różnych rozmiarów (obrzęk) prawie zawsze otoczone reflektorycznym rumieniem, towarzyszące zmianom skórnym świąd, a czasami uczucie pieczenia skóry, bąble pokrzywkowe, które zwykle szybko znikają, pozostawiając niezmienną skórę.

Najbardziej charakterystyczne cechy obrzęku naczynioruchowego: nagły obrzęk dolnych części skóry i tkanki podskórnej, możliwość współistnienia dolegliwości bólowych, rzadziej świądu, objętej zmianami skóry, zajęcie błon śluzowych, wolniejsze niż w przypadku bąbli pokrzywkowych ustępowanie zmian (zwykle do 72 h).

Leczenie ostrej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego opiera się na podawaniu leków przeciwhistaminowych i w razie potrzeby glikokortykosteroidów (GKS).

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) najczęściej ma początek w wieku dziecięcym. Częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej ocenia się na 10-30%, natomiast u pacjentów dorosłych na 1-3%.

Charakterystycznymi cechami klinicznymi atopowego zapalenia skóry są świąd oraz zmiany wypryskowe o typowej lokalizacji. Bardzo często towarzyszącym objawem jest również suchość skóry.

W leczeniu atopowego zapalenia skóry właściwa pielęgnacja skóry ma równie istotne znaczenie jak leczenie farmakologiczne. Konieczna jest codzienna aplikacja emolientów. Leczenie miejscowe polega na stosowaniu preparatów steroidowych lub inhibitorów kalcyneuryny. Ponadto u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry stosuje się różne formy fototerapii oraz leczenie ogólne lekami przeciwhistaminowymi. W ciężkich przypadkach stosuje się leczenie immunomodulacyjne i cytostatyczne. W profilaktyce podkreśla się przede wszystkim rolę prawidłowej pielęgnacji skóry. Ważne jest także unikanie czynników drażniących oraz unikanie alergenów o udowodnionym potencjale prowokującym zaostrzenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cetyryzyna

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem *in vitro* nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1.

Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H1, cetyryzyna wykazuje działanie przeciwalergiczne: u pacjentów z nadwrażliwością (atopią) poddawanych prowokacji alergenem, dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy na dobę hamuje napływ do skóry i spojówek komórek późnej fazy reakcji zapalnej (eozynofili).

Stosowanie cetyryzyny w zalecanych dawkach poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: U 16 ochotników w podeszłym wieku po podaniu doustnie pojedynczej dawki 10 mg okres półtrwania wydłużył się o około 50%, a klirens zmniejszył się o 40% w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się, że zmniejszenie klirensu cetyryzyny u ochotników w podeszłym wieku jest związane z występującym w tej grupie osłabieniem czynności nerek.

Dzieci i niemowlęta: U dzieci w wieku od 6 do 12 lat okres półtrwania cetyryzyny wynosił około 6 godzin, a u dzieci w wieku 2-6 lat - 5 godzin. U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy okres półtrwania jest zmniejszony do 3,1 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Farmakokinetyka leku była podobna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny powyżej 40 ml/min) oraz u zdrowych ochotników. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania był 3 razy dłuższy, a klirens o 70% mniejszy niż u zdrowych ochotników.

U pacjentów poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny mniejszy niż 7 ml/min), którym podano doustnie cetyryzynę w pojedynczej dawce 10 mg, okres półtrwania był 3 razy dłuższy, a klirens o 70% mniejszy niż u osób zdrowych. Podczas hemodializy cetyryzyna była usuwana z osocza w niewielkim stopniu. Konieczne jest dostosowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (marskość żółciowa, choroby dotyczące miąższu wątroby, choroby związane z zastojem żółci), którym podano 10 lub 20 mg cetyryzyny w pojedynczej dawce, okres półtrwania wydłużył się o 50%, a klirens zmniejszył się o 40% w porównaniu do osób zdrowych. Dostosowanie dawkowania jest konieczne tylko

u tych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których jednocześnie występują zaburzenia czynności nerek.

Loratadyna

Loratadyna jest lekiem przeciwhistaminowym o selektywnym antagonistycznym działaniu na obwodowe receptory histaminowe H1.

W zalecanych dawkach loratadyna nie wykazuje klinicznie znaczącego działania sedatywnego czy przeciwocholinergicznego u większości osób.

Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów czynności życiowych, w wynikach badań laboratoryjnych, w badaniach fizykalnych czy w zapisie elektrokardiograficznym.

Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwyty norepinefryny i praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu krążenia i aktywność układu przewodzącego serca.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zarówno wartości AUC, jak i maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) loratadyny i jej metabolitu są większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji loratadyny i jej metabolitu u pacjentów z niewydolnością nerek i u osób zdrowych. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializa nie wpływa na parametry farmakokinetyczne loratadyny lub jej czynnego metabolitu.

U pacjentów z przewlekłą poalkoholową chorobą wątroby, wartości AUC i maksymalne stężenie loratadyny w osoczu (C_{max}) było dwukrotnie większe od wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, podczas gdy profil farmakokinetyczny metabolitu nie różnił się istotnie od profilu wyznaczonego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Okres półtrwania loratadyny i jej metabolitu wynosił, odpowiednio, 24 godziny i 37 godzin, i wydłużał się wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby.

Loratadyna i jej czynny metabolit przenikają do mleka kobiecego.

Lewocetyryzyna

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1.

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono na podstawie kilku krótko- i długoterminowych badań klinicznych:

- badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 4 tygodnie

- badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną raz na dobę przez 2 tygodnie
- długoterminowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z chorobą atopową leczonych lewocetyryzyną, będących w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z udziałem dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była zbadana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze wymienione w tabeli 1 na str. 6 niniejszego opracowania uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, począwszy od 1 listopada 2012 r. dla pacjentów, odpowiednio, z atopowym zapaleniem skóry, alergiami pokarmowymi, reakcjami anafilaktycznymi (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia leki te są dostępne za 30% odpłatnością.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach – alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- alergie pokarmowe – od 6. miesiąca życia
 - dieta eliminacyjna
 - inne doustne leki przeciwhistaminowe (szczególnie leki II generacji);
 - glikokortykosteroidy;

przy czym w większości zaleceń i w opiniach ekspertów pierwszą linią leczenia w tym przypadku jest dieta eliminacyjna, a dopiero jako leczenie wspomagające/II linii, podaje się leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy. Jednocześnie Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii dziecięcej podkreśla, że nie ma aktualnie zarejestrowanych leków alternatywnych z grupy leków przeciwhistaminowych do stosowania w leczeniu alergii pokarmowej. Dodatkowo Pani Profesor wskazała na brak badań potwierdzających skuteczność leczenia objawów alergii pokarmowej u dzieci od 6 miesiąca życia.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast podać adrenalinę. Leki przeciwhistaminowe nie mogą jej zastąpić, ale niekiedy zalecane są jako terapia wspomagająca adrenalinę.

- reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia
 - difenhydramina podawana domięśniowo lub w powolnym wlewie dożylnym; może być też zastosowana doustna difenhydramina, jak również doustne leki przeciwhistaminowe I lub II generacji (przy czym brak jest bezpośrednich dowodów na skuteczność jakichkolwiek leków przeciwhistaminowych w leczeniu anafilaksji); pomocne w leczeniu anafilaksji może być też dodanie do leków przeciwhistaminowych przeciwko receptorom H1 także leków przeciwko receptorom H2;

- azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna lub rupatadyna;
- antagoniści receptorów H₂, kortykosteroidy, antagoniści receptora leukotrienowego, inne leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, omalizumab i dożylnie immunoglobuliny;
- atopowe zapalenie skóry
 - glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, emolienty;
 - inne leki przeciwhistaminowe, np. desloratadyna,

przy czym szkockie wytyczne podkreślają, że nie ma wystarczających dowodów, aby oprzeć na nich rekomendację dotyczącą stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu wyprysku atopowego; krótkotrwałe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno się rozważyć u pacjentów z AZS, u których objawy zakłócają sen.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny spełniający przyjęte kryteria włączenia. Należy jednak podkreślić, że dotyczy on jedynie skuteczności cetyryzyny w leczeniu objawów atopowego zapalenia skóry. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności cetyryzyny, loratadyny i lewocetyryzyny w pozostałych wskazaniach, których dotyczy niniejsze opracowanie.

Metaanaliza Sher i wsp. 2012: W przypadku doustnych leków przeciwhistaminowych odnaleziono tylko 1 badanie RCT, w którym badano efektywność cetyryzyny. Zastosowanie leku przeciwhistaminowego w terapii AZS nie zredukowało znacząco świądu u pacjentów w porównaniu z placebo.

Większość działań niepożądanych występujących podczas stosowania cetyryzyny ma łagodny i przemijający charakter. Niekiedy może wystąpić senność, zmęczenie, pobudzenie, bóle i zawroty głowy, suchość w ustach, lekkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, nieprawidłowa czynność wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i zwiększonym stężeniem bilirubiny we krwi, zapalenie błony śluzowej nosa.

U niektórych osób mogą wystąpić objawy nadwrażliwości: reakcje skórne i obrzęk naczynioruchowy. Zanotowano także pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu oraz zaburzeń akomodacji oka.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych loratadyny należą: zaburzenia układu nerwowego: senność (1,2%), ból głowy (0,6%), i bezsenność (0,1%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie apetytu (0,5%).

Wśród obserwowanych działań niepożądanych lewocetyryzyny wymienia się: bóle głowy, senność, suchość w jamie ustnej, zmęczenie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 16 publikacji z lat 2008-2013 dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w alergiach pokarmowych, reakcjach anafilaktycznych (pokrzywce, obrzęku naczynioruchowym Quinckego), atopowym zapaleniu skóry.

Odnalezione zalecenia rekomendują stosowanie leków przeciwhistaminowych w alergiach pokarmowych jako leczenie wspomagające/II linii. Niektóre zalecenia wskazują szczególnie na leki II generacji, np. cetyryzynę.

W przypadku reakcji anafilaktycznych wytyczne wskazują na leki przeciwhistaminowe jako II linię leczenia lub razem z glikokortykosteroidami jako profilaktykę w przypadku częstych epizodów anafilaksji o nieznannej etiologii.

Zalecenia rekomendują stosowanie obok glikokortykosteroidów leków przeciwhistaminowych, zwłaszcza II generacji (azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna lub rupatadyna) w leczeniu pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Według odnalezionych rekomendacji polskich i zagranicznych leki przeciwhistaminowe, zarówno I, jak i II generacji (np. cetyryzyna i lewocetyryzyna), znajdują uzasadnione zastosowanie w leczeniu chorych na AZS, zwłaszcza w łagodzeniu objawu świądu. Jedynie zalecenia szkockie (SIGN 2011) podkreślają, że nie ma wystarczających dowodów, aby oprzeć na nich rekomendację dotyczącą stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu wyprysku atopowego; krótkotrwałe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno się rozważyć u pacjentów z AZS, u których objawy zakłócają sen.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-434-26/2013 Cetyryzyna i Loratadyna we wskazaniach: alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry; Lewocetyryzynawę wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterolum + ipratropii bromidum oraz ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, oraz bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.

Uzasadnienie

Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej.

Zdaniem Rady, we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych, korzystniej jest stosować leki jednoskładnikowe.

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 **fenoterolum + ipratropii bromidum** oraz **ipratropii bromidum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne fenoterolom + ipratropii bromidum oraz ipratropii bromidum 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, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
455	Fenoterolom + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, n 0,5+0,25 mg/ml, 20 ml (but.), 5909990101917	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych
537	Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml, 20 ml, 5909990322114	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych
538		Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg, 10 ml (200 daw.), 5909990999019		
539		Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml, 20 amp.a 1 ml, 5909990977710		
540		Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml, 20 amp.a 2 ml, 5909990977727		

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

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

Występuje ona w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1 500 osób.

Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance reulator*), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego. Leczenie obejmuje: leczenie żywieniowe; terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki; profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej; leczenie powikłań CF.

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD) jest przewlekłą chorobą, rozwijającą się u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania (ang. *respiratory distress syndrome*, RDS) leczonych tlenoterapią i wentylacją mechaniczną z dodatnimi ciśnieniami (ang. *positive pressure ventilation*, PPV). Rozwija się ona na skutek toksycznego działania tlenu oraz barotraumy wywołanej przez PPV. Dysplazja oskrzelowo-płucna, występuje najczęściej u noworodków urodzonych między 22, a 32 tyg. ciąży, o masie urodzeniowej często ≤ 1000 g. Wykazano, iż „ryzyko wystąpienia choroby koreluje z wiekiem płodowym i czasem prowadzenia sztucznej wentylacji: wynosi ok. 15% u noworodków wentylowanych mechanicznie dłużej niż 3 tyg. i aż 50% u wcześniaków z masą urodzeniową <1000 g”. Obecnie BPD rzadko jest rozwija się u dzieci urodzonych powyżej 32. tyg. trwania ciąży. W Europie częstość występowania BPD waha się u noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1 500 g od 13,2% w Szwajcarii, 15% we Francji do 18% w Danii. Nie odnaleziono danych dotyczących epidemiologii dyskinezy rzęsek w populacji Polskiej

W przebiegu leczenia stosuje się: „suplementację surfaktantu oraz tlenoterapię bierną i tlenoterapię z utrzymaniem dodatkowych stałych ciśnień w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP) lub mechaniczną wentylację.”

Aby ograniczyć rozległość urazu ciśnieniowo-objętościowego oprócz klasycznej wentylacji mechanicznej stosuje się różne jej modyfikacje, tj.: SIMV (ang. *synchronized intermittent mechanical ventilation*), HFJV (ang. *high-frequency jet ventilation*), HFOV (ang. *high frequency oscillatory ventilation*).

Testuje się również skuteczność suplementacji dysmutazy nadtlenkowej i katalazy. Ponadto wyrównuje się również niedobory energetyczne (gdyż noworodki z BPD mają zwiększone zapotrzebowanie na białko i tłuszcze), oraz suplementuje się witaminę A. Podaje się także diuretyki (furosemid) w przypadku stwierdzenia przewodnienia. Wskazane jest również zwalczanie i prewencja infekcji (np. szczepienia przeciw grypie czy RSV) oraz fizykoterapia oddechowa

Zespoły dyskinezy rzęsek dzieli się na:

- nabyte – w przewlekłych chorobach dróg oddechowych;
- wrodzone, inaczej pierwotne dyskinezy rzęsek (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD), które są dziedziczne autosomalnie recesywnie oraz są związane z zaburzeniami czynności rzęsek lub ich nieprawidłową budową (najczęściej ramion dyneinowych).

Jedynie nabyta dyskineza rzęsek może być procesem odwracalnym, natomiast PCD ma stały charakter. Częstość występowania pierwotnej dyskinezy rzęsek oceniana jest na od 1:20 000 do 1:16 000 żywych urodzeń. Zgodnie z przeprowadzonym w Europie wielośrodkowym badaniem wielkości populacji chorych na PCD poniżej 20 r.ż. wykazano, iż populacja ta liczy 1 009 chorych (dane z 26 państw UE). Największy odsetek chorych przypadających na 1 milion dzieci w wieku 5-14 lat, zaobserwowano na Cyprze (111/ 1 mln), Szwajcarii (47/1 mln) oraz Danii (46/1 mln).

Nie odnaleziono danych dotyczących epidemiologii dyskinezy rzęsek w populacji Polskiej.

Z uwagi na brak podwójnie zaślepionych badań RCT, leczenie pierwotnej dyskinezy rzęsek opiera się na doświadczeniu lekarzy bądź protokołach leczenia mukowiscydozy. Metody leczenia są uzależniane od miejsca manifestacji choroby. W odniesieniu do dolnych dróg oddechowych zaleca się następujące postępowanie: retencja wydzieliny jest leczona za pomocą technik oczyszczających drogi oddechowe oraz wspierana przez regularne ćwiczenia. Stosuje się m.in.: różnorodne techniki fizjoterapii (drenaż posturalny czy autogeniczny), urządzenia mechaniczne wspomagające przy wdechu oraz wdechu i wydechu, antybiotykoterapię (jeżeli potwierdzono zakażenie bakteryjne), obowiązkowa rutynowa opieka (obejmująca: szczepienia przeciwko grypie, unikanie palenia tytoniu i zanieczyszczenia środowiska), wziewne kortykosteroidy oraz leki rozszerzające oskrzela są tylko przepisywane w przypadkach, gdy dziecko jest również chore na astmę. W pojedynczych przypadkach stosuje się również leki przeciwzapalne i mukolityczne.

Ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych

Ostre zapalenie oskrzeli (łac. *bronchitis acuta*) to ostre zakażenia układu oddechowego, przebiegające z kaszlem trwającym <3 tyg., któremu towarzyszą (bądź poprzedzają) symptomy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc.

Jest to najczęściej rozpoznawana choroba u osób zgłaszających się do lekarza z powodu kaszlu. Rozwija się ono u ok. 5% dorosłych, przy czym obserwuje się sezonowość zachorowań (najwięcej jest ich w okresie jesienno-zimowo-wczesnowiosennym). W USA pod koniec XX wieku współczynnik zachorowalności wynosił 50-60/ 1000 osób rocznie. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej.

W terapii ostrego zapalenia oskrzeli stosuje się:

- leczenie przyczynowe: leki przeciwgrypowe (w przypadku chorych na grypę ze współistniejącymi objawami ostrego zapalenia oskrzeli), antybiotyki makrolidowe (tylko w przypadku chorych na ostre zapalenie oskrzeli w przebiegu krztuśca, bądź w czasie epidemii tej choroby);
- leczenie objawowe: leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe; β_2 -mimetyki tylko w przypadku chorych z wyraźnymi objawami obturacji oskrzeli (brak dowodów na skuteczność zastosowania leków z tej grupy u pozostałych chorych na ostre zapalenie oskrzeli).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fenoterolum + Ipratropii bromidum: jest lekiem z grupy leków adrenergicznych i innych leków stosowanych w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych (kod ATC: R 03 AK 03). Substancje te są zarejestrowane w Polsce jako złożony produkt leczniczy zawierający dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy (o działaniu przeciwcholinergicznym) i bromowodorek fenoterolu (pobudzający receptory β -adrenergiczne). Bromowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym lekiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory β_2 , mającym działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania histaminy, metacholiny, zimnego powietrza i alergenu (odpowieź wczesna). Większe dawki fenoterolu zwiększają skuteczność rzęskowo-śluzowego oczyszczania dróg oddechowych. Dawkowanie tego produktu leczniczego należy dostosować do indywidualnych wymagań pacjenta, w trakcie leczenia pacjenci powinni znajdować się pod kontrolą lekarza.

Ipratropii bromidum: jest lekiem należącym do grupy leków: Inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych podawane drogą wziewną. Leki przeciwcholinergiczne (kod ATC: R 03 BB 01). Bromek ipratropiowy jest czwartorzędowym związkami amoniowym o właściwościach przeciwcholinergicznymi. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego zawierającym bromek ipratropiowy jest wywołane miejscowym stężeniem leku, wystarczającym do wywołania działania przeciwcholinergicznego na mięśnie gładkie oskrzeli; nie jest wynikiem działania ogólnoustrojowego leku. Dawkowanie powinno zostać ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta

Alternatywne technologie medyczne

Do innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach: mukowiscydozie, dysplazji oskrzelowo-płucnej, dyskinezie rzęsek oraz ostrych stanów zapalnych oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych, na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz w oparciu o odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, można zaliczyć inne leki rozszerzające oskrzela, tj.:

- inne leki z grupy (najczęściej stosowany jest **salbutamol**);
- inne leki z grupy leków antycholinergicznymi (cholinolityki), które są dołączane do β_2 -agonistów;
- ewentualnie metyloksantyny (**teofilina**) – ich stosowanie jest ograniczone z uwagi na drogę podania.

W żadnej z analizowanych Charakterystyk Produktów Leczniczych leków rozszerzających oskrzela zawierających powyższe substancje czynne nie stwierdzono jego dopuszczenia do obrotu w jednym z analizowanych wskazań, tj.: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase, The Cochrane Library i CRD wyszukiwania opracowań wtórnych oraz badań randomizowanych (lub innych opracowań w przypadku braku poprzednich), do opracowania ostatecznie włączono: jeden przegląd systematyczny, poświęcony wziewnym lekom rozszerzającym oskrzela stosowanym u chorych na mukowiscydozę (*Halfhide 2011*); jeden przegląd systematyczny, poświęcony agonistom receptora β_2 -adrenergicznego stosowanym w ostrych stanach zapalnych oskrzeli (*Becker 2011*); dwa badania (jedno będące niesystematycznym przeglądem dostępnych dowodów naukowych oraz jedno nierandomizowane badanie kontrolne, będące serią przypadków) odnoszących się do dysplazji oskrzelowo-płucnej (*De Luca 2011, De Boeck 1998*); dwa badania opisowe, poświęcone charakterystyce pierwotnych dyskinez rzęsek, w tym metodach ich leczenia (*Bush 2012, Barbato 2009*);

W czasie wykonywania powyższego przeglądu ze względu na ograniczenia czasowe zastosowano automatyczny filtr ograniczający liczbę odnalezionych abstraktów dla strategii w odniesieniu do mukowiscydozy (zastosowanej w bazie Embase) do publikacji opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Dla pozostałych wskazań nie zastosowano powyższego ograniczenia, z uwagi na małą liczbę odnalezionych publikacji.

Mukowiscydoza – na podstawie przeglądu systematycznego *Halfhide 2011*

Powyższe opracowanie wtórne zostało przygotowane przez Cochrane Collaborarion, w celu oceny skuteczności stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela u chorych z mukowiscydozą. W jego przebiegu włączano jedynie badania RCT oraz badania quasi-randomizowane. Poniżej przedstawiono wyniki dla I rzędowych punktów końcowych.

Wyniki analizy skuteczności bromku ipratropium względem PLC:

FEV₁: w 3 krótko okresowych badaniach (*Avital 1992; Pitcher 1982; Wiebicke 1990*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie wartości FEV₁ w porównaniu do PLC. W badaniu *Ziebach 2001* wykazano poprawę FEV₁: procentowa zmiana (SEM) u chorych przyjmujących bromek ipratropium wynosiła 6% (0,5%) vs. 1% (0,1%), p= 0,0045 w grupie chorych z grupy kontrolnej;

FVC: w 2 krótkoterminowych badaniach (*Pitcher 1982; Ziebach 2001*) nie wykazano zmiany w FVC;

FEF_{25-75%}: 2 badania wykazywały istotną statystycznie poprawę wartości FEF_{25-75%} (*Pitcher 1982; Ziebach 2001*), natomiast w 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego parametru (*Wiebicke 1990*).

Wyniki analizy skuteczności bromku ipratropium względem salbutamolu:

FEV₁: w 3 krótkookresowych badaniach (*Avital 1992; Sanchez 1993*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmujących salbutamol, a grupą pacjentów leczonych bromkiem ipratropium. W jednym badaniu zaobserwowano natomiast wzrost FEV₁ w grupie chorych, u których stosowano łączne leczenie salbutamolem i bromkiem ipratropium w porównaniu do pojedynczych terapii (*Sanchez 1992*);

FVC, FEF_{25-75%}, PEFr: w 1 krótkookresowym badaniu (*Sanchez 1993*) nie wykazano dla istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tych parametrów;

pomiar nadreaktywności oskrzeli: w jednym krótkookresowym badaniu (*Avital 1992*) w grupie pacjentów przyjmujących bromek ipratropium stwierdzono większy wzrost stężenia metacholiny, potrzebnych do uzyskania 20% spadku w FEV₁ (PC₂₀), 7,37mg/ml względem grupy chorych przyjmujących salbutamol: 1,24 mg/ml (p<0,0001);

inne pomiary funkcji płuc: w 1 badaniu krótkookresowym (*Sanchez 1992*), wykazano zmniejszenie oporu dróg oddechowych (Raw) w obu grupach, jednakże redukcja Raw była większa w grupie chorych, u których zastosowano łączoną terapię salbutamolem i bromkiem ipratropium (średni spadek w Raw: 32%), p<0,025. W innym badaniu (*Sanchez 1993*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla Raw oraz nasyceniem tlenem w ciągu dnia pomiędzy grupami (salbutamol vs. ipratropium).

Wyniki analizy skuteczności krótkodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego względem PLC

W czasie wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których był stosowany fenoterol, ani badań dla jego połączenia z bromkiem ipratropium.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla bromku ipratropium:

vs. PLC: jedno badanie, przeprowadzone na grupie 30 chorych, wykazało znaczny spadek FEF_{25-75%} u dwójki dzieci, otrzymujących salbutamol oraz u jednego dziecka przyjmującego bromek ipratropium (*Pitcher 1982*);

vs. salbutamol: w 1 badaniu spośród 30 uczestniczących w nim dzieci, u 2 z nich po podaniu salbutamolu oraz u 1 dziecka, otrzymującego ipratropium, zaobserwowano znaczny spadek FEF_{25-75%} (*Pitcher 1982*).

Wyniki analizy bezpieczeństwa krótkodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego względem PLC

W 1 badaniu porównującym SAL vs. PLC, u 5 z 22 randomizowanych chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, tj.: łagodne drżenie (odpowiednio 2 przypadki vs. 0 przypadków); zmęczenie (2 vs. 1 – chory nadal odczuwał zmęczenie po przejściu z grupy SAL do PLC), kołatanie serca (0 vs. 1), zwiększenie średniego tętna o 4 uderzenia/min w grupie SAL vs. PLC.

Ostre stany zapalne oskrzeli – na podstawie przeglądu systematycznego Becker 2011

Przegląd ten został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny skuteczności stosowania β_2 -agonistów w celu poprawy objawów ostrego zapalenia oskrzeli u chorych bez choroby podstawowej płuc. W jego trakcie włączano jedynie badania RCT.

Wyniki analizy skuteczności fenoterolu względem PLC

W badaniu Melbye 1991, wykazano, iż w grupie chorych przyjmujących fenoterol zaobserwowano większy spadek produkcji plwociny niż w grupie pacjentów otrzymujących PLC w 7 dniu badania, jednakże w żadnym dniu badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zmniejszenia nasilenia kaszlu w ciągu dnia oraz kaszlu nocnego, duszności oraz całkowity objawów.

W podgrupie chorych przyjmujących fenoterol, z współwystępującym świszczącym oddechem na wstępnym badaniu, wartością $FEV_1 < 80\%$ wartości przewidywanej lub pozytywną odpowiedzią na próbę prowokacyjną z metacholiną, stwierdzono znacznie mniejsze nasilenie objawów choroby względem chorych przyjmujących PLC (począwszy od 2 dnia badania).

Jako ogólną konkluzję wyników powyższego przeglądu, jego autorzy przedstawili stanowisko, iż: **nie ma dowodów na skuteczność stosowania β_2 -adrenomimetyków u dzieci z ostrym kaszlem, u których nie ma dowodów na obturację dróg oddechowych.**

W trakcie wykonanego przez analityków Agencji wyszukiwania nie odnaleziono natomiast żadnych badań odnoszących się do stosowania fenoterolu w połączeniu z bromkiem ipratropium, bądź samego bromku ipratropium w leczeniu ostrych stanów zapalnych oskrzeli – w przypadku obturacji płuc.

Wyniki analizy bezpieczeństwa β_2 -agonistów (głównie fenoterolu) względem PLC

Na podstawie wszystkich odnalezionych badań stwierdzono, iż u chorych otrzymujących β_2 -agonistów istnieje większe ryzyko wystąpienia drżenia oraz nerwowości (na podstawie 4 badań, w których raportowano zdarzenia niepożądane). Zdarzenia te pojawiały się były obserwowane we wszystkich badaniach, nie zależnie od rodzaju interwencji (zarówno w grupie chorych przyjmujących wziewny fenoterol, doustny salbutamol).

Dysplazja oskrzelowo-płucna – na podstawie badań De Boeck 1998 oraz De Luca 2011

De Boeck 1998 – badanie nierandomizowane

Leki rozszerzające oskrzela są często stosowane w leczeniu pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD). Jednak niewiele jest badań dotyczących oceny ich skuteczności u pacjentów stabilnych poza okresem noworodkowym.

Czynność płuc mierzono po sedacji i za pomocą systemu PEDS. Opór wydechowy (mediana 52,1 vs. 39,1 cmH₂O/l/s p<0,008) i opór wdechowy (mediana 42,5 vs 27,8 cmH₂O/l/s p <0,04) były znacząco gorsze w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną u pacjentów w wieku 1 roku. Jednakże, nie odnotowano statystycznie istotnego zmniejszenia oporu płucnego po salbutamolu lub ipratropium w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną. Autorzy publikacji stwierdzili, iż po podaniu salbutamolu opór płucny znacznie pogorszył się u pacjentów, u których nie rozwinęła się BPD.

W podsumowaniu autorzy publikacji wskazali, iż chociaż poszczególni pojedynczy pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania leków rozszerzające oskrzela (ang. broncholidators) ich zastosowanie nie wydaje się uzasadnione w przypadku stabilnych pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku 1 roku.

De Luca 2011 – przegląd literatury

Grupa β_2 -agonistów

Zastosowanie β_2 -agonistów powinno być ograniczone tylko do niektórych wentylowanych noworodków z objawami obturacji oskrzeli lub przyspieszonym oddechem. Ponadto u niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną może wystąpić zwiększona niestabilność dróg oddechowych po podaniu β_2 -mimetyków, co powinno być brane pod uwagę w procesie leczniczym.

Brak jest rekomendacji na poparcie działania poszczególnych substancji czynnych, ze względu na brak specyficznych prób porównawczych.

Grupa leków przeciwcholinergicznyc

Bromek ipratropium jest najczęściej stosowanym lekiem antycholinergicznym. Jest on podawany noworodkom w wentylacji mechanicznej poza ostrą fazą zespołu zaburzeń oddechowych (ang. *acute chaise of respiratory distress syndrome, iIRDS*), indukując u nich krótkoterminowe „polepszenie mechaniki płuc” podobnie do leków z grupy β_2 -agonistów.

Podsumowanie klinicznych wskazań do stosowania β_2 -agonistów oraz bromku ipratropium wg EBM

Mogą przejściowo poprawić mechanikę płuc u noworodków.

Rutynowe stosowanie dla zapobiegania BPD nie jest zalecane, lecz mogą być przydatne w obturacji oskrzeli lub zwiększonej pracy oddechowej.

U noworodków ipratropium może powodować przemijające usprawnienie obturacji oskrzeli podobnie do β_2 -agonistów.

Dyskineza rzęsek (w oparciu o pierwotną dyskinezę rzęsek) – na podstawie publikacji *Bush 2012* oraz *Barbato 2009*

W wyniku wykonanego przez analityków AOTM wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych ani randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do dyskinezy rzęsek.

W obu powyższych publikacjach podkreślono brak długookresowych, podwójnie zaślepionych badań RCT, które badałyby możliwe metody terapii PCD, zaś dostępne publikacje mają bardzo niski poziom wiarygodności dowodów. Dlatego też brak jest sprecyzowanych wytycznych odnoszących się do leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek, a wybór stosowanego schematu leczenia opiera się na indywidualnym doświadczeniu lekarza, bądź jest ekstrapolowany z wytycznych dotyczących leczenia CF. Bardzo mała liczba dowodów została również podkreślona przez jednego z ekspertów klinicznych.

Żadna z powyższych dwóch publikacji nie odnosi się bezpośrednio do stosowania analizowanych substancji czynnych w tym wskazaniu. W publikacji *Bush 2012* podano jedynie, iż leki rozszerzające oskrzela (do których należą analizowane substancje czynne) są tylko przepisywane w przypadkach, gdy dziecko jest również chore na astmę. Natomiast w konsensusie European Respiratory Society zawarto informację, iż regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela nie prowadzi do pogorszenia reaktywności dróg oddechowych, ale nie są one szczególnie skuteczne, dlatego też wziewne leki rozszerzające oskrzela nie powinny być podawane wszystkim chorym z PCD. Ponadto wykazano, iż u chorych na PCD odpowiednie ćwiczenia fizyczne bardziej rozszerzają drogi oddechowe niżeli β_2 -agoniści.

Analiza bezpieczeństwa fenoterolu + bromku ipratropium – na podstawie *ChPL Berodual*

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych złożonego produktu leczniczego (fenoterolu + bromku ipratropium) zalicza się: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy i drżenia mięśni szkieletowych. Ponadto może wystąpić również przyspieszenie czynności serca i kołatanie serca.

Analiza bezpieczeństwa bromku ipratropium - na podstawie *ChPL STERI-NEB IPRATROPIUM*

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych bromku ipratropium: ból głowy, zawroty głowy, kaszel, podrażnienie gardła, skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (np. zaparcia, biegunka, wymioty).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanych wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych. Ze względu na ograniczenia czasowe zastosowano automatyczny filtr ograniczający liczbę odnalezionych abstraktów dla strategii w odniesieniu do mukowiscydozy (zastosowanej w bazie Embase) do publikacji, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Poza powyższym nie stosowano żadnych innych filtrów (w tym uwzględniających typy opracowań), ze względu na niewielką liczbę odnalezionych publikacji, dla

pozostałych wskazań. Ponadto ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty.

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 4 opracowania, dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w mukowiscydozie. Ponadto odnaleziono po jednej wytycznej odnoszącej się do leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek oraz ostrych stanów zapalnych oskrzeli u dorosłych. Nie odnaleziono natomiast wytycznych odnoszących się do leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej. Jedynie na stronie internetowej <http://www.patient.co.uk/pdf/1890.pdf> odnaleziono informacje dotyczące stosowania leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamolu) w tym wskazaniu. Podano tam informacje, iż leki te odgrywają istotną rolę w zmniejszeniu oporu dróg oddechowych, występującego w przebiegu BPD. Ponadto terapia skojarzona albuterolu (inaczej salbutamol) z bromkiem ipratropium może być bardziej skuteczna niż leczenie każdym z tych leków osobno.

Wytyczne dotyczące leczenia:

Mukowiscydoza

Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2013

W poprzedniej edycji zaleceń leki z grupy agonistów receptora β_2 -adrenergicznego były zalecane do stosowania u chorych z CF, natomiast obecnie CF Foundation stwierdził, iż w odniesieniu do chorych z CF od 6 r. ż. CF Foundation stwierdza, że dowody są niewystarczające, aby jednoznacznie opowiedzieć się za lub przeciw przewlekłemu stosowaniu wziewnych leków z tej grupy, przyjmowanych w celu poprawy czynności płuc, jakości życia oraz zmniejszenia częstości zaostrzeń choroby (niska pewność korzyści netto, poziom rekomendacji I, ang. insufficient evidence – niewystarczające dowody naukowe) (...)

European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2009

Zgodnie z konsensusem leki rozszerzające oskrzela są często przepisywane chorym na CF z atopią, bądź z rozwiniętą nadreaktywnością dróg oddechowych (powstałą na skutek uszkodzeń oskrzeli). Leki te mogą zwiększać oczyszczanie śluzowo-rzęskowe oraz tolerancję na ćwiczenia fizyczne, zaś zmniejszać bezdech oraz uszkodzenia dróg oddechowych, powstałe na skutek stanu zapalnego. Najczęściej w inhalacjach jest podawany krótko działający salbutamol, bądź długo działający salmeterol.

Na podstawie opisanych w powyższych zaleceniach dowodach naukowych wykazano, iż: wziewne krótko działające leki z grupy agonistów receptora β -adrenergicznego, nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w zwiększeniu wydajności podczas ćwiczeń lub nasilenia duszności powysiłkowej u chorych na mukowiscydozę, pomimo znacznej poprawy FEV1

Na podstawie przeglądu systematycznego The Cochrane Library stwierdzono, że zarówno krótko jak i długo działające β -sympatykomimetyki, mogą korzystnie wpływać na chorych na mukowiscydozę reagujących na leki rozszerzające oskrzela lub z ich nadreaktywnością;

Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009

W odniesieniu do leków rozszerzających oskrzela polskie wytyczne podają, iż:

„Krótko- i długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej betamimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli.

Leki krótko działające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów NaCl. Rekomendacja nie wymienia nazw handlowych produktów leczniczych należących do grupy leków rozszerzających oskrzela.

Pierwotna dyskineza rzęsek

European Respiratory Society (ERS) 2009

Dokument ten zawiera konsensus dotyczący diagnozy i leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek u dzieci. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych na PCD, wszystkie rekomendacje są oparte na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (jednakże przy uwzględnieniu faktu, iż skuteczność stosowanych leków może być różna w tych dwóch jednostkach chorobowych). Wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do leków z grupy agonistów

receptora β 2-adrenergicznego, czy leków antycholinergicznym. Podają jedynie, iż regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela nie prowadzi do pogorszenia reaktywności dróg oddechowych, ale nie są one szczególnie skuteczne, dlatego też wziewne leki rozszerzające oskrzela nie powinny być podawane wszystkim chorym z PCD. Ponadto wykazano, iż u chorych na PCD odpowiednie ćwiczenia fizyczne bardziej rozszerzają drogi oddechowe niżeli β 2-agoniści.

Ostre stany zapalne oskrzeli- w przypadku obturacji dróg oddechowych

The Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC) 2012

W przebiegu leczenia rekomenduje się: unikanie przyjmowania antybiotyków (poziom rekomendacji: A – na podstawie badań RCT); stosowanie jedynie leczenia objawowego; nie stosowanie rutynowo leków z grupy agonistów receptora β 2-adrenergicznego celu łagodzenia kaszlu. Jednakże u wybranych pacjentów z istotnym świszczącym oddechem krótkotrwałe podawanie leków z tej grupy może być przydatne (poziom rekomendacji: C – badania obserwacyjne);

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-434-22/2013 Fenoterolum + Ipratropii bromidum; Ipratropii bromidum we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek oraz ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 318/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających budesonid jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opiniach nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 oraz nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych określonych w załącznikach do pism o sygnaturach odpowiednio MZ-PL-460-14444-21/GB/12 oraz MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zgodnie z opiniami ekspertów cytowanymi w opracowaniach AOTM (AOTM-OT-434-14/2012 oraz AOTM—OT-434-31/2013), a także dostępnymi w ograniczonej liczbie rekomendacjami oraz wynikami badań retrospektywnych leczenie immunosupresyjne w leczeniu jelitowej postaci GVHD rozpoczyna się od podania budesonidu i nie ma skutecznej alternatywy dla takiego postępowania, o udokumentowanej skuteczności klinicznej. Nie pojawiły się żadne nowe lub dodatkowe dowody, które mogłyby wpłynąć na poprzednie i obecną opinię Rady Przejrzystości w tym zakresie.

Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

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

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
208	Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

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

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) jest stosunkowo częstym powikłaniem transplantacji allogenicznych komórek poprzedzonych kondycjonowaniem mieoloablacyjnym [wysokodawkową chemioterapią skojarzoną lub nie z napromienianiem]. GVHD jest uznawana za główną przyczynę zachorowań związanych z przeszczepem komórek macierzystych, wpływającą na jakość życia pacjentów oraz śmiertelność. Jest opisywana jako rozległa reakcja zapalna, której przyczyną jest rozpoznawanie antygenów gospodarza jako obce przez limfocyty T dawcy. Wyróżnia się dwa zasadnicze typy choroby – ostrą i chroniczną/przewlekłą.

Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zalicza się do GVHD zlokalizowanej w obrębie przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal GVHD - GI GVHD). Objawami choroby mogą być mdłości, wymioty, anoreksja, biegunka, w tym biegunka krwawa, zaparcia, bóle brzucha.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Budesonid: grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroid do stosowania miejscowego, kod ATC: A07E A06

Budesonid jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Jego mechanizm działania opiera się na zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowaniu reakcji z udziałem cytokin.

Po doustnym podaniu czystego, zmikronizowanego budesonidu jest on szybko i całkowicie wchłaniany. Po zażyciu produktu Entocort w kapsułkach budesonid wchłania się głównie w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, Entocort (3 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 100 kapsułek w opakowaniu) zarejestrowany jest we wskazaniu: Choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.

Entocort otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 27 lipca 1999 r. Pozwolenie to zostało przedłużone 6 października 2004 roku oraz 1 lipca 2005 roku.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego, w postaci jelitowej GVHD zaczynamy od budesonidu, natomiast inne technologie mogą być stosowane tylko przy jego nieskuteczności.

W leczeniu GVHD wykorzystywana jest immunosupresja doustna (sterydy) lub przy braku poprawy inne leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, cyklofosamid, przeciwciała monoklonalne).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nierandomizowane badania: Bertz 1999 oraz Andree 2008. Najistotniejsze wyniki zostały zaprezentowane w rekomendacjach klinicznych (Dignan 2012 i Wolf 2011).

Ponadto, odnaleziono informacje o zakończonych badaniach klinicznych III fazy:

- Budesonide for Prevention of Acute Gastrointestinal GVHD Following Allogenic Stem Cell Transplantation (zakończone w styczniu 2010 roku);
- Treatment of Gastro-Intestinal and/or Hepatic Graft Versus Host Disease With Budesonide in Patients Following Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (zakończone w kwietniu 2005).

Brak jednak publikacji pełnotekstowych opisujących wyniki tych badań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Ekspert kliniczny opowiedział się za dalszym finansowaniem z środków publicznych produktów leczniczych zawierających budesonid, argumentując w sposób następujący:

- Jest to najtańsza i jednocześnie najskuteczniejsza technologia medyczna stosowana w Polsce w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;
- Brak dowodów naukowych wskazujących, że inny lek ma przewagę nad budesonidem;

Brak argumentów za zaprzestaniem dalszego finansowania z środków publicznych produktów leczniczych zawierających budesonid.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwa zestawy rekomendacji klinicznych na temat leczenia GVHD zlokalizowanej w obrębie przewodu pokarmowego:

- w rekomendacjach Digan 2012:

Zaleca się rozważenie możliwości zastosowania w leczeniu GI aGVHD nieabsorbowlanych steroidów miejscowo, w tym budesonidu, w celu zmniejszenia dawki systemowych steroidów. Siłę i jakość rekomendacji określono na poziomie 2B. Ponadto stwierdzono, że leczenie miejscowe może grać istotną rolę w leczeniu cGVHD u pacjentów z łagodną postacią choroby.

- w rekomendacjach niemiecko-austriacko-szwajcarskich Wolf 2011:

ze względu na nasilenie choroby:

- w łagodnej postaci cGVHD zaleca się stosowanie miejscowej immunosupresji lub samych steroidów systemowych. Ze względu na fakt, że leczenie miejscowe jest zazwyczaj leczeniem objawowym i nie ma na celu kontroli całego procesu chorobowego, powinno być kontynuowane tylko tak długo, jak długo utrzymują się objawy i może zostać zakończone w przypadku stwierdzenia ich remisji. Ze względu na liczne działania niepożądane steroidów stosowanych systemowo zagrażające prawidłowemu rozwojowi, u dzieci postępowanie takie powinno być ostrożne, ograniczone czasowo do niezbędnego minimum, a stan zdrowia dziecka powinien być starannie monitorowany.
- w umiarkowanej postaci cGVHD wymagane jest podawanie systemowych środków immunosupresyjnych. Dodatkowe leczenie miejscowe może być zastosowane, aby przyspieszyć odpowiedź lub aby zwiększyć odpowiedź miejscową, jednak nie zastępuje leczenia systemowego;
- w ostrej postaci cGVHD należy postępować podobnie, jak w przypadku leczenia umiarkowanej postaci cGVHD, przy czym zaleca się podawanie dodatkowych leków;

w leczeniu GI cGVHD:

- Tak jak w przypadku innych lokalizacji, możliwe jest leczenie miejscowe GI cGVHD zarówno w połączeniu z systemową immunosupresją, jak i w monoterapii łagodnych objawów ograniczonych do jelit. Pomimo dowodów na skuteczność, leczenie miejscowe GI cGVHD jest raczej objawowe i nie jest ukierunkowane na leczenie przyczyn choroby. Budesonid jest opcją terapeutyczną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej cGVHD i jest dobrze tolerowany. Kategorie rekomendacji określono na C-1, III-2.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-434-31/2013, Budesonid we wskazaniu: Leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, 20.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 319/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: amlodypina, diltiazem,
nitrendypina, werapamil 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: amlodypina, nitrendypina, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon).

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diltiazem, werapamil, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon).

Uzasadnienie

Słabej/umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność pochodnych dihydropirydyny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Leki te rekomendowane są przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych uzasadniających rekomendowanie diltiazemu i werapamilu w pierwszoliniowym leczeniu objawu Raynauda.

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 **amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.



Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” 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, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia			
23	Amlodipinum	Adipine, tabl. , 10 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)			
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					
29		Amlodipine Arrow 10, tabl , 10 mg, 30 tabl (3 blist.po 10 szt.)5909990057399					
30		Amlodipine Arrow 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990057351					
31		Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580					
32		Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603					
33		Amlomyl, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990842476					
34		Amlomyl, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990842698					
35		Amlonor, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990642618					
36		Amlonor, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990642625					
37		Amlopion 10 mg, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977					
38		Amlopion 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.)m 5909990907519					
46		Finamlox, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461					
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					
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					
350		Diltiazemum			Diltiazem Polfarmex, tabl. , 30 mg, 60 tabl. (pojem.), 5909990464722	43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)
351					Dilzem, tabl. , 60 mg, 100 tabl., 5909990205011		
352	Dilzem 120 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu,, 120 mg, 30 tabl., 5909990482917						
353	Dilzem 180 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu,, 180 mg, 30 tabl., 5909990483310						
354	Dilzem Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu,, 90 mg, 30 tabl., 5909990213214						
355	Oxycardil 120, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990112616						
356	Oxycardil 180, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990416318						
357	Oxycardil 240, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 240 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990416417						
358	Oxycardil 60, tabl. powl., 60 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990121120						
752	Nitrendypinum	Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990139613	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)			
753		Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg, 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.), 5909990139620					
754		Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990277216					
755		Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg, 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.), 5909990277223					
756		Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15szt.), 5909990694754					
757		Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761					
758		Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778					
759	Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15szt.), 5909990694785						
1282	Verapamilum	Staveran 120, tabl. powl., 120 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt) 5909990045419	42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkilaminy -	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z			
1283		Staveran 40, tabl. powl., 40 mg, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990045211					

Lp. w zał. A1a	Substancyna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1284		Staveran 80, tabl. powł., 80 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990045310	werapamil	twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)

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

Objaw Raynaud to napadowe blednięcie palców rąk lub stóp, rzadko nosa i małżowin usznych pod wpływem zimna, emocji lub bez uchwytnej przyczyny. Wyróżnia się 2 rodzaje objawu Raynaud:

- **choroba Raynaud (pierwotny)** – bez uchwytnej przyczyny, dotyczy około 80% przypadków. Zazwyczaj przebiega łagodnie i nie prowadzi do zmian troficznych na kończynach.

- **zespół Raynaud (wtórny)** – występuje w przebiegu innych chorób, szczególnie układowych, m. in. pierwotnych układowych zapaleniach naczyń. W zespole Raynaud silny skurcz naczyń może doprowadzić do niedokrwienia i niedotlenienia tkanek, co może prowadzić do zmian troficznych.

Szczególnie ważne jest ustalenie przyczyny prowadzącej do wystąpienia objawu Raynaud, bowiem właściwe postępowanie terapeutyczne poprawia jakość życia pacjentów. Najczęściej objaw Raynaud stwierdzany jest w przebiegu twardziny układowej (98% chorych z twardziną), toczenia układowego i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Amlodypina, diltiazem, nitrendypina oraz werapamil należą do grupy antagonistów kanałów wapniowych. Substancje z tej grupy terapeutycznej hamują funkcje kanałów wapnia, co prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich, zwłaszcza w łożysku tętniczym. Leki te mogą działać także na serce inotropowo i chronotropowo ujemnie.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta, amlodypina oraz nitrendypina stanowią technologie rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania antagonistów kanałów wapnia: amlodypina, werapamil, nitrendypina, diltiazem przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji: Medline, The Cochrane Library, Embase. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne, spełniające przyjęte kryteria kwalifikacji oraz jedno badanie RCT.

Pope 2011

Publikacja Pope 2011 przedstawia wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego dotyczącego leczenia pierwotnego objawu Raynauada. Do maja 2010 przeszukano bazy Medline, Embase, The Cochrane Library oraz inne istotne źródła danych. W rezultacie odnaleziono 16 publikacji spełniających kryteria włączenia. Wśród nich zidentyfikowano jedną metaanalizę (Thompson i Pope 2005), której celem była ocena skuteczności inhibitorów kanałów wapniowych w leczeniu pierwotnego objawu Raynauada na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych. Ww. metaanalizie inhibitory kanałów wapniowych porównywane były z placebo lub inną terapią.

Autorzy publikacji Thompson i Pope 2005 rozpatrywali te badania, w których pacjenci z pierwotnymi objawami Raynaud stanowili przynajmniej 75% populacji i gdy mniej niż 35% pacjentów było wycofanych z badania. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w analizie były częstość oraz nasilenie ataków RP. Wyszukiwano RCT nad zastosowaniem następujących substancji: nifedypina, nikardypina, felodypina, nisoldypina, amlodypina, diltiazem, werapamil.

Do metaanalizy Thompson i Pope 2005 włączono 18 badań, których wyniki zostały opublikowane między 1983 a 2000 r. Ogólna średnia częstość ataków RP w populacjach kontrolnych wynosiła 10,8+/-1,4 (95% CI: 7,8; 13,8). Czas trwania leczenia w ramieniu badanym wynosił od 1 do 10 tygodni. Wszystkie badania były randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo, 16 z nich było typu cross-over, a dwa równoległe. Jedno badanie porównywało inhibitory kanałów wapniowych z dazoxibenem i placebo, jakkolwiek dane na temat dazoxibenu nie były poddane analizie. W większości badań stosowano dzienniki do zapisywania częstości i nasilenia ataków RP.

Wyniki – inhibitory kanałów wapniowych vs placebo:

Do analizy włączono 17 badań: 12 z zastosowaniem nifedypiny, 2 – nikardypiną, 2 – nisoldypiny i 1 – diltiazemu (120 mg x 3/dzień przez 2 tygodnie). Ogólnie analiza obejmowała 348 pacjentów (jedno spośród wcześniej wymienionych 18 badań - nad zastosowaniem nifedypiny - zostało wykluczone z powodu braku pomiaru częstości ataków niedokrwienia).

Przy zastosowaniu modelu efektów losowych (ze względu na dużą heterogeniczność badań) metaanaliza wykazała, że inhibitory kanałów wapniowych statystycznie istotnie zmniejszają, w porównaniu do placebo, częstość ataków niedokrwienia w ciągu 1 tygodnia, WMD (średnia ważona różnic) = -5 (95% CI: -9,02; -0,99), p=0,01, co oznacza zmniejszenie liczby ataków o około 5 w ciągu tygodnia. Po wykluczeniu dwóch badań z zastosowaniem nifedypiny z najbardziej skrajnymi oszacowaniami pozytywnych i negatywnych punktów, heterogeniczność badań została wyeliminowana i wynik pozostał istotny statystycznie z WMD = -2,08 (95% CI: -3,9; -1,7), p=0,0007.

Na podstawie 8 z ww. 17 badań u łącznie 147 pacjentów (w tym badanie nad diltiazemem), stwierdzono także istotną redukcję nasilenia ataków niedokrwienia przy zastosowaniu pomiaru na 10-centymetrowej analogowej skali wzrokowej, przy WMD = -1,39 (95% CI: -2,20; -0,58), p<0,00001. Ze średnią wartością nasilenia ataków w grupie placebo na poziomie 4,25 można uznać, że podanie inhibitorów kanałów wapniowych powoduje 33% redukcję nasilenia ataków.

W 6 badaniach (wśród których nie było badania nad zastosowaniem diltiazemu) u łącznie 126 chorych, pacjenci raportowali znaczącą poprawę w atakach niedokrwienia wskazaną na 5-stopniowej skali, przy WMD = -1,4 (95% CI: -1,51; -0,56), p=0,0015. Klinicznie można uznać, że podanie inhibitorów kanałów wapniowych powoduje 33% polepszenie w odczuwaniu ataków niedokrwienia. Przy ocenie nasilenia i polepszenia odczuwania ataków niedokrwienia stosowano model efektów losowych ze względu na znaczną heterogeniczność badań.

Jako główne ograniczenia metaanalizy jej autorzy wymienili: niewielką liczebność populacji włączanych do badań (3-130), często bardzo krótki okres leczenia (mediana: 2 tygodnie, przy czym czas leczenia był zróżnicowany między badaniami), stosowanie różnych i subiektywnych metod pomiaru efektów leczenia (różne skale, różne pytania zadawane pacjentom), stosowanie różnych dawek leków, efekt cross-over często niemożliwy do wyeliminowania, zazwyczaj brak oceny bezpieczeństwa leczenia.

Huisstede 2011

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności różnych interwencji stosowanych w leczeniu choroby Raynauda. Przeszukiwane były bazy The Cochrane Library, Pubmed, Embase, PEDro, CINHAL w kierunku odpowiednich przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań klinicznych z datą do grudnia 2010 r.

Do przeglądu włączano przeglądy systematyczne lub badania, które spełniały łącznie następujące warunki: 1) badanie obejmowało pacjentów wyłącznie z wtórnym objawem Raynauda (min. 75% takich pacjentów), 2) interwencja stosowana w leczeniu choroby była oceniona, 3) raportowano wyniki dotyczące bólu, funkcjonowania lub powrotu do zdrowia z okresem follow-up min. 2-tygodniowym. W przypadku, gdy min. 75% pacjentów w danym badaniu spełniało powyższe kryteria, badanie było włączane do analizy, gdy wyniki dla tych pacjentów były oszacowane i podane oddzielnie.

W odniesieniu do substancji leczniczych będących przedmiotem niniejszego opracowania, omawiany przegląd systematyczny nie przedstawiał żadnych wyników. Przedstawiono jedynie dane dotyczące nifedypiny należącej do grupy inhibitorów kanałów wapniowych (istotnie statystycznie zmniejszenie częstości i nasilenia ataków RP na korzyść substancji badanych).

Kahan A et al., 1985

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym typu cross-over, mającym na celu ocenę skuteczności diltiazemu, uczestniczyło 16 pacjentów (14 kobiet, 2 mężczyzn, średnia wieku 41,5 lat [zakres 18-57]) z objawem Raynauda. U siedmiu pacjentów objaw Raynauda związany był z występowaniem twardziny układowej, u dwóch z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u jednego z toczeniem rumieniowatym układowym, a u sześciu występował samoistnie. Podczas badania żaden z pacjentów nie przyjmował innych leków o właściwościach wazoaktywnych. Diltiazem podawano w dawce 120 mg 3 razy dziennie przez dwa tygodnie. Pacjenci odnotowywali częstość ataków w specjalnie prowadzonym dzienniku, natomiast nasilenie ataków mierzono za pomocą 10 cm wizualnej skali analogowej. Na końcu każdego z okresów leczenia pacjenci przeprowadzali subiektywną ocenę efektywności leczenia (znaczną bądź umiarkowaną poprawą, brak zmian, pogorszenie).

Stosowanie diltiazemu w sposób istotny statystycznie obniżyło częstość ($12,6 \pm 9,5$ vs $18,9 \pm 4,5$) oraz nasilenie ($4,2 \pm 3,2$ vs $6,2 \pm 1,2$) ataków schorzenia w porównaniu z placebo, efekt korzystny był przy tym lepiej widoczny w grupie pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda. Znaczna lub umiarkowana poprawa została odnotowana u 9 z 16 pacjentów (4 z chorobą oraz 5 z zespołem Raynauda), gdy otrzymywali oni diltiazem, a tylko u 3 (2 z chorobą i 1 z zespołem Raynauda) w trakcie podawania placebo.

Działania niepożądane wystąpiły u 6 pacjentów w trakcie podawania diltiazemu: ból głowy (2 pacjentów), zarumienienie (2 pacjentów), zawroty głowy (1 pacjent), mdłości (2 pacjentów) oraz opuchnięcie stóp (jeden pacjent). Można je uznać za łagodne; żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z ich powodu. W trakcie podawania placebo raportowane były zawroty głowy (1 pacjent) oraz nudności (1 pacjent).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) z 2009 r. opisuje zalecane sposoby leczenia pacjentów cierpiących na twardzinę układową. W leczeniu objawu Raynaud często towarzyszącego tej jednostce chorobowej zaleca stosowanie m.in. antagonistów wapnia, przy czym zalecenie to oparte jest na wynikach badań nad nifedypiną lub nikardypiną (wskazuje się także na niepewne dowody dotyczące diltiazemu). W świetle dostępnych dowodów zaleca się stosowanie antagonistów wapnia w leczeniu pierwszoliniowym SSc-RP, zazwyczaj doustną nifedypinę. Dożylnie prostanoidy zalecane są, gdy antagoniści wapnia nie wykazują skuteczności. Siłę rekomendacji określono jako A. Oprócz antagonistów wapnia i prostanoidów, istnieją inne opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu SSc-RP, takie jak: nitraty, substancje przeciwpłytkowe, blokery receptora angiotensyny, antyoksydanty. Pomimo że leki te nie były tak szeroko badane, wydają się przynosić korzyści przynajmniej w niektórych przypadkach.

Wśród polskich rekomendacji klinicznych odnaleziono „Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Twardzina układowa”. W leczeniu powikłań narządowych twardziny układowej objawiających się jako objaw Raynauda zaleca się modyfikację trybu życia (ochrona przed zimą, stresem itp.), a także stosowanie antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny, prostacykliny i jej analogów, fluoksetyny oraz selektywnych inhibitorów 5-fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil).

Odnaleziono także brytyjskie zalecenia The NHS Clinical Knowledge Summaries – Clinical Knowledge Summaries – NHS Evidence: Raynaud's Phenomenon, gdzie stwierdzono, że randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne nad blokerami kanałów wapniowych innymi niż nifedypina w leczeniu objawu Raynaud były niskiej jakości i o zbyt małej liczebności populacji, aby wykryć korzyści wynikające z leczenia. Jakkolwiek ich stosowanie jest zalecane, gdy nifedypina nie jest tolerowana, na podstawie opinii ekspertów. Ponadto brak jest dowodów, aby zalecić stosowanie leków innych niż blokery kanałów wapniowych w leczeniu pierwotnej choroby Raynaud.

Zidentyfikowano tylko jedno zalecenie finansowe wydane przez National Guideline Clearinghouse pt. *“Hand, wrist, and forearm disorders, not including carpal tunnel syndrome”*, w którym mowa o blokerach kanału wapniowego (w szczególności nifedypinie). Blokery kanału wapniowego (nifedypina) otrzymały rekomendacje w przypadku leczenia zdarzeń naczyniowych podobnych do objawu Raynauda w syndromie drżących dłoni (HAVS - Hand Arm Vibration Syndrome). Rekomendacja niewystarczająca (oparta na konsensusie) – interwencja jest zalecana dla określonych pacjentów, ma nominalne (ang. *nominal*) koszty i zasadniczo wykazuje brak szkodliwości. Evidence Based Practice Panel uważa, że interwencja stanowi najlepszą praktykę lekarską, aby uzyskać poprawę stanu zdrowia i umożliwić sprawne funkcjonowanie, jednak dowody naukowe są niewystarczające dla wydania rekomendacji zgodnie z zasadami evidence-based medicine.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-434-34/2013 Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 320/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie objęcia refundacją leków werapamil, propranolol
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną werapamilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon).

Jednocześnie, Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - profilaktyka napadów anoksemicznych, leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia, naczyńiaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyńiaki płaskie naczyńiaki jamiste.

Uzasadnienie

Brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych uzasadniających rekomendowanie werapamilu w pierwszoliniowym leczeniu objawu Raynauda.

Stosowanie propranololu w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.

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: produktów leczniczych: werapamil oraz propranolol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnych z poniższą tabelą.



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
909	Propranololum	Propranololum ¹ Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	profilaktyka napadów anoksemicznych, leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia, naczyńiaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyńiaki płaskie naczyńiaki jamiste
910		Propranololum ¹ Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		
1282	Verapamilum	Verapamilum ¹ Staveran 120, tabl. powł., 120 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990045419	42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)
1283		Verapamilum ¹ Staveran 40, tabl. powł., 40 mg, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990045211		
1284		Verapamilum ¹ Staveran 80, tabl. powł., 80 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990045310		

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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.).



Opinia Rady Przejrzystości
nr 321/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynną: spironolactonum 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 substancje czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Spironolactonum od ok. 50 lat jest znany i stosowany w oparciu o doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży. Lek jest przeciwwskazany w ostrej lub szybko narastającej niewydolności nerek. W przewlekłej niewydolności nerek brak silnych dowodów naukowych wskazujących na jego przewagę nad innymi lekami diuretycznymi, przy znacznej liczbie zdarzeń niepożądanych zwłaszcza z zakresu zaburzeń składu elektrolitów krwi.

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 **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 substancje czynne 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	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1165	Spironolactonum	Spironol, tabl. , 25 mg	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia
1166		Spironol, tabl. , 25 mg		
1167		Spironol, tabl. , 100 mg		
1168		Verospiron, tabl. , 25 mg		
1169		Verospiron, kaps. twarde, 50 mg		
1170		Verospiron, kaps. twarde, 100 mg		



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

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) jest to stan, w którym na skutek wrodzonych lub nabytych schorzeń układu moczowego dochodzi do nieodwracalnego zmniejszenia liczby czynnych nefronów w stopniu uniemożliwiającym utrzymanie homeostazy ustrojowej.

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci jest znacznie mniejsza niż u ludzi dorosłych. W 12 krajach Europy (bez Polski i Włoch), częstość PChN stadium 5 w wieku 0-19 lat wynosiła 7,1/mpd w latach 1980-1984, oraz 9,9/mpd w latach 1985-2000. Chorobowość (liczba przypadków w danej populacji) wynosiła 22,9/mpd w 1980 roku i wzrosła do 62,1/mpd w roku 2000. W populacji dziecięcej zapadalność pozostaje stabilna w ostatnich 15. latach, rośnie natomiast chorobowość, dzięki poprawie przeżywalności dializowanych dzieci najmłodszych.

Śmiertelność wśród dzieci z PChN pozostaje wysoka i jest około 30 razy wyższa niż śmiertelność oczekiwana w danym wieku, ale znacząco zmniejsza się w ciągu ostatnich 25 lat, szczególnie w grupie dzieci najmłodszych.

Celem leczenia przewlekłej niewydolności nerek są: zwolnienie postępu PChN, kardioprotekcja, utrzymanie jak najlepszego stanu odżywienia i prawidłowego wzrastania, wyrównanie zaburzeń metabolicznych, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego.

Całkowite wyleczenie przewlekłej choroby nerek nie jest możliwe, gdyż utrata nefronów jest nieodwracalna, a proces włóknienia nerek zwykle nadal postępuje. U wielu osób możliwe jest jednak istotne spowolnienie postępu choroby, zwłaszcza wykrytej bardzo wcześnie. Najważniejsze jest usunięcie przyczyny uszkodzenia nerek, prawidłowe leczenie nadciśnienia oraz zmniejszenie białkomoczu, co najlepiej można uzyskać stosując tzw. leki nefroprotektoryjne. Ma to zmniejszyć hiperfiltrację i białkomocz, a więc zwolnić postęp PChN. Lekami, które wpływają na obniżenie ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego, są leki blokujące układ RAA. Są to inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) i blokery receptora AT-1 (AT1B, sartany). Wprowadzenie leczenia nefroprotektoryjnego ma spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie nasilenia białkomoczu i w konsekwencji spowolnienie postępu PChN.

U dzieci, u których nadciśnienie jest związane z retencją płynów, korzystne jest dodanie diuretyków. Przy włączaniu leków tiazydowych u chorych z PChN należy brać pod uwagę, że efektywność tych leków jest mniejsza przy GFR <60 ml/min/1,73 m², a poniżej GFR 30 ml/min/1,73 m² leki te nie działają. Należy wtedy włączyć diuretyki pętlowe, najczęściej furosemid w dawce 1-3 mg/kg/dobę

Zespół Alporta jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w której obserwuje się defekty w obrębie błon podstawnych kłębuszków nerkowych, postępujące uszkodzenie nerek i zmiany pozanerkowe w obrębie narządu słuchu i wzroku.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Spironolakton należy do leków moczopędnych, oszczędzających potas. Jest antagonistą aldosteronu. Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralo-kortykoidosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem. Spironolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalika nerkowego. Spironolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu i wody z zachowaniem potasu. Dzięki temu mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

Wskazania zarejestrowane obejmują m.in.: leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego; leczenie obrzęków spowodowanych hipernatremią u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia, u których inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane; leczenie obrzęków lub przesiąków u pacjentów z marskością wątroby, leczenie obrzęków u pacjentów z zespołem nerczycowym, gdy leczenie przyczynowe w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi i ograniczeniem spożycia soli jest nieskuteczne; nadciśnienie tętnicze samoistne u pacjentów, u których inne leki przeciw nadciśnieniu

są nieskuteczne lub przeciwwskazane; leczenie odwadniające u pacjentów z niedoborem potasu, gdy inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane; zapobieganie wystąpienia hipokaliemii u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, gdy inne leki zapobiegające hipokalcemii są nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Lek może być stosowany u dzieci, początkowa dawka dobową wynosi zwykle od 2 do 3 mg na kilogram masy ciała dziecka.

Lek jest przeciwwskazany w ostrej, ciężkiej lub szybko nasilającej się niewydolności nerek.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego u dzieci przeciwozbrętkowo stosuje się diuretyki pętlowe – furosemid.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania spironolaktonu w leczeniu objawowym niewydolności nerek u dzieci.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, badań klinicznych, opisów przypadków jak również rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia objawowego niewydolności nerek u dzieci.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania spironolaktonu w leczeniu objawowym niewydolności nerek u dzieci nie jest możliwe. Również ekspert kliniczny podkreśla brak istniejących badań.

Lek jest stosowany w populacji pediatrycznej od ponad 50 lat. Praktyka kliniczna oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach i dostępnej literaturze. Lek jest wymieniony w wykazie leków pediatrycznych WHO (wykaz leków podstawowych, lista uzupełniająca) w wielu wskazaniach, w tym w Zespole Nerczycowym. Niemniej jednak, zalecenia nie odnoszą się do stosowania w ocenianym wskazaniu. Co więcej, przegląd systematyczny WHO, Tavakkoli 2011, oceniający szerokie spectrum zastosowania spironolaktonu u dzieci, wskazuje, iż lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrą, ciężką lub szybko nasilającą się niewydolnością nerek. Jako najbliższe terapeutycznie przytoczono wnioski dotyczące leczenia pacjentów z Zespołem Alporta. Dostępne są również badania odnoszące się m.in. do stosowania terapii u pacjentów z zespołem nerczycowym, jednakże jest to wskazanie zarejestrowane.

W niewielkim badaniu (5 dzieci) dotyczącym pediatrycznych pacjentów z Zespołem Alporta, udowodniono statystycznie istotne zmniejszenie białkomoczu oraz obniżenie ciśnienia krwi, nie zaobserwowano również działań niepożądanych.

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii w pozostałych wskazaniach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z nieprawidłowościami w badaniach elektrolitów, zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia nerkowe.

Wieloletnia praktyka sprawia, że lek jest dobrze poznany. Ponieważ spironolakton jest nieselektywnym antagonistą receptora aldosteronu, hormonalne objawy niepożądane, takie jak ginekomastia, są stosunkowo częste. Działania niepożądane spironolaktonu związane z jego antagonistycznym działaniem wobec receptorów testosteronu, powodują poza ginekomastią również mastalgię, impotencję i zaburzenia miesiączkowania. Efekty spironolaktonu to również: retencja potasu, podrażnienia przewodu pokarmowego, wysypka, kwasica hiperchloremiczna, anoreksja, agranulocytoza, hiponatremia. Lek jest przeciwwskazany przy niewydolności nerek i powinien być stosowany bardzo ostrożnie.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do oceny FDA oraz informacji z raportu Tavakkoli 2011.

Jeden z ekspertów wskazuje na konieczność ostrożnego stosowania spironolaktonu w nefrologii dziecięcej, z uwagi na działania niepożądane. W opinii podkreślono również, iż preparaty zawierające spironolakton w nefrologii dziecięcej stosowane są rzadko, najczęściej jako wspomagający lek odwadniający w zespole nerczycowym, który u dzieci zwykle ma podłoże idiopatycznego zespołu nerczycowego (glomerulonephritis minimalis). Choroba ta rzadko przebiega z niewydolnością nerek. Ponadto, stosowanie spironolaktonu w obrzękach w zespole nerczycowym jest zgodne z CHPL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie międzynarodowych wskaźników chorobowości (brak informacji dla Polski), można bardzo ostrożnie oszacować, iż w Polsce PChN może występować o ok. 474 pacjentów pediatrycznych. Z uwagi na brak właściwych danych epidemiologicznych, liczba ta obarczona jest ryzykiem błędu.

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 spironolaktonu wynosi dla płatnika 0,37 PLN.

Przy założeniu liczby pacjentów równej 474, roczne koszty płatnika publicznego związane z finansowaniem spironolaktonu w analizowanym wskazaniu off-label mogą wynieść ok. 64,3 tys. PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, które wymieniałyby w zaleceniach spironolakton w objawowym leczeniu niewydolności nerek u dzieci.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych spironolaktonu w objawowym leczeniu niewydolności nerek u dzieci.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-BP-434-6(4)/2013 Spironolacton: leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 322/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną: 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 ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a także z pozawałową dysfunkcją skurczową.

Uzasadnienie

Skuteczność spironolactonum jest potwierdzona silnymi dowodami naukowymi i wieloletnim doświadczeniem klinicznym. Spironolactonum obniża znacząco liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejsza śmiertelność całkowitą. Korzyści te przeważają nad zjawiskami niepożądanymi w postaci hiperkaliemii, bólu w klatce piersiowej i ginekomastii.

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 **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 substancje czynne 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	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1165	Spironolactonum	Spironol, tabl. , 25 mg	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	Przewlekła niewydolność serca; Pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory
1166		Spironol, tabl. , 25 mg		
1167		Spironol, tabl. , 100 mg		
1168		Verospiron, tabl. , 25 mg		
1169		Verospiron, kaps. twarde, 50 mg		
1170		Verospiron, kaps. twarde, 100 mg		



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

Niewydolność serca (ang. heart failure, HF) zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napętniania.

Wytyczne ESC definiują HF jako zespół, w którym u chorego występują typowe objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie) oraz przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego) wynikające z nieprawidłowości budowy i czynności serca.

Podstawą rozpoznania HF jest zidentyfikowanie leżącej u jej podłoża choroby serca. Zazwyczaj jest to choroba mięśnia sercowego powodująca skurczową dysfunkcję komór. Jednak HF mogą powodować również zaburzenia funkcji rozkurczowej komór, choroby zastawek, osierdzia, wsierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia (może również występować więcej niż jedna nieprawidłowość).

Dysfunkcja lewej komory serca jest istotnym następstwem choroby wieńcowej. Może być wynikiem ostrego niedokrwienia, przewlekłego zamrożenia lub zawału serca. Wiąże się to z ograniczeniem przepływu krwi, mniejszym zużyciem tlenu, a w konsekwencji — ze zmianami strukturalnymi prowadzącymi do niewydolności serca.

Świeży zawał mięśnia sercowego uruchamia zjawisko pozawałowej przebudowy lewej komory serca (remodeling), która stanowi odpowiedź tkanki na uszkodzenie i próbę przystosowania się do funkcjonowania w zmienionych warunkach. Progresa niewydolności serca u chorych po zawale uzależniona jest od nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych, skuteczności i zakresu rewaskularyzacji dokonanej w ostrej fazie zawału i progresji miażdżycy w okresie późniejszym. Dane epidemiologiczne sugerują, iż uszkodzenie serca w czasie kolejnych ostrych epizodów wieńcowych w większym stopniu przyczynia się do pogłębiania niewydolności serca i do śmierci niż przebudowa serca bez zauważalnych epizodów wieńcowych.

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Na podstawie badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość związana z HF rośnie wraz z wiekiem. Na ich podstawie szacuje się, iż najwyższa chorobowość dotyczy pacjentów po 70 roku życia. Największą zapadalność obserwuje się u mężczyzn i postępuje ona wraz z wiekiem. Wzrost związanej z wiekiem zapadalności na tę chorobę u kobiet rozpoczyna się o około 5–10 lat później niż u mężczyzn.

Dane szacunkowe wg Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych definiują populację chorych z pozawałową niewydolnością serca z wysokim ryzykiem zgonu sercowego (osoby z niską frakcją wyrzutową lewej komory i cechami skurczowej dysfunkcji niewydolności serca) w Polsce na ok. 20-25 tys. osób rocznie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Spirolakton należy do leków moczopędnych, oszczędzających potas. Jest antagonistą aldosteronu. Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralo-kortykoidosteroidów, 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 kanalik nerkowego. Spirolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu i wody z zachowaniem potasu. Dzięki temu mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

Wskazania zarejestrowane obejmują m.in.: leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego; leczenie obrzęków spowodowanych hipernatremią u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia, u których inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane; leczenie obrzęków lub przesięzków u pacjentów z marskością wątroby, leczenie obrzęków u pacjentów z zespołem nerczycowym, gdy

leczenie przyczynowe w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi i ograniczeniem spożycia soli jest nieskuteczne; nadciśnienie tętnicze samoistne u pacjentów, u których inne leki przeciw nadciśnieniu są nieskuteczne lub przeciwwskazane; leczenie odwadniające u pacjentów z niedoborem potasu, gdy inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane; zapobieganie wystąpienia hipokaliemii u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, gdy inne leki zapobiegające hipokalcemii są nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Lek może być stosowany u dzieci, początkowa dawka dobową wynosi zwykle od 2 do 3 mg na kilogram masy ciała dziecka.

Lek jest przeciwwskazany w ostrej, ciężkiej lub szybko nasilającej się niewydolności nerek.

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

Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na dołączanie leku do standardowo stosowanej terapii (ACE, ARB, beta bloker) jedynym nierefundowanym komparatorem jest eplerenon, negatywnie oceniony przez AOTM w 2008 r. Powodem negatywnej rekomendacji było wnioskowanie o przewadze spironolaktonu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania spironolaktonu w wskazaniach: przewlekła niewydolność serca oraz pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

Spironolakton stosowany jest w praktyce klinicznej od ponad 50 lat. Odnaleziono dowody kliniczne wskazujące na skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa w ocenianych wskazaniach.

Wpływ spironolaktonu na zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z ciężką niewydolnością serca oceniano w badaniu RALES 1999. Wdrożenie spironolaktonu w dawce przeciętnej 26 mg/dobę spowodowało 30% redukcję śmiertelności całkowitej i 35% redukcję liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Podawanie spironolaktonu w ciężkiej niewydolności serca jest rekomendowane przez komitety ekspertów zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Pomimo stosunkowo niewielkiej dawki spironolaktonu u 1% badanych obserwowano znaczną hiperpotasemię (stężenie potasu w surowicy krwi powyżej 6 mmol/l), a część chorych mężczyzn skarżyła się na ból piersi i ginekomastię.

W badaniu Aldo-DHF z 2013 przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania blokady receptora aldosteronu w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Głównym celem badania było określenie, czy spironolakton jest skuteczniejszy od placebo w poprawie funkcji rozkurczowej i poprawia maksymalną wydolność wysiłkową u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Wyniki badania wskazują, iż zastosowanie leku istotnie poprawia funkcję rozkurczową lewej komory serca ocenianą echokardiograficznie z zastosowaniem tkankowej echokardiografii dopplerowskiej – uzyskano znaczący spadek wartości fali E/e'. Nie poprawiła się istotnie wydolność fizyczna chorych mierzona za pomocą wartości pułapu tlenowego (VO₂). Antagonista aldosteronu zredukował przerost lewej komory serca i zmniejszył poziom NT-proBNP. Redukcji uległy również wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Zastosowana dawka leku cechowała się dobrą skutecznością leczenia, przy braku istotnych działań niepożądanych.

Metaanaliza 14 randomizowanych badań klinicznych (Phelan 2012), której celem była ocena skuteczności dodania antagonistów aldosteronu (AA) do standardowej terapii w poprawie frakcji wyrzutowej (EF), wskazanie, czy efekt ten zależy od wartości początkowej klasyfikacji NYHA, oraz wpływ AA na zmianę w klasie NYHA, wykazała średnią poprawę EF o 3,2% po dodaniu AA do standardowej terapii (wynik był niezależny od wyjściowej funkcji w klasie NYHA). Poprawa EF związana była z dodatkową poprawą wydolności we wszystkich badaniach, które odnotowały NYHA jako punkt końcowy.

Randomizowane badania pacjentów przeprowadzone dla selektywnego inhibitora aldosteronu (eplerenonu): EPHESUS (pacjenci z pozawałową dysfunkcją lewej komory i niewydolnością serca lub cukrzycą) oraz EMPHASIS–HF (pacjenci z niewydolnością serca w II klasie NYHA) wykazały, że dodanie AA do standardowej terapii przekładało się na istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dostępne dowody naukowe dotyczące leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca wskazują na konieczność stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego (np. spironolaktonu), u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (w klasie II-IV wg NYHA) i EF \leq 35% mimo leczenia za pomocą inhibitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inhibitora ACE) i beta-adrenolityku w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.

U pacjentów po zawale serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory w celu zmniejszenia ryzyka zgonu oraz późniejszych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu.

Wyniki dużego badania TOPCAT (3445 pacjentów, 6-letnia obserwacja) wskazują, że u pacjentów z niewydolnością serca (II-III klasa NYHA) i zachowaną frakcją wyrzutową (\geq 45%), spironolakton dodany do standardowego leczenia jest porównywalny do placebo w odniesieniu do punktów końcowych takich jak śmiertelność, hospitalizacje, zatrzymanie akcji serca.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z nieprawidłowościami w badaniach elektrolitów, zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia nerkowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do FDA. Dodatkowo uciążliwym działaniem niepożądanym stosowania spironolaktonu może być wystąpienie ginekomastii u mężczyzn (10% w badaniu RALES) oraz możliwość wystąpienia hiperkaliemii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z opinią konsultanta krajowego ds. kardiologii, populację pacjentów kwalifikującą się do leczenia spironolaktonem można ocenić na 150-200 tys. rocznie. Szacunkowe roczne koszty finansowania spironolaktonu w omawianych wskazaniach to z perspektywy NFZ 1,35-1,8 mln zł rocznie. Przyjmując maksymalne założenie, że lek otrzymywałoby 800 tys. chorych, roczne wydatki NFZ wyniosłyby ok. 7,2 mln zł. Lek jest stosowany i refundowany w omawianych wskazaniach.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne kluczowych instytucji europejskich i międzynarodowych, m.in. European Society of Cardiology (ESC) 2012, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010 i 2013, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACCF/AHA) 2013, National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011 wskazują, iż terapia antagonistami aldosteronu jest standardem do stosowana u chorych z niewydolnością serca NYHA II-IV z LVEF \leq 35% oraz u chorych po zawale z LVEF \leq 40% i nie ma wątpliwości co do jej skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Z uwagi na wieloletnią obecność na rynku oraz różne wskazania rejestracyjne w poszczególnych krajach europejskich wnioskowanie o refundacji jest utrudnione. Niemniej jednak obecność leku w kluczowych rekomendacjach klinicznych pozwala założyć, że lek jest refundowany w większości krajów. Odnalezione dane brytyjskiego NHS jednoznacznie wskazują na miejsce leku w systemie.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-BP-434-7/2013 Spironolacton: przewlekła niewydolność serca; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.