



**Protokół nr 42/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 30 grudnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Anna Cieślik
3. Lucjusz Jakubowski
4. Michał Myśliwiec
5. Jakub Pawlikowski
6. Zbigniew Szawarski
7. Janusz Szyndler
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Andrzej Kokoszka
2. Andrzej Wysocki

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Mozobil (plerixafor) we wskazaniu: pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.
5. Przygotowanie stanowisk w sprawie usunięcia świadczeń obejmujących podawanie:
 - 1) Neralabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5,
 - 2) Bekсарotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7,
 - 3) Azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 92, C92.0, C92.7,
 - 4) Pegvisomatu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0, D44.3, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
6. Przygotowanie stanowisk w sprawie usunięcia świadczeń obejmujących podawanie:



- 1) Sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0, C17.9, C48, C16.8, C16.9, C17.0, C17.2, C48.2;
 - 2) Sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1, C48.8, C73;
 - 3) Bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
7. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadowalające z uwagi na: powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych), podczas stosowania VKA, częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.
8. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze określone w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2013 r. nr MZ-PLA-460-13099-182/BRB/13.
9. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

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

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-19/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

Ad.5.2) pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-34/2013 „beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie hematologii dot. tematów objętych 4 i 5 pkt porządku obrad.

cd.Ad.4. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 4 porządku obrad, w wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

cd.Ad.5. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 5 porządku obrad w pierwszej kolejności przeprowadzono dyskusję nad tematem objętym pkt. 5.2) porządku obrad tj. przygotowaniem stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7.

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

5.1) pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-37/2013 „Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

5.3) pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-19(2)/2013 w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie azacytydyny we wskazaniach: C92; C92.0; C92.7 dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

5.4) pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM- BP-431-20-2013 „Pegvisomant w rozpoznaniach ICD-10: D35.0 i D44.3”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.6.1) i 2) pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM- DS-431-26/27-2013 „Sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Sformułowanie uchwał, głosowanie w tej sprawie oraz omówienie tematu przewidzianego w pkt. 6.3) porządku obrad przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportów:

- 1) Nr: AOTM-DS-434-5/2013 „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S”,
- 2) Nr: AOTM-DS-434-7/2013 „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)”,
- 3) Nr: AOTM-DS-434-8/2013 „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach:

terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: diagnostyka niedoboru białka C i białka S - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 3) dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

cd.Ad.6.3) Kontynuując prace nad tematem objętym tym punktem porządku obrad pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-22/2013 „Bewacyzumab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 40.0; C54; C71.6”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Zaplanowana w tym miejscu telekonferencja z ekspertem w dziedzinie onkologii klinicznej nie odbyła się, ponieważ podjęta próba połączenia telefonicznego nie powiodła się

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

c.d.Ad.6.1) i 2) po przeprowadzeniu dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0, C17.9, C48, C16.8, C16.9, C17.0, C17.2, C48.2 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1, C48.8, C73 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.8. Projekty opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do pisma Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2013 r. nr MZ-PLA-460-13099-182/BRB/13, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - przedstawili wyznaczeni przez prowadzącego posiedzenie członkowie Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada:

- 1) 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwały będącą jej opiniami, stanowiące załączniki do protokołu, w sprawach zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne:

| | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| - Amiloridum + Hydrochlorothiazidum | - Captoprilum |
| - Aprepitantum | - Carbamazepinum |
| - Atorvastatinum | - Carvedilolum |
| - Azathioprinum | - Chloroquinum |
| - Benazeprilum | - Ciclosporinum |
| - Candesartanum cilexetilum | - Colecalciferolum (vit. D3) |

- | | |
|----------------------------|-------------------------|
| - Dalteparinum natricum | - Mycophenolas mofetil |
| - Dexamethasonum | - Nadroparinum calcicum |
| - Doxazosinum | - Octreotidum |
| - Enalaprilum | - Omeprazolium |
| - Enoxaparinum natricum | - Prednisolonum |
| - Furosemidum | - Prednisonum |
| - Gabapentinum | - Propafenonum |
| - Hydrocortisonum | - Quinaprilum |
| - Ketoprofenum | - Ramiprilum |
| - Lamotriginum | - Simvastatinum |
| - Lanreotidum | - Spironolactonum |
| - Levodopum + Benserazidum | - Sulfasalazinum |
| - Levodopum + Carbidopum | - Telmisartanum |
| - Losartanum | - Theophyllinum |
| - Lovastatinum | - Valganciclovirum |
| - Metoprololum | - Valsartanum |

2) 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwały będącą jej opiniami, stanowiące załączniki do protokołu, w sprawach zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne:

- Lansoprazolium
- Pantoprazolium

Ad.9. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:30.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:



Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie oceny leku Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.

Uzasadnienie

Rada nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca.

Rada nie znajduje również uzasadnienia dla utworzenia odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.

Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, celem zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztochłonności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych do programu nie spełniają tego warunku.

Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania



PXF, umożliwiającym zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowane w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.

Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z AE oraz AWB przedłożonej przez wnioskodawcę.

Powstanie również ryzyko niedostosowania określonej przez wnioskodawcę rocznej wielkości dostaw PXF w stosunku do potrzeb świadczeniobiorców.

Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19116-11/JOS/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), kod EAN 5909990728473.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach Programu Lekowego: „Plerixafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca”.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa, w przebiegu której dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmacytów w szpiku. Pacjentów ze szpiczakiem pełnoobjawowym należy kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT lub do leczenia

skojarzoną chemioterapią. Wykonuje się również allogeniczny przeszczep szpiku (allo-SCT) - jej główną zaletą jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi”.

Chłoniaki nieziarnicze to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Choroba Hodgkina obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej. Rozwijają się głównie w obrębie węzłów chłonnych. We wczesnych stopniach zaawansowania leczenie polega na podaniu chemioterapii lub radioterapii. Obecnie standardem u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina jest chemioterapia ratunkowa wspomagana autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT).

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych polega na zastąpieniu zmienionego chorobowo szpiku przez komórki pobrane od dawcy. Jego celem jest odtworzenie hematopoezy po zastosowaniu w leczeniu nowotworów hematologicznych mieloablacyjnych dawek chemioterapii lub radioterapii. W autoHSCT komórki macierzyste pobiera się od chorego i po terapii mieloablacyjnej przeszczepia tej samej osobie. Procedura ta uznawana jest za bezpieczną, a śmiertelność w zależności od powikłań szacuje się na 0,5-5%. Komórki macierzyste można uzyskać metodą: operacyjną ze szpiku lub metodą aferezy z krwi obwodowej (PBSCT), która jest obecnie częściej stosowana (autoHSCT – 99%). Przed zabiegiem transplantacji niezbędna jest mobilizacja granulocytowym czynnikiem wzrostu G-CSF w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku autoHSCT za liczbę wystarczającą do transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ na 1 kg mc. Przy planowaniu podwójnej procedury autoHSCT dąży się do osiągnięcia 5×10^6 komórek CD34+ na 1 kg mc.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pteryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Po podaniu pteryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej. Zarejestrowane wskazania do stosowania to zwiększenie mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Alternatywne technologie medyczne

Schemat mobilizacji komórek macierzystych do autoHSCT zawiera stosowanie G-CSF (głównie filgrastym lub lenograstym). Wśród zalecanych opcji znajduje się także schemat G-CSF + chemioterapia. Pacjenci, u których nie powiodła się pierwsza mobilizacja, powinni zastosować schemat G-CSF + pteryksafor lub G-CSF + chemioterapia + pteryksafor.

Skuteczność kliniczna



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted]

[Redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) stosowanego w skojarzeniu z G-CSF do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych w krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.

Populację docelową w analizie stanowią dwie grupy pacjentów: PNAM (pacjenci z przewidywanym niepowodzeniem mobilizacji) i NWM (pacjenci z niepowodzeniem mobilizacji). Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Mozobil (pleryksafor) w ramach wnioskowanego Programu Lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Pleryksafor uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: AWMSG w 2010 r. oraz SMC i HAS w 2009 r. Negatywne rekomendacje refundacji pleryksafor otrzymał w 2012 r. od agencji CDEC i PBAC oraz CVZ w 2010 r. Główną przyczyną wydania negatywnych rekomendacji była niepewność co do efektywności klinicznej i kosztowej.

Dodatkowe uwagi Rady

Ewentualne ponowne wystąpienie z wnioskiem w przyszłości musi być również związane z wyeliminowaniem z jego treści pejoratywnych i dyskryminujących pojęć „potwierzonego złego mobilizanta” oraz „nieudanego mobilizanta”, mających charakter żargonowy.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-19/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”, grudzień 2013.

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

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

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Europe B.V.) 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: Genzyme Europe B.V.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 267/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 realizowanego w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Pomimo niejednoznacznych dowodów naukowych, oceniających skuteczność beksarotenu w chłoniakach skóry z komórek T, w większości rekomendacji międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazuje się na możliwość uzyskania korzyści z jego stosowania w przypadku nawrotu choroby. Szczególnie dotyczy to opornych na leczenie postaci ziarniniaka grzybiastego oraz zaawansowanych stadiów choroby Sezary’ego, przy czym większą skuteczność osiąga się niekiedy przy skojarzeniu leczenia beksarotenem z innymi formami terapii (np. interferonem alfa, PUVA, fotoferezą). Lek jest wysoce toksyczny, dlatego jego stosowanie należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: beksarotenu (Targretin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C84 - obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T, C84.0 – Ziarniniak grzybiasty, C84.1 – choroba Sezary’ego, C84.5 – inne i nieokreślone chłoniaki T, C85.7 – inne określone postaci chłoniaka nieziarnicznego.

W zleceniu MZ nie sprecyzowano postaci beksarotenu, który występuje w formie doustnej oraz maści do stosowania miejscowego. Ze względu jednak na fakt, że otrzymane dane NFZ dotyczące zgód na leczenie dotyczą jedynie formy doustnej, w niniejszym opracowaniu uwzględniono tylko doustną postać beksarotenu.

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



Problem zdrowotny

Skórne chłoniaki z komórek T (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), są heterogenną grupą nowotworów wywodzących się z klonalnego nacieku limfocytów T-pomocniczych T i których pierwotnym i dominującym klinicznie umiejscowieniem jest skóra. Skórne chłoniaki z komórek T są złożoną klinicznie grupą chorób limfoproliferacyjnych o różnym stopniu złośliwości.

CTCL stanowią ok. 65% chłoniaków skórnych. Częściej występuje u płci męskiej (ok. 2:1), najczęściej u osób pomiędzy 40 a 60 rż. W 2011 roku, według Krajowego Rejestru Nowotworów, 237 osób zachorowało za chłoniaka skórny z komórek T, 111 – zmarło.

Najczęstszą postacią pierwotnych chłoniaków skóry jest ziarniniak grzybiasty (Mycosis fungoides – MF) obejmujący ponad 50% wszystkich przypadków CTCL. Cechuje się ewolucją zmian skórnych od rumieniowych, przez nacieki i guzy, do uogólnienia procesu chorobowego z zajęciem węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych. Przebieg choroby jest wieloletni.

Drugą co do częstości występowania postacią skórnego chłoniaka z komórek T jest zespół Sezary'ego (SS). U chorych z SS obserwuje się erytrodermię (zajęcia całej powierzchni skóry) i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych oraz występowanie we krwi komórek nowotworowych, zwanych komórkami Sezary'ego (powyżej 5%). Może występować łysienie, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany paznokciowe.

Przyjmuje się, że proces nowotworowy musi być ograniczony do skóry przez 6 mies., aby rozpoznać CTCL. Diagnostyka CTCL jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani nie tylko lekarze dermatolodzy, ale również onkolodzy, hematolodzy i specjaliści patomorfologów.

Jak dla większości nowotworów, leczenie CTCL zależy od stadium choroby i może składać się z:

- terapii miejscowej, w tym chemioterapii,
- PUVA,
- radioterapii,
- terapii z zastosowaniem wiązki elektronowej (EBT),
- chemioterapii dożylniej lub doustnej (w przypadku zaawansowanego stadium choroby).

Średni okres przeżycia w stadium I i II MF wynosi 12 lat. Zespół Sezary'ego pojawia się częściej u osób starszych, postępuje szybko, a średnie przeżycie 5-letnie wynosi zaledwie 11%. W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych mediana czasu przeżycia wynosi 2,5 roku. Ogółem, najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z chłoniakami skórnymi z komórek T stanowią zakażenia wtórne do zaburzeń odporności. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, a całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, z grupy retinoidów, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β i γ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co przemawia za tym, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. In vitro beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczających się. In vivo beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórny T-komórkowego (ang. CTCL).

Targretin został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórny T komórkowego, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Produkt leczniczy Targretin w postaci doustnej nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Rocznie wydawanych jest kilkanaście zgód na leczenie beksarotenenem w zakresie kodów z grupy C84.

W 2009 roku był już oceniany w AOTM. Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne uruchomienie programu terapeutycznego „Leczenie skórnych chłoniaków skórnych z komórek T u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Targretin (beksaroten)”.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, leczenie skórnych chłoniaków z komórek T zależy od stadium zaawansowania i linii leczenia. Zastosowanie znajdują różnorodne terapie: miejscowe, PUVA, radioterapia, chemioterapia (miejscowa, doustna, dożylna).

W ramach katalogu chemioterapii, ze środków publicznych są w Polsce refundowane: asparaginasum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyt, dacarbazine, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, ifosfamidum, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, thiotepum, tioguaninum, vinblastinum, vincristinum w całej grupie C48 oraz gemcytabinum w obwodowym i skórnym chłoniaku z komórek T w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beksarotenu w leczeniu chłoniaków skórnych z komórek T.

Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury, w celu odnalezienia badań pierwotnych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla poszczególnych subpopulacji.

Odnaleziono 1 systematyczne opracowanie wtórne (Weberschock 2012) dotyczące oceny efektywności klinicznej różnych terapii, w tym beksarotenu u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym, w każdym stadium. Do przeglądu włączono 14 RCT obejmujących 675 pacjentów; 11 badań dotyczyło pacjentów w stadium IA do IIB. Uwzględnione badania dotyczyły terapii miejscowej (imiquimod, peldesine, hypericin, nitrogenmustard), iniekcji do wnętrza zmiany (interferon), fototerapii (PUVA, ECP, światło widzialne), terapii doustnej (acitretin, bexarotene, methotrexate), systemowej terapii dożylną (denileukin diftitox), skojarzenia chemioterapii i radioterapii wiązką elektronów, iniekcji domięśniowych (transfer factors). 9 badań oceniało interwencje w porównaniu z aktywnym komparatorem, w 5 grupę kontrolną stanowiło placebo. Jakość włączonych badań oceniono nisko, głównie ze względu na: metodykę badania, utracone dane (średnia utrata z badania wyniosła 26%), małą liczebność prób (4-103 pacjentów; 8 badań z N<50), krótki okres obserwacji (większość <12 mies.).

Analiza wyników włączonych badań wykazała, iż min. 90% poprawa (clearance) wystąpiła u 0-83% przypadków, a min. 50% poprawa (improvement) u 0-88%. W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie takich punktów końcowych, jak: disease-free intervals, nawrót czy całkowite przeżycie (OS). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych została powiązana z zastosowaną interwencją. Terapia systemowa, a zwłaszcza chemioterapia skojarzona z wiązką elektronową, beksaroten czy denileukin diftitox, charakteryzowały się zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią miejscową oraz ukierunkowaną na skórę.

Autorzy konkludują, iż na podstawie odnalezionych doniesień naukowych nie jest możliwe porównawcza ocena interwencji stosowanych w MF. Wydaje się, że, w obliczu możliwych poważnych działań niepożądanych i niepewnej skuteczności, we wczesnych stadiach choroby, leczenie należy rozpoczynać od terapii miejscowych i ukierunkowanych na skórę. Bardziej agresywne terapie mogą dawać lepsze rezultaty, ale także częstsze i poważniejsze działania niepożądane, dlatego powinny być

stosowane z ostrożnością. Najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów, zarówno we wczesnych, jak i wyższych stadiach choroby, jest udział w badaniach klinicznych.

W zakresie beksarotenu do przeglądu Weberschock 2012 włączono 2 badania: Duvic 2001A oraz Guitart 2002, które nie zostało opublikowane. W badaniu Duvic 2001A, min. 90% poprawa nie wystąpiła u żadnego pacjenta w grupie przyjmującej niską dawkę, zaś w grupie przyjmującej wysoką dawkę odsetek wyniósł 14%. Min. 50% poprawa wystąpiła u 20% i 58% pacjentów w nisko- i wysokodawkowej grupie, odpowiednio. Nawrót choroby po częściowej remisji nastąpił u 0/3 pacjentów w grupie niskodawkowej i u 7/25 w grupie wysokodawkowej. W trakcie badania oraz do 4 tyg. po zakończeniu nie odnotowano żadnego zgonu. 3 pacjentów zmarło z powodu infekcji lub progresji choroby w okresie do 3 miesięcy od ukończenia badania. W badaniu Guitart 2002 nie obserwowano istotnie statystycznych różnic między nisko i wysokodawkową grupą w zakresie 90% poprawy, 50% poprawy oraz odsetka nawrotu choroby. Mediana disease-free interval (oceniana 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) wyniosła 155 dni dla grupy niskodawkowej i 103 dni dla wysokodawkowej. Nie obserwowano zgonów w trakcie okresu obserwacji.

W zakresie bezpieczeństwa, Duvic 2001 raportuje takie działania niepożądane jak: podwyższenie poziomu hormonów, osłabienie, dreszcze, bóle głowy, infekcje, ból, ból brzucha, biegunka, nudności, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, leukopenia, hipercholesteremia, hiperlipidemia, wzrost LDH, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, łuszczenie się skóry, świąd, wysypka, zaburzenia skóry. Po cross-over grupy niskodawkowej do wysokodawkowej obserwowano zwiększenie częstości wszystkich działań niepożądanych. Odnotowano także 3 przypadki ostrego zapalenia trzustki z powodu masywnej hiperlipidemii w ramionach terapii wysokimi dawkami. Ponadto, zmętnienie soczewki bez utraty ostrości wzroku stwierdzono u 2 z 58 uczestników (3%) w badaniu (nie podano, w którym ramieniu). W badaniu Guitart 2002 tylko dla hipercholesterolemii i hipertriglicydemii obserwowano zwiększoną istotnie statystycznie częstość ich występowania w grupie wysokodawkowej. Poza tym obserwowano: nadwrażliwość na światło, nudności, zaparcia, zmęczenie, świąd, bóle stawów, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy, bezsenność.

Do analizy włączono także 3 badania pierwotne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii beksarotenem w populacji:

- MF stadium IB-IIA (Whittaker 2012),
- CTCL stadium IB-IIA (Duvic 2001A),
- CTCL stadium IIB-IVB (Duvic 2001B).

W jedynym odnalezionym badaniu RCT III fazy, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii kombinowanej PUVA + beksaroten w porównaniu do aktywnej kontroli (tylko PUVA) w populacji pacjentów z MF w stadium IB-IIA. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. odpowiedź ogółem (CCR + PR), obserwowano u 71% pacjentów w grupie PUVA i 77% w grupie PUVA+beksaroten ($p=0,57$), a mediana czasu trwania OR wyniosła odpowiednio: 9,6 mies. i 5,8 mies. ($p=0,33$). Kompletną klinicznie odpowiedź (CCR) uzyskało natomiast 22% pacjentów leczonych PUVA i 31% pacjentów leczonych PUVA+beksaroten, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wyniosła 10,68 mies. i 3,81 mies., odpowiednio ($p=0,73$). Obserwowane zdarzenia niepożądane były akceptowalne; toksyczność 3-4 stopnia występowała w pojedynczych przypadkach, w obydwu ramionach badania. W grupie terapii skojarzonej zanotowano jednak większą utratę pacjentów z powodu toksyczności.

Badanie II/III fazy Duvic 2001A, objęło m.in. 28 pacjentów leczonych beksarotenem w dawce 300 mg/m². Odpowiedź ogółem (CCR + PR) raportowano u 54% pacjentów, nie stwierdzono przy tym różnic pomiędzy stadiami choroby, wiekiem, płcią czy rasą. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 8,1 tyg. (zakres: 3,9; 16,3), a mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. CCR zaobserwowano u zaledwie 7% pacjentów. W okresie obserwacji (nie podano), u 2 pacjentów na 15, którzy odpowiedzieli na leczenie, zaobserwowano progresję choroby, a mediana czasu do wystąpienia progresji wyniósł 30 tyg. (zakres: 1,1; 30,0). W zakresie bezpieczeństwa najczęściej obserwowano: hiperlipidemię (71%) i hipercholesterolemię (36%), ból głowy (46%), niedoczynność tarczycy (29%), nudności (25%), świąd (21%). Autorzy badania określają beksaroten jako dobrze tolerowany, a hiperlipidemię i hipercholesterolemię radzą monitorować i stosować terapię przeciwlipidową jako towarzyszącą terapii beksarotenem.

W badaniu II/III fazy Duvic 2001B, oceniano efektywność beksarotenu w dawce 300 mg/m² u 56 pacjentów. Odpowiedź na leczenie (CCR+PR) obserwowano u 45% pacjentów; CCR tylko u 2%. Wskaźnik odpowiedzi był podobny niezależnie od wieku, płci czy rasy. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 180 dni (zakres: 14 - 197). Odpowiedź w zakresie manifestacji skórnych obserwowano w przypadku każdego stadium choroby: 57% (stadium IIB), 32% (stadium III), 44% (stadium IVA) oraz 40% (stadium IVB). U 36% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, doszło do progresji choroby w trakcie okresu obserwacji badania (nie podano), a mediana czasu do progresji wyniosła 299 dni (zakres: 57 - 299). Poprawę obserwowano także w zakresie takich punktów końcowych jak: zajęcie skóry, powiększenie węzłów chłonnych, guzy skórne, świąd, jakość życia. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy i ból głowy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania beksarotenu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Odnaleziono 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: Malone 2013, dotyczącą opłacalności różnych opcji leczenia zaawansowanych stadiów CTCL. Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji, wyniki przedstawiono na podstawie informacji zawartych w abstrakcie.

Analizę Malone 2103 przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia w warunkach amerykańskich, z wykorzystaniem modelu MonteCarlo. Za miernik skuteczności posłużył odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (całkowicie lub częściowo), który uzyskano z przeglądu badań. Uwzględniono koszty leków, ich podania, koszt procedury ECP w Medicare, koszty działań niepożądanych.

Wśród dostępnych metod leczenia CTCL najkorzystniejszy współczynnik ICER w stosunku do interferonu osiągnęła ECP (\$50,890/skuteczną odpowiedź ogółem). Beksaroten oraz vorinostat zostały zdominowane przez α -interferon.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście zgód na leczenie beksarotenenem pacjentów z CTCL, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 85 tys. do 1,2 mln złotych. Format przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji beksarotenu w zakresie kodów ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych uwzględniających ocenianą technologię, w tym 2 polskie oraz zalecenia wydane przez Prescrire.

Odnalezione wytyczne najczęściej dotyczą ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego. Beksaroten pojawia się w nich zarówno w I jak i II linii leczenia, praktycznie we wszystkich stadiach choroby, jako jedna z opcji terapeutycznych. Może być stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z interferonem alfa, PUVA, fotoferezą lub radioterapią.

W przypadku chłoniaków CD30+ wytyczne wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania beksarotenu.

Polskie zalecenia Polskiej Unii Onkologii z 2011 r., w części poświęconej leczeniu MF i SS wymieniają beksaroten w maści, natomiast nie wymienia się postaci doustnej. Przytacza się jednak zalecenia EORTC, w których wymienia się beksaroten jako opcję leczenia w II linii MF w stadium IA-IIB, I linii MS w stadium IVA i IVB oraz w II linii SS.

Wytyczne Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 r. rekomendują beksaroten w postaci doustnej, w dawce 300 mg/m² jako potencjalną opcję terapeutyczną leczenia I i II linii dla pacjentów chorych na: MF opornych na leczenie, we wszystkich stadiach IA-IIA, IIB-IVB, III; oraz SS w stadium III, IVA. Zaleca się dodatkowo kojarzenie terapii z fotoferezą pozaustrojową i INF α .

Prescrire (2002 r.) podsumowuje lek jako wysoko toksyczny, z niepewną skutecznością i stwierdza brak powodów do stosowania go.

W rekomendacjach zwraca się uwagę na konieczność monitorowania gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy.

Odnaleziono 2 rekomendacje finansowe: szkocką i francuską. Obydwie zalecają włączenie preparatu Targretin na listę leków refundowanych, w leczeniu w zaawansowanym CTCL, u pacjentów z nawrotem choroby po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu beksaroten (Targretin) w rozpoznaniach ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-34/2013, grudzień 2013 r. r.

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nelarabina jest prolekiem analogu deoksyguanozyny ara-G zarejestrowanym do leczenia białaczki limfoblastycznej oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T. Stosuje się ją w przypadku gdy co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu. Dostępne dane kliniczne niskiej jakości wskazują na użyteczność nelarabiny w wymienionych wskazaniach.

W związku z faktem, iż brak jest dowodów na skuteczność nelarabiny we wskazaniach innych niż wymienione we wskazaniach rejestracyjnych, stosowanie nelarabiny w leczeniu rozlanego chłoniaka niezziarniczego z małych komórek (C83.0) nie ma uzasadnienia. Także według dostępnych wytycznych klinicznych nelarabina stanowi opcję terapeutyczną jedynie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) (NCCN 2013 i NCI 2013), jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna, C83.0 - chłoniak niezziarniczy rozlany z małych komórek, C83.5 - chłoniak niezziarniczy rozlany limfoblastyczny w ramach chemioterapii niestandardowej.



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

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku < 20 lat, 24% w wieku ≥ 45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą.

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

ICD-10: C83.0 Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek i C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK).

W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania. Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim.

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny. Postać indolentna występuje głównie u osób w starszym wieku. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak z małych limfocytów (SLL), chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak z komórek strefy brzeżnej. Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne. Do bardzo agresywnych NHL zalicza się m.in. B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL).

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii. Nie wszystkie powolne NHL wymagają natychmiastowego leczenia. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. W przypadku bardzo agresywnych NHL leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie. U osób dorosłych, nelarabina zapewnia alternatywę leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu, głównie poprzez umożliwienie wykonania SCT u niektórych pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanymi do kodu wg ICD10: C91.0, C83.0 i C83.5. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

W leczeniu dzieci z T-ALL u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii komparatorem jest klofarabina. W populacji pacjentów z T-LBL oraz dorosłych z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii brak jest bezpośredniego komparatora dla nelarabiny.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: nelarabine, Atriance, Arranon, acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, non hodgkin lymphoma. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką. Ze względu na brak przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia w analizę klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Berg 2005 – otwarte badanie II fazy w populacji w wieku < 21 lat,
- DeAngelo 2007 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych,
- Gökbüget 2011 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych.

Odnaleziono także trwające, randomizowane badania kliniczne III fazy oraz badania II fazy z zastosowaniem nelarabiny u pacjentów z ALL/NHL zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i w przypadku nawrotu lub choroby odpornej na wcześniejsze leczenie.

W badaniu Berg 2005 u 27% pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m² (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a całkowita odpowiedź wystąpiła u 24% pacjentów. W grupie pacjentów w 1. wznowie choroby odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u 48% pacjentów. Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273 tygodnie, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 33%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 33 tygodnie. W grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,3 tygodni, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 14%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.

W badaniu DeAngelo 2007 odpowiedź na leczenie uzyskano u 41% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. Odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 37%. W grupie pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodni, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 36%. U pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 25%. W wyniku retrospektywnej analizy danych ustalono, iż u 7 spośród pacjentów uczestniczących w badaniu DeAngelo 2007 przeprowadzono SCT.

W badaniu Gökbüget 2011 odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, wyniósł 36%. 80% pacjentów, którzy uzyskali CR, poddano SCT. U 33% pacjentów po SCT uzyskano

trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32% odpowiednio dla grupy, która otrzymała >1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i 1 cykl terapii.

Nie odnaleziono publikacji badań I i II fazy dla populacji z rozpoznaniem indolentnych NHL kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C83.0.

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/ m²) i u dzieci (650 mg/ m²) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Iż najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Polsce nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 12 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie nelarabiną wyniosła w roku 2012 – 8 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 3 wnioski. Łączny koszt finansowania nelarabiny w ww. populacji wyniósł 681 tys. zł w 2012 r. oraz 442 tys. zł w do czerwca 2013r.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL/LBL i NHL. Rekomendacje NCCN 2013 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu ALL/LBL. Nelarabina jest wymieniana jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej u pacjentów z ALL/LBL po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Rekomendacja Prescrire wskazuje, iż dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu nelarabiny na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: HAS 2007, SMC 2008, AWSG 2009. 2 z nich wskazywały na efektywność kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5), AOTM-OT-431-37/2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 269/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:
C92; C92.0; C92.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w
ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C92.0; C92.7, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z wyłączeniem wskazań rejestracyjnych.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C92, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje międzynarodowe wskazują, że stosowanie azacytydyny może przynosić istotne korzyści kliniczne u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), szczególnie w przypadku AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Skuteczność substancji wyraża się między innymi poprawą takich punktów końcowych jak mediany całkowitego czasu przeżycia, wskaźnik 2-letniego przeżycia, odsetek pacjentów uniezależnionych od transfuzji krwinek czerwonych oraz odsetek całkowitej i częściowej remisji. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Lek jest refundowany w zdecydowanej większości krajów UE, w tym również w krajach o podobnym do Polski PKB. Pomimo statusu azacytydyny jako leku sierocznego, należy jednak podjąć starania w kierunku obniżenia ceny preparatu do progu opłacalności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: azacytydyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92 - białaczka szpikowa; C92.0 - ostra białaczka szpikowa; C92.7 - inna białaczka szpikowa.

Należy podkreślić fakt, że azacytydyna była już tematem prac w AOTM. W odniesieniu do leczenia ostrych białaczek szpikowych wydano następujące dokumenty:



- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011 r. oraz Rekomendacja nr 18/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. oraz Rekomendacja nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.

W ww. dokumentach uznano za uzasadnione utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ocenianych wskazaniach. W Stanowisku i Rekomendacji z dnia 25 lutego 2013 zaznaczono dodatkowo, iż warunkiem refundacji leku powinno być obniżenie jego ceny do poniżej progu opłacalności, wykazanego w analizie efektywności kosztowej.

Problem zdrowotny

Nazwa białaczka odnosi się do grupy chorób nowotworowych układu krwiotwórczego charakteryzujących się nieprawidłową proliferacją, dojrzewaniem i uwalnianiem krwinek białych ze szpiku kostnego i innych tkanek układu krwiotwórczego, naciekami narządowymi i obecnością niedojrzałych postaci tych komórek we krwi obwodowej. W zależności od przewagi różnych morfologicznie rodzajów komórek ulegających patologicznemu rozrostowi rozróżnia się wiele postaci białaczek. Generalnie ze względu na obraz i przebieg kliniczny dzieli się je na ostre i przewlekłe.

Białaczki ostre charakteryzują się proliferacją głównie komórek blastycznych, które utraciły zdolność różnicowania się i dojrzewania, natomiast białaczki przewlekłe proliferacją głównie komórek dojrzałych. W zależności od pochodzenia i charakteru komórek proliferujących oraz innych czynników wywołujących zaburzenia układu krwiotwórczego wyróżnia się całą gamę schorzeń sklasyfikowanych jako postaci białaczek.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Leczenie AML obejmuje:

- 1) indukcję remisji całkowitej (usunięcie masy guza); dodatkowo powtórzonej w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji;
- 2) konsolidację remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych;
- 3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zabiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:
 - allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
 - autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych;

- leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT;
 - obserwacja + kontrola OUN;
- 4) leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;
- 5) leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.

Zgodnie z wytycznymi European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest zbyt zaawansowana albo stan chorego zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azacytydyna jest lekiem przeciwnowotworowym, analogiem pirymidyn. Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać m.in. z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA.

Produkt leczniczy azacytydyna jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

- zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W ramach prac Komitetu Medycznych Produktów Sierocych (ang. Committee for Orphan Medicinal Product) przy EMA, preparat azacytydyny uzyskał status leku sierociego stosowanego w chorobach rzadkich w odniesieniu do zespołów mielodysplastycznych (2002 rok), oraz ostrej białaczki szpikowej (2007 rok).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych są: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), lub najlepsze leczenie wspomagające ze standardową chemioterapią (BSC + IC), lub najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC + LDC).

Według rekomendacji Polskiej Unii Onkologii z 2011r., polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz arabinozydu cytozyny (Ara-C) stosowanego przez 7 dni (tzw. program 3 + 7), przy czym stosuje się różne warianty tego leczenia.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azacytydyny w leczeniu białaczek szpikowych, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Z uwagi na fakt, iż ocena efektywności klinicznej azacytydyny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, została zawarta w poprzednich raportach AOTM, w ramach prac analitycznych przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach medycznych. Podczas wyszukiwania i późniejszej selekcji publikacji zastosowano ograniczenia umożliwiające uwzględnienie

wyłącznie dowodów o najwyższym poziomie wiarygodności i mogących mieć istotny wpływ na dalszą ocenę. Poszukiwano wyników nowych opublikowanych badań. Z uwagi na konstrukcję zlecenia, podczas selekcji publikacji wykluczono badania dotyczące MDS.

Nie odnaleziono badań dla azacytydyny w przebiegu innych chorób z grupy C92. Odnaleziono doniesienia na temat zastosowania w leczeniu kryzy blastycznej w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej (opis 5 pacjentów).

Nie odnaleziono badań umożliwiających wnioskowanie w odniesieniu do wskazań rejestracyjnych, omówionych w poprzednich rekomendacjach.

Terapia pomostowa (przed HSCT)

Odnaleziono badania odnoszące się do podawania azacytydyny (jako terapia pomostowa) u pacjentów poddawanych HSCT w przebiegu MDS lub CMML, świadczące o potencjalnej korzyści leku u części pacjentów (Field 2010, Field 2012). Nie odnaleziono takich badań dla AML.

Pacjenci z AML >30% blastów

Aktualnie jest prowadzone badanie III fazy u pacjentów w wieku > 65 lat z nowo rozpoznaną AML lub wtórną AML z >30% blastów (wyniki- luty 2014 r.).

Pacjenci po HSCT

Odnaleziono 2 badania kliniczne niskiej jakości, przeprowadzone na małych grupach (badanie I fazy de Lima 2010, 45 pacjentów oraz badanie III fazy bez randomizacji RELAZA 2012, 20 pacjentów), które wykazały, że stosowanie azacytydyny może przynosić potencjalne korzyści kliniczne u pacjentów z AML (lub MDS), którzy przeszli allogeniczny HSCT.

W badaniu Relaza 2012 u 16 pacjentów (80%) zaobserwowano odpowiedź na leczenie w postaci wzrostu chimeryzmu dawcy (CD34+) $\geq 80\%$ (n = 10, 50%) lub stabilizacji choroby (n = 6, 30%) w postaci braku nawrotu choroby.

Autorzy badania de Lima 2010 wskazują, że azacytydyna podawana w dawce 32 mg/m² na dobę przez 5 dni w 4 cyklach 30-dniowych może być skuteczną terapią i jest związana z akceptowalnym poziomem toksyczności po HSCT.

Pacjenci > 65 lat

W badaniu I/II fazy, Al-Ali HK 2012 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny u 40 pacjentów (średnia wiek 72 lata) z ostrą białaczką szpikową (AML) niekwalifikujących się lub opornych na chemioterapię. Po medianie czasu obserwacji 13 miesięcy, odpowiedź (całkowita remisja, częściowa remisja, poprawa hematologiczna) wynosiła 50% i 10% u nowo zdiagnozowanych i nawrotowych pacjentów (p = 0,008). Autorzy badania wnioskuje, że azacytydyna jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowaną AML.

W dużym badaniu I fazy, Quintás-Cardama 2012 przeanalizowano wyniki 671 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych z nowo rozpoznaną AML. Pacjenci byli leczeni intensywną chemioterapią (n=557; idarubicyna+ wysokie dawki cytarabiny) i azacytydynę (n=47) lub decytabiną (n=67). Odpowiedź całkowita pacjentów otrzymujących chemioterapię vs AZA/DEC (wyniki podano łącznie) wyniosła 42% i 28% (p= 0.001), 8 tygodniowa śmiertelność wyniosła 18% i 11%, (P=0.75). Dwuletnie przeżycie bez progresji choroby wyniosło 28% vs 39%, (P=0.843), natomiast mediana przeżycia (6.7 vs 6.5 m-ca, P=0.413) i była podobna w obu grupach. Wyniki badania pokazują, że terapia epigenetyczna (AZA/DEC) są związana z podobnym przeżyciem jak przy intensywnej chemioterapii u starszych pacjentów z nowo rozpoznaną AML.

Badania rejestrowe

Odnaleziono również 3 badania rejestrowe, które oceniały skuteczność praktyczną stosowania azacytydyny u pacjentów z AML: duńskie badanie Van der Helm 2011 (90 pacjentów, również pacjenci z MDS i CMML), włoskie badanie Murillo 2012 (82 pacjentów) oraz austriackie badanie Pleyer 2013 (155 pacjentów).

Wyniki wszystkich ww. badań wskazują, że podawanie azacytydyny może być skuteczną terapią u pacjentów z AML przede wszystkim w odniesieniu do całkowitego odsetka uzyskanych odpowiedzi (w tym całkowitej bądź częściowej: 32-45%). Dodatkowo, autorzy badania Pleyer 2013 wskazują, że

azacytydyna wydaje się być dobrze tolerowaną i skuteczną terapią u pacjentów z AML, szczególnie u starszych pacjentów, wcześniej leczonych z poziomem blastów w szpiku > 30% (stosowanie off-label).

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają szczegółowe omówienie profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. W badaniu Fenaux 2010 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w takich punktach końcowych jak:

- gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29; 0,78), p=0,003,
- hospitalizacje – RR 0,79 (0,62; 1,0), p=0,05 (wynik na granicy istotności statystycznej).

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjento-rok (RR 0,48 (95% CI: 0,44; 0,52), p<0,0001)".

Dodatkowa analiza uwzględniająca retrospektywne badanie Sudan 2006 (oceniające stosowanie AZA jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML zgodnie z definicją WHO) wskazuje, że najczęściej występowały takie działania niepożądane jak: neutropenia z gorączką, zapalenie płuc, zgon z powodu zakażenia po 3 osoby, małopłytkowość z krwawieniem, półpasiec, anoreksja, ropień okołodbytnicy, wysypka po 1 osobie.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane (> 2%), zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA-001) i zgłaszane również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 i CALGB 8921), obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Inne ciężkie działania niepożądane obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna i zapalenie płuc (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza (azacytydyna) wskazuje, że leczenie azacytydyna powinien rozpoczynać i kontrolować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Przed każdym cyklem leczenia należy dokonać oceny wątroby, nerek i krwi. Jeśli liczba krwinek zbyt mocno się obniży albo u pacjenta rozpoczną się zaburzenia czynności nerek, następny cykl leczenia powinien zostać odłożony lub należy zastosować niższą dawkę leku. U pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

Działania niepożądane uważane za możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem azacytydyny wystąpiły u 97% pacjentów według ChPL Vidaza. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi w czasie leczenia azacytydyną były: reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3-4); zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1-2), lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1-2).

Dodatkowe odnalezione badania nie zmieniają wnioskowania odnośnie opisanego we wcześniejszych rekomendacjach profilu bezpieczeństwa azacytydyny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ, refundacja azacytydyna dotyczyła w 2012 r./2013 r. w 88%/91% pacjentów z rozpoznaniem C92.0 (ostra białaczka szpikowa). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia (stan na 1 listopada 2013 r.) wskazanie to zostało objęte refundacją (w zakresie wskazań wymienianych w CHPL).

W odniesieniu do wskazań zleconych do oceny przez Ministra Zdrowia (C92, C92.0 oraz C92.7) w roku 2012 do NFZ wpłynęło 27 wniosków i wydano 43 zgody na sfinansowanie terapii w ramach chemioterapii niestandardowej na łączną kwotę 7,7 mln zł. W I połowie 2013 r. wpłynęło natomiast 21 wniosków i wydano 36 zgód na łączną kwotę 4,75 mln zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają szczegółowe omówienie rekomendacje odnośnie wskazania C92.0 ostra białaczka szpikowa wydane do lutego 2013. Odnaleziono 8

rekomendacji dla AML (Hiszpania, Holandia, Niemcy, Kanada - 2 rek., USA, Wielka Brytania, 1 rekomendacja międzynarodowa), wszystkie były rekomendacjami pozytywnymi. W większości dotyczyły AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dla ostrej białaczki szpikowej oraz dodatkowo innych białaczek szpikowych.

Odnaleziono dodatkowo 2 rekomendacje kliniczne, wskazujące na zasadność stosowania azacytydyny w AML. Nie odnaleziono rekomendacji dla azacytydyny w przebiegu innych chorób z grupy C92.

European Society for Medical Oncology, ESMO 2013 - pacjenci z chorobami współtowarzyszącymi i osoby starsze nie kwalifikujące się do leczenia intensywną chemioterapią powinni otrzymywać najlepsze leczeniem objawowe (BSC) lub paliatywne leczenie systemowe, które może zawierać cytarabinę w niskich dawkach lub leki demetylujące takie jak decytabina lub azacytydyna.

AlbertaHealth Service, USA 2011 - azacytydyna może być bezpiecznie podana po przeszczepieniu komórek macierzystych. Terapia może być związana z wydłużeniem przeżycie w podgrupie pacjentów z "powolną" progresją AML (azacytydyna jest stosowana w połączeniu z infuzją limfocytów dawcy).

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają omówienie 7 rekomendacji wydanych dla AML. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W wyniku ponownego wyszukiwania, nie odnaleziono innych dokumentów.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie azacytydyny we wskazaniach: C92; C92.0; C92.7 dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej, AOTM-BP-431-19(2)/2013, grudzień 2013 r.

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 270/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów
ICD-10: D35.0 i D44.3 realizowanego w ramach „Programu leczenia
w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie pegwisomantu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D35.0 i D44.3, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu, zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonist receptoru hormonu wzrostu. Jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny. Jego stosowanie ma więc podstawy jedynie w gruczolakach przysadki powodujących akromegalię. Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu sposobu finansowania poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert (pegwisomant)”, gdyż od czasu wydania przedmiotowego stanowiska nie ukazały się żadne nowe dane uzasadniające jego zmianę.

Jednocześnie Rada Przejrzystości nie znalazła żadnych danych uzasadniających finansowanie tego preparatu w rozpoznaniu D35.0.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 dotyczy przygotowania na podstawie 31e ustawy o świadczeniach (...) rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie: pegwisomantu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C35.0 i C44.3

Problem zdrowotny

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka) – (ang. Neoplasm of uncertain or unknown behaviour of endocrine glands - Pituitary gland)



Gruzołaki przysadki wg różnych źródeł stanowią od 10 do 25% wykrywanych guzów mózgu. Ocenia się, że spośród nich 5% to gruzołaki wydzielające hormon wzrostu (GH, somatotropina), a kolejne 5% wykazuje mieszane wydzielanie GH oraz innych hormonów, najczęściej prolaktyny (PRL). Ujawnienie się choroby przed zakończeniem wzrostu kości powoduje gigantyzm, po zamknięciu nasad kości długich – akromegalię.

Częstość występowania akromegalii: 50-70 / mln, zachorowalność – 4 / mln rocznie. W Polsce na akromegalię choruje ~ 2000 osób. Według niektórych źródeł akromegalia może dotyczyć do 130 osób / milion lub nawet 1000 osób / milion jeśli chodzi o akromegalię biochemiczną (zdefiniowaną jako podwyższony poziom IGF-I). Główną przyczyną zgonów w akromegalii są zdarzenia sercowo-naczyniowe (60%), następnie choroby układu oddechowego (25%) i nowotwory (15%).

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza) – (ang. Benign neoplasm of other and unspecified endocrine glands - Adrenal gland)

Niezłośliwe nowotwory nadnerczy są stosunkowo często występującą jednostką. Szacuje się, że w 5% wykonywanych badań CT z przyczyn niezwiązanych z nadnerczami znajduje się przypadkowe guzy w nadnerczu (incidentaloma).

Większość guzów nadnerczy jest hormonalnie nieczynna. Guzy hormonalnie czynne w zależności od produkowanego hormonu wywołują odrębne choroby:

- Wiryliizm nadnerczowy – spowodowany nadmiernym wydzielaniem androgenów nadnerczowych. W obrazie klinicznym dominują cechy wirylicacji takie jak hirsutyzm, łysienie. U chłopców dochodzi do przedwczesnego dojrzewania płciowego, u dorosłych mężczyzn dochodzi do bezpłodności. U dziewczynek choroba objawia się zaburzeniami dojrzewania płciowego, przerostem łechtaczki, zanikiem macicy. U kobiet występują nieregularne miesiączki i niepłodność. W leczeniu farmakologicznym stosuje się sterydy.
- Zespół Conna – związany z nadmiarem aldosteronu. Charakterystyczne są zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej: hipernatremia, hiperwoleミア, zasadowica, hipokaliemia. Do objawów klinicznych należą: osłabienie mięśniowe, parestezje, nadciśnienie tętnicze. W leczeniu farmakologicznym stosuje się antagonisty aldosteronu np. spironolakton, eplerenon oraz diuretyki oszczędzające potas.
- Zespół Cushinga – związany z nadmiarem kortyzolu. Charakterystyczna jest otyłość brzuszna, "księżycowata" twarz, zanik mięśni kończyn, zaburzenia glikemii, osłabienie, ścieńczenie skóry, utrudnione gojenie ran. W leczeniu farmakologicznym stosuje się metopiron, ketokonazol, aminoglutetymid.
- Pheochromocytoma – najczęściej łagodny guz wydzielający katecholaminy. W obrazie klinicznym dominują nagłe skoki ciśnienia tętniczego z towarzyszącymi zlewnymi potami, uczuciem niepokoju, bólem głowy, bólami dławicowymi. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwnadciśnieniowe.

Leczeniem z wyboru hormonalnie czynnych guzów nadnerczy jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Leczenie farmakologiczne stosuje się w zależności od charakterystyki guza. Guzy hormonalnie nieczynne mniejsze niż 4cm, o potwierdzonym niezłośliwym charakterze należy obserwować.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu. Pegwisomant wiąże się z receptorami hormonu wzrostu na powierzchni komórki blokując wiązanie się hormonu wzrostu z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny. Zahamowanie działania hormonu wzrostu przez pegwisomant prowadzi do obniżenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu - I (IGF-I) w surowicy, jak również innych powstających w wyniku stymulacji hormonalnej białek takich jak wolne IGF-I, wrażliwa na działanie kwasu podjednostka IGF-I (ALS) i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP-3).

Produkt leczniczy Somavert jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne interwencje rekomendowane w D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Chirurgia, radioterapia – leczenie radykalne jest leczeniem z wyboru.

Farmakoterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające oraz u chorych którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego:

- Analogi somatostatyny - oktreatyd, lanreotyd – wykazują ok. 50% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF1, redukcja wielkości guza
- Agonisty dopaminy - skuteczność w obniżaniu IGF-1 i redukcji obj. guza < 20%
- Terapia skojarzona analogami somatostatyny i pegwisomantem (mniejsze dawki) – porównywalna do monoterapii pegwisomantem skuteczność obniżania poziomu IGF-1, redukcja wielkości guza.

Alternatywne interwencje rekomendowane w D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Leczeniem z wyboru hormonalnie czynnych guzów nadnerczy jest chirurgiczne usunięcie. W przypadku nieoperacyjności guza lub przeciwwskazań do zabiegu stosuje się leczenie nastawione na kontrolę choroby zależne od rodzaju guza i rodzaju wydzielanych substancji. Guzy niewydzielające mniejsze niż 4cm należy obserwować.

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegwisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, dlatego nie sprecyzowano komparatorów.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-0396.

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu – 10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z placebo (Trainer 2000) oraz jego przedłużenie (Lely 2001) i 19 badań obserwacyjnych o niskiej jakości, w większości bez grupy kontrolnej, które różniły się metodologią i kryteriami włączenia pacjentów. W badaniu Trainer 2000 warunkiem włączenia nie była oporność na analogi somatostatyny. Badania uwzględniające populację osób nieskutecznie leczonych analogami somatostatyny to próby kliniczne bez randomizacji (rejstry i badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej).

Wśród odnalezionych badań obserwacyjnych tylko w jednym zastosowano grupę kontrolną w postaci chorych kontynuujących leczenie analogami somatostatyny (Zgliczyński 2007), charakteryzowało się ono małą liczebnością obserwowanej populacji (n=10).

- Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy

Szansa wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy (Trainer 2000) była prawie 6-krotnie, 28-krotnie i 43-krotnie wyższa w grupie pegwisomantu u pacjentów stosujących odpowiednio 10, 15, 20mg pegwisomantu w porównaniu do grupy placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji, zaś wynik jest znamieny statystycznie. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami na korzyść pegwisomantu w porównaniu z placebo odnotowano także w odniesieniu do normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy ogółem.

W rocznym przedłużeniu badania Trainer (Lely 2001) normalizacja stężenia IGF-1 wystąpiła u 97% pacjentów, w badaniach Drake 2001 i Herman-Bonert 2000 u 100% pacjentów po 1 roku i 2 latach obserwacji. W przypadku pozostałych badań odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy wyniósł po 1 roku leczenia od 62-75% pacjentów, po 2 i 3 latach odpowiednio 75% i 79%.

- Zmiana stężenia IGF-1 w surowicy

We wszystkich trzech grupach pacjentów w badaniu Trainer 2000 odnotowano znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1 po 3 miesiącach leczenia. Również różnice pomiędzy dawkami były znamienne statystycznie: 10 mg vs 15 mg, $p = 0,005$; 10 mg vs 20 mg, $p < 0,001$ i 15 mg vs 20 mg,

$p = 0,02$. Znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1 po terapii pegwisomantem w porównaniu do wartości początkowych odnotowano także w większości pozostałych badań o dłuższym okresie obserwacji i niższej jakości, w przypadku 6 badań nie podano informacji na temat istotności statystycznej wyników.

- Stężenie GH w surowicy

Różnice znamienne statystycznie na korzyść pegwisomantu w porównaniu do placebo odnotowano w badaniu Trainer 2000 po 3 miesiącach leczenia dla dawki 15 i 20 mg ($p < 0,001$), różnica pomiędzy placebo i dawką 10 mg była nieistotna statystycznie. Również w przedłużeniu Trainer 2000 (Lely 2001) po 6, 12 i 18 miesięcy terapii pegwisomantem zaobserwowano istotne zmiany stężenia hormonu wzrostu w surowicy względem wartości wyjściowej ($p < 0,05$). W przypadku pozostałych 2 badań obserwacyjnych znamienne statystycznie różnice zaobserwowano po 1 tyg. obserwacji ($p = 0,043$) a także po półrocznym i rocznym okresie terapii ($p = 0,03$).

- Objętość gruczolaka przysadki

Nie odnotowano zmian istotnych statystycznie po zastosowaniu pegwisomantu w porównaniu do placebo odnośnie wielkości guza po 3 miesiącach leczenia (Trainer 2000). Zmian znamienych statystycznie nie odnotowano również w badaniach Lely 2001, Buhk 2009 i Buchfelder 2009 po odpowiednio 1 roku, 2 latach i niecałych 2 latach leczenia. Z kolei w publikacji Colao 2006 u 4 (28,6%) pacjentów odnotowano istotną statystycznie redukcję wielkości guza o od 30,8% do 46,5% wielkości wyjściowej, natomiast u 2 pacjentów (14,3%) zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost objętości guza (o 39% i o 41%) po roku terapii. U pozostałych 8 pacjentów (57,1%) nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w wielkości nowotworu. W badaniu Trainer 2009 zmianę w rozmiarze gruczolaka zaobserwowano u 70 pacjentów (8,8%), z czego u 31 gruczolak się zmniejszył, u 22 osób zaobserwowano wzrost, dodatkowo u dwóch kolejnych osób wzrost guza nastąpił przed podaniem pegwisomantu. U pozostałych osób nie potwierdzono wzrostu guza, pomimo takiego podejrzenia przez badającego, lub też otrzymano sprzeczne wyniki badań.

- Jakość życia

W badaniu Trainer 2000 dla wszystkich stosowanych dawek pegwisomantu istotne statystycznie redukcje liczby punktów w porównaniu do placebo obserwowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA oraz podskali oceniającej zmęczenie po 3 miesiącach leczenia. W przypadku podskali oceniającej stopień opuchlizny tkanek miękkich oraz podskali oceniającej nadmierną potliwość znamienne redukcję liczby punktów w skalach w porównaniu do placebo odnotowano dla pegwisomantu w dawce 15 i 20 mg. Z kolei w badaniu Colao 2006 nie zaobserwowano istotnych zmian w odniesieniu do ocenianych podskali kwestionariusza SSSA po 1 roku terapii. W pozostałych dwóch badaniach, w których do oceny jakości życia użyto kwestionariusza PASQ – Schreiber 2007 (okres obserwacji 6 miesięcy) i Sievers 2010 (okres obserwacji ~ 1 rok), istotną poprawę zaobserwowano dla wyniku podskali oceniającej opuchliznę tkanek miękkich oraz punktacji ogólnej. Dodatkowo w publikacji Schreiber 2007 znamienne redukcję punktacji zaobserwowano dla podskali oceniającej ból głowy, ból stawów oraz ogólne warunki fizyczne, a w publikacji Sievers 2010 dla podskali dotyczącej parestezji i osiągniętego stanu zdrowia. W przypadku pozostałych podskal nie odnotowano różnic znamienych statystycznie względem wartości wyjściowych.

- Rozmiar pierścionka

W porównaniu z placebo (Trainer 2000), różnice obserwowane dla leku w dawce 10 mg okazały się nieistotne statystycznie po 3 miesiącach leczenia ($p = 0,16$), natomiast w przypadku wyższych dawek – 15 oraz 20 mg obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie opuchlizny rąk, ocenione w kontekście rozmiaru pierścionka ($p = 0,001$ oraz $p < 0,001$, odpowiednio dla obu dawek vs placebo). W badaniu Colao 2006 po roku terapii nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie po zastosowaniu pegwisomantu w odniesieniu do pomiaru wyjściowego.

- Metabolizm glukozy

W badaniu Trainer 2000 nie podano danych na temat metabolizmu glukozy. W publikacjach Lely 2001 (okres obserwacji 6, 12 i 18 miesięcy) i Zgliczyński 2007 (okres obserwacji 3 miesiące) nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia hemoglobiny glikowanej. W badaniach prezentujących dane dla populacji ITT istotny spadek stężenia hemoglobiny glikowanej w 12-miesięcznym okresie

obserwacji odnotowano w badaniu De Marinis 2007 ($p=0,02$) oraz w analizie długoterminowej Berg 2010 ($p=0,02$); natomiast w publikacji Schreiber 2007 redukcja osiągnęła znamienność w podgrupie pacjentów chorych na cukrzycę po 6 i 12 miesiącach terapii ($p<0,05$ i $p<0,01$). W 2 pozostałych publikacjach, odnotowano istotną redukcję tego parametru po 18 i 6 miesiącach obserwacji (Marazuela 2009 i Strasburger 2007).

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza) – (ang. Benign neoplasm of other and unspecified endocrine glands - Adrenal gland)

Nie odnaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegwisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy, stąd ocena kliniczna nie była możliwa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według danych NFZ z dnia 12.11.2013r., w 2012r. i 2013r. łączna kwota refundacji leków stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem D44.3 oraz D35.0 wyniosła:

- dla rozpoznania D44.3 w 2012 roku: 331 340 PLN, a w 2013 roku: 148 035 PLN
- dla rozpoznania D35.0 w 2013 roku: 705 784 PLN

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych uwzględniających wnioskowaną technologię. Rekomendacja polska nie wymienia pegwisomantu z nazwy. Pozostałe rekomendacje są pozytywne w odniesieniu do możliwości stosowania pegwisomantu w leczeniu akromegalii.

Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 2007 – PTE rekomenduje stosowanie przed zabiegiem operacyjnym analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (Sandostatin LAR lub Somatuline Autogel) w celu normalizacji poziomu lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1.

Medicine Reports 2010 - Terapia za pomocą pegwisomantu jest wskazana, gdy zawiodą inne metody leczenia. Wskazane jest monitorowanie objętości guza u wszystkich pacjentów stosujących pegwisomant. Terapia kombinowana pegwisomantu z analogami somatostatyny wydaje się być równie skuteczna jak monoterapia pegwisomantem i jest tańsza ze względu na niższą dawkę pegwisomantu potrzebną do normalizacji poziomu IGF-I.

Guidelines for Acromegaly Management: An Update 2009 – zaproponowano pięć poziomów postępowania w akromegalii. Poziom czwarty obejmuje postępowanie zależne od wyniku MR. Jeśli nie stwierdzono efektu wzrostu masy – stosuje się antagonistę receptora hormonu wzrostu (GH) pegwisomant (DR), jeśli stwierdza się odrost guza - radioterapię (DR).

French Annales d'Endocrinologie 2009 - Terapię pegwisomantem zaleca się jako trzecią lub czwartą linię leczenia w przypadku braku właściwej odpowiedzi na leczenie operacyjne lub radioterapię, oporności na analogi somatostatyny i/lub nietolerancję na nie. Lek może też być stosowany w skojarzeniu z analogami somatostatyny.

Australian Prescriber, 2009 - Pegwisomant normalizuje poziom IGF-1 u ponad 90% pacjentów z akromegalią. Może być stosowany u pacjentów, którym nie pomogło leczenie operacyjne i którzy są oporni na leczenie analogami somatostatyny. Jest bardzo dobrze tolerowany i gromadzone są długoterminowe dane dotyczące jego bezpieczeństwa, ale może powodować zwiększoną aktywność aminotransferaz wykazywaną w testach czynności wątroby.

Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS, 2006 - Pegwisomant jest trzecią linią leczenia u tych pacjentów, u których leczenie operacyjne i/lub radioterapia i konwencjonalna farmakoterapia nie przyniosły efektów lub którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie agonistami dopaminy lub analogami somatostatyny.

American Association of Clinical Endocrinologists 2011 - pegwisomant wykazuje pod 90% skuteczność w obniżaniu poziomu IGF-1. By osiągnąć odpowiednią koszt-efektywność jego cena powinna być niższa o 1/3. Stosowanie skojarzonej terapii z analogami somatostatyny pozwala zmniejszyć dawkę leków i w konsekwencji koszty.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne wydane przez instytucje zajmujące się oceną HTA.

INAMI 2003-2006, oraz francuski HAS 2004 pozytywnie rekomendują finansowanie pegwisomantu w leczeniu akromegalii u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie operacyjne i/lub radioterapię, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie było tolerowane.

Dwie rekomendacje Scottish Medicines Consortium 2006 oraz The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC 2006) nie rekomendują finansowania terapii pegwisomantem, ponieważ nie jest kosztowo- efektywna w porównaniu do dostępnych terapii.

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nie znaleziono w literaturze zastosowań preparatu pegwisomant w niezłośliwych nowotworach nadnerczy.

Dodatkowe uwagi Rady

D44.3 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (przysadka)

Nowotwory niezłośliwe przysadki to jedne z częściej występujących guzów w obrębie OUN. W przypadku hormonalnie czynnych guzów leczeniem z wyboru jest usunięcie chirurgiczne. Farmakoterapia pozwala kontrolować objawy choroby, nie jest nakierowana na wyleczenie.

pegwisomant znajduje zastosowanie w gruczolakach przysadki wydzielających hormon wzrostu.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych i 4 rekomendacje z zakresu finansowania. Eksperti są zgodni co do skuteczności preparatu pegwisomant w kontrolowaniu przebiegu choroby wyrażonym obniżeniem poziomu IGF-1. Uwagi wymaga możliwość powiększenia się guza po podaniu preparatu.

Kosztowo-efektywność preparatu pegwisomant pozostaje wątpliwa. Zwraca się uwagę na możliwość prowadzenia terapii skojarzonej pegwisomantem i analogami somatostatyny co pozwala zredukować dawkę leków (przyjmowanie codziennie vs. Przyjmowanie 2x w tygodniu) i w konsekwencji również ograniczyć koszty.

D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza)

Nowotwory niezłośliwe nadnercza to zróżnicowana grupa chorób. Guzy hormonalnie nieczynne najczęściej są przypadkowym znaleziskiem (incydentaloma). Guzy hormonalnie czynne zaburzą funkcjonowanie organizmu dając objawy chorób charakterystycznych dla nadmiaru danego hormonu. Leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny. Leczenie farmakologiczne nastawione jest na ograniczanie objawów, przeciwdziałanie powikłaniom i poprawę jakości życia.

Nie znaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu pegwisomant we wskazaniu D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

W dostępnej literaturze (sprawdzono m. in. bazę PubMed) nie odnaleziono doniesień o stosowaniu preparatu pegwisomant we wskazaniu D35.0 Nowotwór niezłośliwy (nadnercza).

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Pegvisomant w rozpoznaniach ICD-10: D35.0 i D44.3 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- BP-431-20-2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 378/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum 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: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S. U chorych z podejrzeniem niedoboru białek C i S nie można wykonać badań podczas stosowania VKA. Wprawdzie American Heart Association (2013) zaleca także odstawienie heparyn na 3-6 tygodni, ale w przypadkach dużego ryzyka zakrzepowego może to być niebezpieczne dla pacjenta, więc stosuje się terapię pomostową heparynami drobnocząsteczkowymi.

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 **dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum** 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 dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum, 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 pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|--|---|----------------|---|
| 312 | Dalteparinum natricum | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412 | | |
| 313 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511 | | |
| 314 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610 | | |
| 315 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719 | | |
| 316 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410 | | |
| 317 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519 | | |
| 318 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618 | | |
| 319 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717 | | |
| 320 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818 | | |
| 443 | | Enoxaparinum natricum | | |
| 444 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427 | | | |
| 445 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821 | | | |
| 446 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920 | | | |
| 447 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026 | | | |
| 448 | Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429 | | | |
| 449 | Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528 | | | |
| 744 | Nadroparinum calcicum | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621 | | |
| 745 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720 | | |
| 746 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829 | | |
| 747 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821 | | |
| 748 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920 | | |
| 749 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932 | | |
| 750 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038 | | |
| 751 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137 | | |

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

Białka C i białka S to endogenne antykoagulanty, które pośredniczą w utrzymaniu równowagi czynników krzepnięcia i utrzymaniu hemostazy. Białko C jest zależną od witaminy K glikoproteiną,

syntetyzowaną w wątrobie. Krąży w krwi jako nieaktywny prekursor enzymu. Białko C jest aktywowane przez trombinę związaną z trombomoduliną, białkiem błony komórki śródbłonkowej. Aktywne białko C jest proteazą serynową mającą działanie przeciwzakrzepowe poprzez inaktywację czynników krzepnięcia Va i VIIIa, (koniecznych do aktywacji czynnika X i generacji trombiny). Aktywność katalityczna aktywowanego białka C jest znacznie zwiększona przez zależne od witaminy K białko S, będące kofaktorem białka C. Funkcją białka S jest inaktywacja czynnika Va i czynnika VII. Czas półtrwania białka C i S to odpowiednio 8 i 30 godzin.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum: Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

Enoxaparinum natricum: Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne obejmują zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF) z śródbłonka naczyniowego do krwioobiegu.

Nadroparinum calcicum: Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. Działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wnioskowanych wskazaniach. Ekspert kliniczny nie wskazał technologii alternatywnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie systematycznym Cohn 2012 autorzy podkreślają brak dostępnych badań RCT lub badań z grupą kontrolną dotyczących diagnostyki trombofilii. Wskazują na potrzebę przeprowadzenia badania RCT, które pozwoliłoby określić korzyści takiej diagnostyki w redukcji nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Prace pogładowe wskazane przez eksperta są zgodne z przedstawionymi rekomendacjami klinicznymi. Publikacja Khor 2010 wskazuje dodatkowo, że doustna antykoagulacja powinna być przerwana na minimum 10 dni przed badaniem. W publikacji Wypasek 2013 zaznaczono natomiast, że w niektórych przypadkach należy rozważyć zastosowanie terapii pomostowej podczas diagnostyki niedoborów białka C i białka S alternatywnymi antykoagulantami, takimi jak heparyny drobnocząsteczkowe.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie natrafiono w bazach FDA, EMA, URPL na komunikaty bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy oceny wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania heparyny we wskazaniu diagnostyka białka c i białka s. Rekomendacje kliniczne opracowane przez NHS i Fundację Udaru Mózgu wydały pozytywną opinię na temat oznaczania poziomu białka c i białka s w czasie stosowania terapii heparyną. Natomiast American Heart Association zaleca zaprzestanie terapii heparyną, co najmniej 3-6 tygodni przed badaniem.

Odnaleziono 5 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 1 rekomendację PBAC, 2 rekomendację SMC oraz 2 rekomendację HAS. Wszystkie prezentowane rekomendacje finansowe dotyczyły refundacji substancji dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w innych wskazaniach niż będące przedmiotem zlecenia MZ. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanych substancji czynnych we wskazaniu będącym przedmiotem zlecenia MZ.

Ekspert kliniczny uważa za słuszne dalsze finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 raportu skróconego Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-434-5/2013, Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 379/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

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

Uzasadnienie

Zarówno rekomendacje kliniczne, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA. Także martwica skóry u leczonych VKA jest wskazaniem do zastąpienia jej heparyną, najczęściej drobnocząsteczkową.

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 **dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum** 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 dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum, 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 | |
|----------------|--|---|---|--|---|
| 312 | Dalteparinum natricum | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412 | 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych | Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA. | |
| 313 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511 | | | |
| 314 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610 | | | |
| 315 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719 | | | |
| 316 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410 | | | |
| 317 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519 | | | |
| 318 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618 | | | |
| 319 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717 | | | |
| 320 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818 | | | |
| 443 | | Enoxaparinum natricum | | | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328 |
| 444 | | | | | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427 |
| 445 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821 | | | | |
| 446 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920 | | | | |
| 447 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026 | | | | |
| 448 | Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429 | | | | |
| 449 | Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528 | | | | |
| 744 | Nadroparinum calcicum | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621 | | | |
| 745 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720 | | | |
| 746 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829 | | | |
| 747 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821 | | | |
| 748 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920 | | | |
| 749 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932 | | | |
| 750 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038 | | | |
| 751 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137 | | | |

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

Pochodne 4-hydroksykumaryny, czyli warfaryna, acenokumarol i fenoprokumon, są związkami o działaniu antagonistycznym do witaminy K (VKA). Pochodne te stosuje się jako leki pierwszego wyboru w przewlekłej profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z migotaniem przedsionków, sztucznymi zastawkami serca oraz żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Przeciwwkrzepliwym efektem działania VKA polega na zahamowaniu aktywności enzymatycznej kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K. Konsekwencją jest niedobór zredukowanej postaci witaminy K (hydroksychinonu), która jest niezbędna do g-karboksylacji zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum: Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwwkrzepliwie właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy

Enoxaparinum natricum: Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwwkrzepliwie i przeciwzapalne obejmują zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF) z śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu.

Nadroparinum calcicum: Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. Działa przeciwwkrzepliwie poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych u chorych wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych oraz u kobiet w ciąży wymagających przewlekłego leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) można rozważyć stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych. W świetle ostatnich badań nowe leki przeciwwkrzepliwie (rywaroksaban) mogą także stanowić alternatywę dla VKA, z wyjątkiem pacjentek ciężarnych. W przypadku niestabilności poziomu współczynnika czasu protrombinowego (INR) o nieustalanej przyczynie, w tym genetycznie uwarunkowanej tendencji do dużej zmienności tego parametru, czy też oporności na doustne antykoagulanty z grupy VKA, stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w profilaktyce nawrotu i długoterminowym leczeniu ŻChZZ powinno mieć miejsce jedynie w przypadku braku możliwości zastosowania innych metod terapeutycznych. Decyzja o rodzaju leczenia antykoagulacyjnego w profilaktyce wtórnej ŻChZZ przy użyciu HDCZ powinna się opierać na indywidualnej ocenie czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak również na ocenie ryzyka powikłań krwotocznych i innych przeciwwskazań. Heparyny drobnocząsteczkowe i heparyna niefrakcjonowana są rekomendowane w przypadku wystąpienia martwicy skóry indukowanej przez VKA. Zaleca się natychmiastowe odstawienie doustnej antykoagulacji i włączenie heparyn niefrakcjonowanych (HNF) lub HDCz.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie odnaleziono w bazach FDA, EMA, URPL komunikatów bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA niemożliwe było oszacowanie wpływu stosowania przedmiotowych technologii medycznych na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne opracowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network, European Society of Cardiology oraz 2 prace zbiorowe polskich towarzystw i organizacji naukowych. Rekomendacje włączone do analizy dotyczyły zastosowania substancji czynnych: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w przypadkach schorzeń, które wymagają przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K. Można do nich zaliczyć między innymi: powikłania zakrzepowo-zatorowe u osób z migotaniem przedsionków, sztucznymi zastawkami serca, zatorowość płucną oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. W przedstawionych rekomendacjach, jako najczęstsze przyczyny przeciwwskazań do stosowania VKA wymieniane są: współistniejący nowotwór, ciąża, nadmiernie podwyższony poziom INR a także powikłania krwotoczne, martwica skóry.

Odnaleziono 5 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 1 rekomendację PBAC, 2 rekomendację SMC oraz 2 rekomendację HAS. Wszystkie prezentowane rekomendacje finansowe dotyczyły refundacji substancji dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w innych wskazaniach niż będące przedmiotem zlecenia MZ. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanych substancji czynnych we wnioskowanym wskazaniu.

Eksperti kliniczni uważają za słuszne dalsze finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 raportu skróconego Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-434-7/2013, Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA), grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 380/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum 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: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

Terapia pomostowa w okresie okołoperacyjnym jest rekomendowana i powszechnie praktykowana.

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 **dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum** 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 dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum, 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 pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|--|---|--|---|
| 312 | Dalteparinum natricum | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412 | | |
| 313 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511 | | |
| 314 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610 | | |
| 315 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719 | | |
| 316 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410 | | |
| 317 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519 | | |
| 318 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618 | | |
| 319 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717 | | |
| 320 | | Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818 | | |
| 443 | | Enoxaparinum natricum | | |
| 444 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427 | | | |
| 445 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821 | | | |
| 446 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920 | | | |
| 447 | Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026 | | | |
| 448 | Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429 | | | |
| 449 | Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528 | | | |
| 744 | Nadroparinum calcicum | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621 | |
| 745 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720 | | |
| 746 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829 | | |
| 747 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821 | | |
| 748 | | Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920 | | |
| 749 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932 | | |
| 750 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038 | | |
| 751 | | Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137 | | |

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

Według wytycznych ACCP (American College of Chest Physicians) terapia pomostowa (tj. leczenie w okresie okołoperacyjnym, gdy odstawiono leki będące antagonistami witaminy K (VKA)) opiera się na włączeniu heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) i heparyny niefrakcjonowanej (HNF) w dawce

terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Szacuje się, że u 30% chorych, u których odstawiono VKA przed zabiegiem inwazyjnym, obserwuje się znaczne wahania INR w pierwszym miesiącu po ponownym włączeniu leku.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum: Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy

Enoxaparinum natricum: Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne obejmują zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF) z śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu.

Nadroparinum calcicum: Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. Działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wnioskowanych wskazaniach. W toku prac analitycznych otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów, w których nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Autorzy włączonego do analizy badania pierwotnego uznali, że terapia pomostowa nie jest konieczna podczas drobnych zabiegów w obrębie zębów i dziąseł; może jednak odgrywać rolę podczas większych zabiegów chirurgicznych i operacji.

Wyniki przeglądów systematycznych sugerują natomiast, że u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub operacjom, u których zastosowano terapię pomostową okołozabiegowo, istnieje statystycznie większe ryzyko krwawień oraz podobne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów bez pomostowania. Antykoagulacja pomostowa, szczególnie w dawkach terapeutycznych oraz u pacjentów bez ryzyka zakrzepu poddawanych procedurom medycznym, powinna być unikana w okresie okołozabiegowym. Wyniki badań sugerują także, iż podczas procedur inwazyjnych doustna antykoagulacja może stanowić bezpieczną alternatywę w porównaniu do pomostowania z udziałem heparyn. Należy zwrócić jednak uwagę, że metaanaliza w podgrupach w przeglądzie Ghanbari 2012 wykazała, że choć w badaniach obserwacyjnych terapia warfaryną była korzystniejsza niż pomostowanie, podobnych wyników nie obserwowano w badaniach RCT. W większości analiz zaznaczono, że ograniczenia metodologiczne nie pozwalają na jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pomostowej i wydanie rekomendacji w tym zakresie wymaga dalszych zadań.

Amerykańska Food and Drug Administration (FDA) w dniu 06.11.2013 wydała komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków przeciwzakrzepowych. FDA zaleca, by pracownicy służby zdrowia, dokładnie rozważyli czas umieszczenia i usuwania cewnika kręgosłupa u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, takie jak heparyny drobnocząsteczkowe i opóźnili terapię lekami przeciwzakrzepowymi przez pewien okres czasu po usunięciu cewnika.

W przypadku enoksaparyny, umieszczanie lub usuwanie cewnika kręgosłupa należy opóźnić o co najmniej 12 godzin po podaniu dawek profilaktycznych, takich jak te stosowane w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich. Dłuższe opóźnienia (24 godz.) są odpowiednie w przypadku pacjentów przyjmujących wysokie dawki terapeutyczne enoksaparyny (1 mg / kg dwa razy na dobę lub 1,5 mg /

kg raz na dobę). Po zabiegu usunięcia cewnika, enoksaparyna, powinna być podana nie wcześniej niż po 4 godzinach od zabiegu.

Zdaniem FDA, takie postępowanie powinno zmniejszyć ryzyko krwawienia rdzenia kręgowego, a w konsekwencji pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia krwiaka zewnątrzoponowego lub rdzeniowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne niemożliwe było oszacowanie wpływu stosowania przedmiotowych technologii medycznych na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, z których 3 są autorstwa polskich towarzystw i organizacji naukowych. Rekomendacje zagraniczne zostały opracowane przez European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, American College of Chest Physicians, Heart Association European oraz Thrombosis Interest Group of Canada. Rekomendacje włączone do analizy dotyczyły zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej w terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami. Zgodnie z cytowanymi rekomendacjami, dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum są zalecane w terapii pomostowej u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. ESC/EHRA/EAPCI, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz The Thrombosis Interest Group of Canada w swoich rekomendacjach wyrażają wątpliwości czy zasadne jest wprowadzanie okołoperacyjnej terapii pomostowej u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Odnaleziono 5 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 1 rekomendację PBAC, 2 rekomendację SMC oraz 2 rekomendację HAS. Wszystkie prezentowane rekomendacje finansowe dotyczyły refundacji substancji dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w innych wskazaniach niż będące przedmiotem zlecenia MZ. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanych substancji czynnych we wskazaniu będącym przedmiotem zlecenia MZ.

Eksperci kliniczni uważają za słuszne dalsze finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 raportu skróconego Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-434-8/2013, Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 381/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne:
amiloridum + hydrochlorothiazidum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje amiloridum + hydrochlorothiazidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amilorid, hydrochlorotiazyd). Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej, ale leki te są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **amiloridum + hydrochlorothiazidum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-------------------------------|--|---|
| 1 | Amiloridum + Hydrochlorothiaz | Tialorid, tabl., 5+50 mg, 50 szt., 5909990206025 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 2 | idum | Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg, 50 szt., 5909990373819 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 301/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: amilorid + hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
3. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 382/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
aprepitantum
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 substancję czynną: aprepitantum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka.

Uzasadnienie

Wyniki badań klinicznych i codzienna praktyka potwierdzają skuteczność aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. Leki są rekomendowane w wymienionych wskazaniach w zaleceniach klinicznych wielu towarzystw naukowych. Warunkiem dalszego finansowania jest zapewnienie efektywności kosztowej interwencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **aprepitantum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 3 | Aprepitantum | Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg, 3 kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg), 5909990007387 | wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| | | | doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 383/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
atorvastatinum
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 substancję czynną: atorwastatyną, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.

Uzasadnienie

Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność atorwastatyny u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Również brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci, na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzających skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przestankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z przewlekłą chorobą nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą



typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych na dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **atorvastatinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|----------------|--|--|
| 4 | Atorvastatinum | Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787586 | ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów |
| 5 | | Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787609 | |
| 6 | | Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787647 | |
| 7 | | Atorgamma, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990792290 | |
| 8 | | Atorgamma, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990792573 | |
| 9 | | Atorgamma, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990792887 | |
| 10 | | Atoris, tabl. powl., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990336647 | |
| 11 | | Atoris, tabl. powl., 20 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990419173 | |
| 12 | | Atoris, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990623464 | |
| 13 | | Atoris, tabl. powl., 40 mg, 60 tabl., 5909990623471 | |
| 14 | | Atoris, tabl. powl., 40 mg, 90 tabl. (9 blistrów x 10), 5909990623488 | |
| 15 | | Atoris, tabl. powl., 30 mg, 30 tabl., 5909990885282 | |
| 16 | | Atoris, tabl. powl., 30 mg, 60 szt., 5909990885299 | |
| 17 | | Atoris, tabl. powl., 60 mg, 30 tabl., 5909990885336 | |
| 18 | | Atoris, tabl. powl., 80 mg, 30 tabl., 5909990885374 | |
| 19 | | Atoris, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990991815 | |
| 20 | | Atoris, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990991914 | |
| 21 | | Atoris, tabl. powl., 20 mg, 60 tabl., 5909991013806 | |
| 22 | | Atorvastatin Arrow, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990961368 | |
| 23 | | Atorvastatin Arrow, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990961474 | |
| 24 | | Atorvastatin Arrow, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990961573 | |
| 25 | | Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg, 30 szt., 5909990887279 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 26 | | Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg, 30 szt., 5909990887286 | |
| 27 | | Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma), tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990848904 | |
| 28 | | Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma), tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990849086 | |
| 29 | | Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma), tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990849246 | |
| 30 | | Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990077847 | |
| 31 | | Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990077939 | |
| 32 | | Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078028 | |
| 33 | | Atorvox, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990573400 | |
| 34 | | Atorvox, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990573530 | |
| 35 | | Atorvox, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990573547 | |
| 36 | | Atorvox, tabl. powl., 80 mg, 30 tabl., 5909990849390 | |
| 37 | | Atractin, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078141 | |
| 38 | | Atractin, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078264 | |
| 39 | | Atractin, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990078356 | |
| 40 | | Atrox, tabl. powl., 80 mg, 30 szt., 5909991011383 | |
| 41 | | Atrox 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991124618 | |
| 42 | | Atrox 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991124717 | |
| 43 | | Atrox 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991124816 | |
| 44 | | Corator, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991150914 | |
| 45 | | Corator, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991151010 | |
| 46 | | Corator, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991151119 | |
| 47 | | Lambrinex, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990905508 | |
| 48 | | Lambrinex, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990905638 | |
| 49 | | Lambrinex, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990905782 | |
| 50 | | Larus, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078530 | |
| 51 | | Larus, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078707 | |
| 52 | | Larus, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078790 | |
| 53 | | Pharmastatin, tabl. powl., 40 mg, 30 szt., 5909990745340 | |
| 54 | | Pharmastatin, tabl. powl., 20 mg, 30 szt., 5909990745579 | |
| 55 | | Pharmastatin, tabl. powl., 10 mg, 30 szt., 5909990745807 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrowane, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 56 | | Storvas, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755547 | |
| 57 | | Storvas, tabl. powł., 80 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755554 | |
| 58 | | Storvas, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755561 | |
| 59 | | Storvas, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755578 | |
| 60 | | Torvacard, tabl. powł., 80 mg, 30 tabl., 5909990957071 | |
| 61 | | Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990338290 | |
| 62 | | Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990338368 | |
| 63 | | Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990338436 | |
| 64 | | Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990338443 | |
| 65 | | Torvalipin, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990053179 | |
| 66 | | Torvalipin, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990053230 | |
| 67 | | Torvalipin, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990053278 | |
| 68 | | Tulip, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990998814 | |
| 69 | | Tulip, tabl. powł., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990998821 | |
| 70 | | Tulip, tabl. powł., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990998838 | |
| 71 | | Tulip, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990998913 | |
| 72 | | Tulip, tabl. powł., 20 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990998920 | |
| 73 | | Tulip, tabl. powł., 20 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990998937 | |
| 74 | | Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl., 5909990810161 | |
| 75 | | Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg, 30 szt., 5909990810208 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 384/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
azathioprinum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia toczniowa u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z nieswoistym zapaleniem jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami.

Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **azathioprinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 76 | Azathioprinum | Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819 | nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; |
| 77 | | Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826 | zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia toczniowa u dzieci do 18 roku życia |
| 78 | | Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211 | |
| 79 | | Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810 | |

.....
 Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
 prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii
- Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii
- Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 328/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu tej opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 385/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
benazeprilum
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 substancję czynną: benazeprilum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu renoprotekcyjnym u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: benazeprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających benazeprilum, nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **benazeprilum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 80 | Benazeprilum | Lotensin, tabl. powł., 5 mg, 28 tabl. (2 | leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| | | blist.po 14 szt.), 5909990118816 | życia |
| 81 | | Lotensin, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990118915 | |
| 82 | | Lotensin, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990119011 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 386/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
candesartanum cilexetilum
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 substancję czynną: candesartanum cilexetilum, w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających candesartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających candesartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **candesartanum cilexetilum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------------------|---|---|
| 83 | Candesartanum cilexetilum | Atacand, tabl. , 16 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990430116 | nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia |
| 84 | | Atacand, tabl., 8 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990430017 | |
| 85 | | Atacand, tabl., 8 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990430024 | |
| 86 | | Atacand, tabl., 16 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990430123 | |
| 87 | | Candepres, tabl., 8 mg, 28 tabl., 5909990739592 | |
| 88 | | Candepres, tabl., 16 mg, 28 tabl., 5909990739653 | |
| 89 | | Carzap, tabl., 8 mg, 28 tabl., 5909990937080 | |
| 90 | | Carzap, tabl., 8 mg, 56 tabl., 5909990937103 | |
| 91 | | Carzap, tabl., 16 mg, 28 tabl., 5909990937172 | |
| 92 | | Carzap, tabl., 16 mg, 56 tabl., 5909990937196 | |
| 93 | | Carzap, tabl., 32 mg, 28 tabl., 5909990937264 | |
| 94 | | Kandesar, tabl., 8 mg, 28 tabl., 5909990962839 | |
| 95 | | Kandesar, tabl., 16 mg, 28 tabl., 5909990962945 | |
| 96 | | Karbis, tabl., 8 mg, 28 tabl., 5909990772162 | |
| 97 | | Karbis, tabl. , 8 mg, 56 tabl., 5909990772179 | |
| 98 | | Karbis, tabl., 16 mg, 28 tabl., 5909990772193 | |
| 99 | | Karbis, tabl. , 16 mg, 56 tabl., 5909990772209 | |
| 100 | | Karbis, tabl. , 32 mg, 28 tabl., 5909990772230 | |
| 101 | | Ranacand, tabl., 16 mg, 28 tabl., 5909990801350 | |
| 102 | | Ranacand, tabl., 8 mg, 28 tabl., 5909990801367 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 387/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
captoprilum
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 substancję czynną: captoprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w przypadku niewydolności serca innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających captoprilum w przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **captoprilum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 103 | Captoprilum | Captopril Polfarmex, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495238 | niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia |
| 104 | | Captopril Polfarmex, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495337 | |
| 105 | | Captopril Polfarmex, tabl., 12,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990830817 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 342/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 388/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
carbamazepinum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: karbamazepina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w stanach po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; w napadach padaczkowych w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu - profilaktyka; w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające.

Uzasadnienie

Leczenie bólu pojawiającego się w przebiegu choroby nowotworowej zależy od jego intensywności i rodzaju. W leczeniu bólu nowotworowego o charakterze neuropatycznym wykorzystuje się leki o działaniu przeciwdrgawkowym. Brak bezpośrednich, płynących z badań klinicznych wysokiej jakości, w tej populacji pacjentów, dowodów na skuteczność karbamazepiny, jednakże biorąc pod uwagę jej skuteczność w bólach neuropatycznych, zastosowanie karbamazepiny jako leczenia wspomagającego w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów nie budzi wątpliwości. Benzodiazepiny są powszechnie stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci, jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych, jak i dzieci z pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **carbamazepinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|----------------|---|--|
| 106 | Carbamazepinum | Amizepin, tabl., 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990043910 | stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające |
| 107 | | Finlepsin, tabl., 200 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014117 | |
| 108 | | Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991030315 | |
| 109 | | Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991014216 | |
| 110 | | Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014223 | |
| 111 | | Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244515 | |
| 112 | | Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244614 | |
| 113 | | Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 100 ml, 5909990341917 | |
| 114 | | Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924 | |
| 115 | | Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl., 5909990120215 | |
| 116 | | Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl., 5909990120116 | |
| 117 | | Timonil 150 retard, tabl., 150 mg, 50 tabl., 5909990751013 | |
| 118 | | Timonil 300 retard, tabl., 300 mg, 50 tabl., 5909990751211 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 389/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:

carvedilolum

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję karwedilolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia

Uzasadnienie

Stosowanie karwedilolu w populacji pediatrycznej w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **carvedilolum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 119 | Carvedilolum | Atram 12,5, tabl., 12,5 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) 5909990570430 | zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia |
| 120 | | Atram 25, tabl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990570409 | |
| 121 | | Atram 6,25, tabl., 6,25 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) 5909990570454 | |
| 122 | | Avedol, tabl. powl., 6,25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990074051 | |
| 123 | | Avedol, tabl. powl., 12,5 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990074099 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 124 | | Avedol, tabl. powl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990074129 | |
| 125 | | Carvedigamma 12,5 mg, tabl. powl., 12,5 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990419654 | |
| 126 | | Carvedigamma 25 mg, tabl. powl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990419609 | |
| 127 | | Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powl., 6,25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990419685 | |
| 128 | | Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 6,25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990727100 | |
| 129 | | Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 12,5 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990727148 | |
| 130 | | Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990727193 | |
| 131 | | Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 6,25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990338788 | |
| 132 | | Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 12,5 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990338856 | |
| 133 | | Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990338931 | |
| 134 | | Carvetrend, tabl., 3,125 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) 5909991016814 | |
| 135 | | Carvetrend, tabl., 6,25 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) 5909991016913 | |
| 136 | | Carvetrend, tabl., 12,5 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) 5909991017019 | |
| 137 | | Carvetrend, tabl., 25 mg 30 tabl. (blist.) 5909991017118 | |
| 138 | | Coryol, tabl., 6,25 mg 30 tabl. (blist.) 5909990983315 | |
| 139 | | Coryol 12,5, tabl., 12,5 mg 30 tabl. 5909990216505 | |
| 140 | | Coryol 25, tabl., 25 mg 30 tabl. 5909990216567 | |
| 141 | | Coryol 3,125, tabl., 3,125 mg 30 tabl. 5909990216604 | |
| 142 | | Dilatrend, tabl., 6,25 mg 30 tabl. 5909990716111 | |
| 143 | | Dilatrend, tabl., 25 mg 30 tabl. 5909990717613 | |
| 144 | | Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg 30 tabl. 5909990048465 | |
| 145 | | Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg 100 tabl. 5909990048472 | |
| 146 | | Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg 30 tabl. 5909990048489 | |
| 147 | | Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg 100 tabl. 5909990048496 | |
| 148 | | Hypoten, tabl. powl., 25 mg 30 tabl. 5909990048502 | |
| 149 | | Hypoten, tabl. powl., 25 mg 100 tabl. 5909990048540 | |
| 150 | | Symtrend, tabl. powl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990074662 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 151 | | Symtrend, tabl. powł., 12,5 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990074754 | |
| 152 | | Symtrend, tabl. powł., 6,25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990074792 | |
| 153 | | Vivacor, tabl., 25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990687862 | |
| 154 | | Vivacor, tabl., 25 mg 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) 5909990687879 | |
| 155 | | Vivacor, tabl., 6,25 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990687886 | |
| 156 | | Vivacor, tabl., 6,25 mg 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) 5909990687893 | |
| 157 | | Vivacor, tabl., 12,5 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990687909 | |
| 158 | | Vivacor, tabl., 12,5 mg 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) 5909990687930 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 390/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
chloroquinum
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 chlorochinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej, poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla chlorochiny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **chloroquinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 159 | Chloroquinum | Arechin, tabl., 250 mg 30 tabl. 5909990061914 | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 391/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
ciclosporinum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

- 1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;*
- 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;*

Uzasadnienie

Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w niżej wymienionych dziesięciu wskazaniach.

- 1. Choroby autoimmunizacyjne;*
- 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;*
- 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;*
- 4. Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia - LGL);*
- 5. Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; pure red cell aplasia - PRCA;*
- 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS);*
- 7. Zespół hemofagocytowy (HLH);*
- 8. Małopłytkowości oporne na leczenie;*
- 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);*
- 10. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

Przedmiot wniosku



Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **ciclosporinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 160 | Ciclosporinum | Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289 | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; nefropatia toczniowa u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia |
| 161 | | Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357 | |
| 162 | | Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463 | |
| 163 | | Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426 | |
| 164 | | Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946525 | |
| 165 | | Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946624 | |
| 166 | | Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716 | |
| 167 | | Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616 | |
| 168 | | Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715 | |
| 169 | | Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814 | |
| 170 | | Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913 | |
| 171 | | Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 356/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 392/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
colecalfiferolum (vit. D3)
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną colecalfiferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w przewlekłej chorobie nerek, w profilaktyce osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; w profilaktyce osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi.

Uzasadnienie

Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów, powodujących krzywicę u dzieci, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, zmniejszenie odporności i wiele innych powikłań u dorosłych. Szczególne znaczenie stosowania tej witaminy polega na zapobieganiu i leczeniu nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Polskie zalecenia z 2011 r. wskazują, iż preparaty wapnia i witaminy D3 są podstawą profilaktyki osteoporozy, w której podstawowymi lekami są preparaty witaminy D3.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **colecalfiferolum (vit. D3)**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|----------------------------|--|---|
| 172 | Colecalciferolum (vit. D3) | Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218 | Przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; Profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi |
| 173 | | Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818 | |
| 174 | | Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną colecalciferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 362/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne colecalciferolum (vit. D3) i risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 393/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
dalteparinum natricum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Zarówno odnalezione skąpe opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **dalteparinum natricum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-----------------------|---|--|
| 175 | Dalteparinum natricum | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412 | zespól antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespól antyfosfolipidowy - diagnostyka; |
| 176 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511 | niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby |
| 177 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610 | nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie |
| 178 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719 | przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub |
| 179 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410 | innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w |
| 180 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519 | przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego |
| 181 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618 | stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do |
| 182 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717 | stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) |
| 183 | | Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818 | powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 394/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
dexamethasonum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniach: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja .

Uzasadnienie

Deksametazon, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, działa m.in. przeciwzapalnie i przeciwobrzękowo, przez co zmniejsza ucisk guza na zakończenia nerwowe, co pośrednio przyczynia się do zmniejszenia bólu nowotworowego oraz nudności i wymiotów, zwłaszcza związanych z chemioterapią i radioterapią. W leczeniu wspomagającym nowotworów złośliwych jest glikokortykosteroidem z wyboru, ze względu na długotrwałe działanie (36-54 godzin po podaniu) i najmniejsze niepożądane działania mineralokortykoidowe (obrzęki, nadciśnienie). Dowody średniej jakości wskazują na skuteczność deksametazonu, jako dodatkowego leku wspomagającego w wymienionych wskazaniach. Jest on rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu przez większość towarzystw krajowych i międzynarodowych. Lek jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej w Polsce, szczególnie w zespołach wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i ucisku rdzenia kręgowego oraz bólach wynikających z niedrożności przewodu pokarmowego i bólach kostnych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **dexamethasonum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|----------------|---|---|
| 184 | Dexamethasonum | Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg, 20 tabl., 5909990170418 | nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja |
| 185 | | Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990170517 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 286/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynną deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: deksametazon i furosemid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 395/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
doxazosinum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia dla produktów leczniczych zawierających doksazosynę w ilości 4 mg oraz przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia dla produktów leczniczych zawierających doksazosynę w ilości 1 i 2 mg

Proponuje się dalsze finansowanie na obecnych warunkach tj. poziom odpłatności pacjenta: 30%, w ramach grupy limitowej 76,0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Uzasadnienie

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



klinicznego uzasadnienia dla stosowania najwyższej dawki doxazosyny w leczeniu neurogennej bądź nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **doxazosinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 186 | Doxazosinum | Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg, 30 tabl., 5909990969517 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 187 | | Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg, 30 tabl., 5909990969616 | |
| 188 | Doxazosinum | Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg, 30 tabl., 5909990969715 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |
| 189 | | Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990431410 | |
| 190 | | Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg, 30 tabl., 5909990431519 | |
| 191 | | Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990037957 | |
| 192 | | Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990790951 | |
| 193 | | Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 90 tabl., 5909990884582 | |
| 194 | Doxazosinum | Doxanorm, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990854318 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 195 | | Doxanorm, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990854417 | |
| 196 | Doxazosinum | Doxanorm, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990854516 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |
| 197 | Doxazosinum | Doxar, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990484911 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 198 | | Doxar, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990485017 | |
| 199 | Doxazosinum | Doxar, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990485116 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |
| 200 | Doxazosinum | Doxonex, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909991149611 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 201 | Doxazosinum | Doxonex, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909991149710 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |
| 202 | | Dozox, tabl., 4 mg, 30 tabl., 5901720140005 | |
| 203 | | Dozox, tabl., 4 mg, 90 tabl., 5901720140012 | |
| 204 | Doxazosinum | Kamiren, tabl., 2 mg, 30 tabl., 5909990491315 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 205 | Doxazosinum | Kamiren, tabl., 4 mg, 30 tabl., 5909990491414 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 206 | | Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990022571 | |
| 207 | | Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 60 szt., 5909991013820 | |
| 208 | Doxazosinum | Prostatic 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905515 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 209 | Doxazosinum | Prostatic 4, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905614 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |
| 210 | Doxazosinum | Zoxon 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990903320 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia |
| 211 | | Zoxon 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903429 | |
| 212 | Doxazosinum | Zoxon 4, tabl., 4 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990080267 | przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia |
| 213 | | Zoxon 4, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903511 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 279/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna we wskazaniach: neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii
- Opinia Rady Przejrzystości nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 396/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
enalaprilum
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 substancję czynną: enalaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w przypadku niewydolności serca innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających enalaprilum w przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **enalaprilum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 214 | Enalaprilum | Enarenal, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014934 | niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia |
| 215 | | Enarenal, tabl., 5 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990014958 | |
| 216 | | Enarenal, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990015030 | |
| 217 | | Enarenal, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990015054 | |
| 218 | | Enarenal, tabl., 20 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990020829 | |
| 219 | | Enarenal, tabl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990020836 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 342/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 397/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
enoxaparinum natrium
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Zarówno odnalezione skąpe opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **enoxaparinum natricum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-----------------------|--|--|
| 220 | Enoxaparinum natricum | Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328 | zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA |
| 221 | | Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427 | |
| 222 | | Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821 | |
| 223 | | Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920 | |
| 224 | | Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026 | |
| 225 | | Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429 | |
| 226 | | Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 398/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:

furosemidum

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Furosemid jest lekiem moczopędnym, do którego wskazaniami są m.in. obrzęki w niewydolności krążenia i obrzęku mózgu. Objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym wywołują silne bóle głowy, głównie spowodowane obrzękiem mózgu. Leczenie moczopędnym furosemidem zmniejsza objętość krwi krążącej i zmniejsza obrzęk mózgu, więc można uznać jego stosowanie w tym wskazaniu jako wspomagające, czyli zgodne z ChPL. Profilaktyczne podawanie furosemidu jest stosowaniem leku poza wskazaniami, ale jest uznanym i praktycznie stosowanym sposobem zapobiegania obrzękowi mózgu u chorych z przerzutami do mózgu. Stosowanie furosemidu w każdej niewydolności serca można uznać za stosowanie leku zgodnie z ChPL, gdyż zmniejszenie obciążenia wstępnego serca jest korzystne także w niewydolności serca bez ewidentnych objawów zastoinowej niewydolności serca.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **furosemidum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 227 | Furosemidum | Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990223794 | objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka lub leczenie wspomagające; niewydolność serca inna niż określona w ChPL |
| 228 | | Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990135028 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: deksametazon i furosemid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 399/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
gabapentinum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: gabapentinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Uzasadnienie

Randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z 2012 r wykazało większą skuteczność gabapentyny, w porównaniu z placebo, w neuropatycznym bólu nowotworowym u chorych leczonych opioidowymi preparatami przeciwbólowymi. Tym samym potwierdziło to wynik badania klinicznego z 2004 r. Gabapentyna jest więc skuteczna w leczeniu wspomagającym działanie preparatów przeciwbólowych u chorych na nowotwory.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **gabapentinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 229 | Gabapentinum | Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990714322 | ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory |
| 230 | | Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990714452 | |
| 231 | | Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990714605 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 232 | | Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990338542 | |
| 233 | | Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909990338658 | |
| 234 | | Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990339495 | |
| 235 | | Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990339600 | |
| 236 | | Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990339709 | |
| 237 | | Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990651535 | |
| 238 | | Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990651566 | |
| 239 | | Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990651603 | |
| 240 | | Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990769216 | |
| 241 | | Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990769315 | |
| 242 | | Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990769414 | |
| 243 | | Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909991017422 | |
| 244 | | Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909991017521 | |
| 245 | | Symleptic, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990685554 | |
| 246 | | Symleptic, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990685561 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 400/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
hydrocortisonum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

W przebiegu nowotworów występują różne powikłania skórne o charakterze zapalno-alericznym, które mogą być skutecznie leczone tanimi preparatami hydrokortyzonu. Nie ma na ten temat randomizowanych badań klinicznych, ale obserwacje i praktyka kliniczna przemawiają za refundacją preparatów hydrokortyzonu stosowanych zewnętrznie na powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **hydrocortisonum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-----------------|---|--|
| 247 | Hydrocortisonum | Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 15 g, 5909990950317 | powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL |
| 248 | | Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml, 5909990229215 | |



.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 366/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: hydrocortisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 401/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
ketoprofenum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Nie ma kontrolowanych badań, ani rekomendacji towarzystw naukowych dotyczących stosowania ketoprofenu w bólach w przebiegu chorób nowotworowych i mało prawdopodobne jest przeprowadzenie takich badań w przyszłości. W tej sytuacji zasadne jest zaakceptowanie powszechnego stosowania ketoprofenu w Polsce w leczeniu skojarzonym silnych bólów nowotworowych i refundowanie tego przeciwbólowego i przeciwzapalnego leku w ww. wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **ketoprofenum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 249 | Ketoprofenum | Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 | ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| | | szt.), 5909990412112 | |
| 250 | | Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 20 kaps. (2 blist.po 10 szt.), 5909990413317 | |
| 251 | | Ketonal, kaps. twarde, 50 mg, 30 kaps., 5909990046492 | |
| 252 | | Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 10 amp.a 2 ml, 5909990659524 | |
| 253 | | Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990064694 | |
| 254 | | Ketonal forte, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., 5909990046485 | |
| 255 | | Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg, 20 kaps., 5909990794522 | |
| 256 | | Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg, 20 kaps., 5909990794553 | |
| 257 | | Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 10 amp po 2ml, 5909990794607 | |
| 258 | | Ketores, kaps., 100 mg, 14 kaps., 5909990813315 | |
| 259 | | Ketores, kaps., 100 mg, 20 kaps., 5909990813322 | |
| 260 | | Ketores, kaps., 200 mg, 20 kaps., 5909990813421 | |
| 261 | | Profenid, czopki, 100 mg, 10 czop., 5909990098514 | |
| 262 | | Profenid, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990760718 | |
| 263 | | Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 14 tabl. (1 blist.a 14 szt.), 5909990790418 | |
| 264 | | Refastin, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990675593 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 271/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.**

**w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów
ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach „Programu
leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak jak dotychczas randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w wskazanych we wniosku rozpoznaniach Rada nie znalazła argumentów przemawiających za utrzymaniem finansowania tej technologii lekowej w wymienionych wskazaniach z pieniędzy publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: łopatką i kości długie kończyny górnej (ICD10: C40.0); trzon macicy (ICD10: C54); mózdzek (ICD10: 71.6) w programie chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe.



Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chłoniaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guzy i zniekształcenie zarysu kończyny – objawy są związane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu).

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się w Polsce około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Podstawowym objawem klinicznym raka endometrium są acykliczne krwawienia z dróg rodnych przed menopauzą oraz krwawienia, plamienia, a także ropne upławy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie.

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji. Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie bewacyzumabu do obrotu w Polsce: 12 stycznia 2005.

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana, jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana, jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną.

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Bewacyzumab neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu:

- Leczenie nowotworów łopatki i kości długich kończyny górnej: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
- Leczenie nowotworów trzonu macicy: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
- Leczenie nowotworów mózdzku: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. Odnaleziono jedynie badanie II fazy Vredenburgh 2007 oceniające skuteczność bewacyzumabu w schemacie z irinotekaniem (refundowany w nowotworach mózdzku) w nawrotach gwiaździka złośliwego. Bewacyzumab podawano w dawce 10 mg/kg m.c., co 2 tygodnie w 6-tygodniowym cyklu chemioterapii. W badaniu oceniano 32 pacjentów. Radiologicznie potwierdzoną odpowiedź na leczenie uzyskano u 63% pacjentów. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 23 tygodnie (95%CI: 15-30). 6-miesięczny czas wolny od progresji uzyskało 38% pacjentów, a 6-miesięczne przeżycie całkowite 72% pacjentów.

Odnaleziono jedno niekomparatywne badanie fazy II Aghajanian 2011 oceniające skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nowotworem endometrium macicy, u których nie uzyskano regresji lub zaobserwowano nawrót choroby po 1-2 cyklach chemioterapii. W badaniu uczestniczyły 52 pacjentki. Mediana wieku wyniosła 62 lata. Bewacyzumab podawano dożylnie w dawce 15 mg/kg m.c., co 3 tygodnie do progresji choroby lub niepożądanego działania toksycznego. U 7 pacjentek (13,5%) uzyskano odpowiedź na leczenie (u 1 całkowitą odpowiedź, a u 6 częściową odpowiedź). U 21 pacjentek uzyskano co najmniej 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca, a przeżycie całkowite 10,5 miesiąca.

W badaniu nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z sześciostopniową skalą intensywności (0-5), gdzie stopień zero odpowiada zdarzeniom niepożądanym o najmniejszym nasileniu, a stopień 5 zdarzeniom o najwyższym nasileniu. U jednego pacjenta zaobserwowano krwotok z żołądka (stopień 4); u jednego pacjenta zaobserwowano krwotok z odbytu (stopień 3). U dwóch pacjentów zanotowano wystąpienie zatoru lub zakrzepicy (stopień 3 i 4). U dwóch pacjentów zdiagnozowano proteinurię (stopień 3 i 4). U jednego pacjenta zaobserwowano obniżone ciśnienie krwi (stopień 3), a u 4 nadciśnienie (stopień 3).

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Odnaleziono wyłącznie jeden opis przypadku dokumentujący użycie bewacyzumabu w leczeniu przerzutów niedrobnokomórkowego raka płuca do kości. U pacjenta zastosowano bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. podawany co 3 tygodnie. Uzyskano brak progresji choroby w czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy. U pacjenta stosowano również terapię onkotermiczną.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.

Odnaleziono komunikat FDA dotyczący zdarzeń niepożądanych bewacyzumabu raportowanych po dacie rejestracji leku. Ostrzeżenia FDA dotyczyły możliwych: powikłań chirurgicznych oraz powikłań gojenia się ran, martwiczego zapalenia powięzi, niewydolności jajników, martwicy kości szczęki, a także żylnych powikłań zakrzepowych u pacjentów, u których stosowano bewacyzumab.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami, bewacyzumab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

W 2013 roku Narodowy Fundusz Zdrowia finansował leczenie bewacyzumabem w przedmiotowych wskazaniach w następujących kwotach: C40.0 – 105 916,86 PLN; C54 – 124 800,00 PLN; C71.6 – 30 892,47 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych dotyczących przedmiotowych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). 3 rekomendacje dotyczyły nowotworów układu nerwowego (nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących nowotworów mózdzku). Rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie bewacyzumabu w nawrotach gwiaździaka, głównie jako terapia ostatniej szansy. 3 rekomendacje dotyczyły terapii nowotworów trzonu macicy, dwie z nich nie odniosły się do stosowania bewacyzumabu, a jedna (NCCN 2012) rekomendowała bewacyzumab u pacjentów z nowotworem nawrotowym lub u pacjentów, u których uzyskano progresję w 1 lub 2 cyklu stosowania innej chemioterapii. 3 rekomendacje dotyczyły leczenia nowotworów kości, jednak żadna z nich nie odniosła się do stosowania bewacyzumabu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Bewacyzumab, W rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 40.0; C54; C71.6 Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-RK-431-22/2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Uzasadnienie

Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C48.0 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej: Przestrzeń zaotrzewnowa; C.17.9 - Jelito cienkie, nie określone; C48 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej; C16.8 - Zmiana przekraczająca granice żołądka; C16.9 - Żołądek, nie określony; C17.0 - Dwunastnica; C17.2 - Jelito kręte i C48.2 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej: Otrzewna, nie określona, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

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



Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16.1, 16.8, 16.9), nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.0, C17.2, C17.9), nowotworami złośliwymi przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48, C48.0, C48.2, C48.8) oraz nowotworami złośliwymi tarczycy (ICD-10: C73). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors) oraz raka tarczycy.

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. Nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST w stadium początkowym jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem imatynibu. U pacjentów z GIST w stadium nieresekcyjnym stosowany jest imatynib (I linia leczenia) oraz sunitynib (II linia leczenia). W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych lub leczenie alternatywnymi lekami (m.in. inhibitorami HSP90, mTOR, IGFR-1, lub HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię.

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy (rak brodawkowaty, rak pęcherzykowy, rak anaplastyczny) bądź z komórek C wytwarzających kalcytoninę (rak rdzeniasty). Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT). Ekspozycja na promieniowanie jonizujące to jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowatego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii. Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie, szacuje się, że populacja chorych wymagająca leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia obejmuje około 20 tys. osób. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. rż. Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na

podstawie BAC lub po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. W przypadkach nieoperacyjnych raka tarczycy można rozpoznać na podstawie biopsji, raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Leczenie uzupełniające ¹³¹I dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Leczenie rozsiewu raków z wykorzystaniem ¹³¹I zróżnicowanych tarczycy można prowadzić z intencją radykalną lub paliatywną. Radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT) stosowana jest w anaplastycznym raku tarczycy, w raku zróżnicowanym po niedoszczętnej resekcji i braku możliwości wykonania operacji wtórnej oraz leczenia ¹³¹I, jak również w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. U blisko 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej w skutek przerzutów do płuc. Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, które wiąże się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego w dramatycznych okolicznościach (śmierć z uduszenia). W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, i to niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii. Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro, hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Produkt leczniczy sorafenib (Nexavar) w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto, sorafenib (Nexafar) finansowany jest w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Alternatywne technologie medyczne

Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu, finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Zdaniem eksperta klinicznego brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, a z wnioskowaną terapią można porównać jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi alternatywnie do sorafenibu w tej populacji pacjentów mogą być stosowane inne inhibitory kinaz tyrozynowych (nilotynib, dasatynib, regorafenib) oraz inhibitory HSP90, inhibitory mTOR, inhibitory IGFR-1, inhibitory HDAC, jak również BSC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi sorafenib w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib, sunitynib, pazopanib).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST oraz raka tarczycy. Analiza została przygotowana w oparciu o systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Tan 2010) dotyczący stosowania inhibitorów angiogenezy (sorafenib, vandetanib, axitinib) w leczeniu przerzutowego raka tarczycy. Jego celem była ocena korzyści i ryzyka stosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu przerzutowego raka tarczycy, w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono jednak żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono także 2 badania pierwotne:

- 1 badanie RCT III fazy, kontrolowane placebo, dotyczące zaawansowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (DECISION trial), opisane w 1 publikacji pełnotekstowej (Brose 2011) oraz w 2 abstraktach konferencyjnych (Brose 2013, Schlumberger 2013), a także w rejestrze clinicaltrials.gov;
- 1 badanie prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem (Park 2012).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który okazał się istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mca vs 5,8 mca; HR 0,58, 95% CI 0,45-0,75; $p < 0.0001$). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego RR (CR+PR), jak i DCR (CR+PR+SD), odnotowano istotnie statystyczną różnicę między ramionami badania, na korzyść sorafenibu (12,2% vs 0,5% oraz 86,2% vs 74,6%).

W badaniu DECISION oceniano także jakość życia. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, pacjenci leczeni sorafenibem mieli niższe wyniki dla FACT-G, EQ-5D Indeks i EQ-5D VAS. We wszystkich trzech skalach pomiarowych zaobserwowano małe różnice, co wskazuje na niewielki, ale wykrywalny wpływ terapii sorafenibem na HRQoL, na korzyść placebo.

Zarówno poważne działania niepożądane, jak i pozostałe, istotnie częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib (37,2% vs 26,3% oraz 97,6% vs 81,8%). Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie. Poważne działania niepożądane występowały w pojedynczych przypadkach (<5%).

W badaniu Park 2012, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca, mediana OS zaś 9,7 miesiąca.

Większość występujących zdarzeń niepożądanych stanowiły AE 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane skutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopa, wysypka, nadciśnienie i biegunka.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym FDA, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach ChPL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka,

tyśnienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, tyśnienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do stosowania sorafenibu z wieloma lekami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście do kilkudziesięciu zgód na leczenie sorafenibem pacjentów z GIST i rakiem tarczycy, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 80 tys. do 1,3 mln złotych. Format przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Dane z KRN mówią o ponad 8 tysiącach zachorowań rocznie na nowotwory określone kodami: C16, C17, C48 i C73. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą całych grup nowotworów o określonej lokalizacji, w dowolnym stadium. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji sorafenibu w zakresie kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73. w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianych wskazaniach.

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST oraz raka tarczycy zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Natomiast, w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych sorafenibu w GIST oraz raku tarczycy.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-26/27-2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.

Uzasadnienie

Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.

Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyniki badania DECISION, przedstawione w 2013 roku, które potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Zachęcające wyniki tego badania spowodowały, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C16.1 - Dno żołądka, C48.8 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, C73 - Nowotwór złośliwy tarczycy, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

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



Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16.1, 16.8, 16.9), nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.0, C17.2, C17.9), nowotworami złośliwymi przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48, C48.0, C48.2, C48.8) oraz nowotworami złośliwymi tarczycy (ICD-10: C73). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors) oraz raka tarczycy.

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. Nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST w stadium początkowym jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem imatynibu. U pacjentów z GIST w stadium nieresekcyjnym stosowany jest imatynib (I linia leczenia) oraz sunitynib (II linia leczenia). W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych lub leczenie alternatywnymi lekami (m.in. inhibitorami HSP90, mTOR, IGFR-1, lub HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię.

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy (rak brodawkowaty, rak pęcherzykowy, rak anaplastyczny) bądź z komórek C wytwarzających kalcytoninę (rak rdzeniasty). Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT). Ekspozycja na promieniowanie jonizujące to jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowatego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii. Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie, szacuje się, że populacja chorych wymagająca leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia obejmuje około 20 tys. osób. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. rż. Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na

podstawie BAC lub po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. W przypadkach nieoperacyjnych raka tarczycy można rozpoznać na podstawie biopsji, raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Leczenie uzupełniające ¹³¹I dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Leczenie rozsiewu raków z wykorzystaniem ¹³¹I zróżnicowanych tarczycy można prowadzić z intencją radykalną lub paliatywną. Radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT) stosowana jest w anaplastycznym raku tarczycy, w raku zróżnicowanym po niedoszczętnej resekcji i braku możliwości wykonania operacji wtórnej oraz leczenia ¹³¹I, jak również w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. U blisko 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej w skutek przerzutów do płuc. Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, które wiąże się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego w dramatycznych okolicznościach (śmierć z uduszenia). W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, i to niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii. Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro, hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Produkt leczniczy sorafenib (Nexavar) w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto, sorafenib (Nexafar) finansowany jest w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Alternatywne technologie medyczne

Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu, finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Zdaniem eksperta klinicznego brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, a z wnioskowaną terapią można porównać jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi alternatywnie do sorafenibu w tej populacji pacjentów mogą być stosowane inne inhibitory kinaz tyrozynowych (nilotynib, dasatynib, regorafenib) oraz inhibitory HSP90, inhibitory mTOR, inhibitory IGFR-1, inhibitory HDAC, jak również BSC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi sorafenib w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib, sunitynib, pazopanib).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST oraz raka tarczycy. Analiza została przygotowana w oparciu o systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Tan 2010) dotyczący stosowania inhibitorów angiogenezy (sorafenib, vandetanib, axitinib) w leczeniu przerzutowego raka tarczycy. Jego celem była ocena korzyści i ryzyka stosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu przerzutowego raka tarczycy, w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono jednak żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono także 2 badania pierwotne:

- 1 badanie RCT III fazy, kontrolowane placebo, dotyczące zaawansowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (DECISION trial), opisane w 1 publikacji pełnotekstowej (Brose 2011) oraz w 2 abstraktach konferencyjnych (Brose 2013, Schlumberger 2013), a także w rejestrze clinicaltrials.gov;
- 1 badanie prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynbem (Park 2012).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który okazał się istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mca vs 5,8 mca; HR 0,58, 95% CI 0,45-0,75; $p < 0.0001$). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego RR (CR+PR), jak i DCR (CR+PR+SD), odnotowano istotnie statystyczną różnicę między ramionami badania, na korzyść sorafenibu (12,2% vs 0,5% oraz 86,2% vs 74,6%).

W badaniu DECISION oceniano także jakość życia. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, pacjenci leczeni sorafenibem mieli niższe wyniki dla FACT-G, EQ-5D Indeks i EQ-5D VAS. We wszystkich trzech skalach pomiarowych zaobserwowano małe różnice, co wskazuje na niewielki, ale wykrywalny wpływ terapii sorafenibem na HRQoL, na korzyść placebo.

Zarówno poważne działania niepożądane, jak i pozostałe, istotnie częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib (37,2% vs 26,3% oraz 97,6% vs 81,8%). Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie. Poważne działania niepożądane występowały w pojedynczych przypadkach (<5%).

W badaniu Park 2012, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca, mediana OS zaś 9,7 miesiąca.

Większość występujących zdarzeń niepożądanych stanowiły AE 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane skutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopa, wysypka, nadciśnienie i biegunka.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym FDA, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach ChPL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka,

tyśnienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, tyśnienie, zespół, dłoniowo podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do stosowania sorafenibu z wieloma lekami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście do kilkudziesięciu zgód na leczenie sorafenibem pacjentów z GIST i rakiem tarczycy, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 80 tys. do 1,3 mln złotych. Format przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Dane z KRN mówią o ponad 8 tysiącach zachorowań rocznie na nowotwory określone kodami: C16, C17, C48 i C73. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą całych grup nowotworów o określonej lokalizacji, w dowolnym stadium. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji sorafenibu w zakresie kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73. w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianych wskazaniach.

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST oraz raka tarczycy zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Natomiast, w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych sorafenibu w GIST oraz raku tarczycy.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu sorafenibu (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-26/27-2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 402/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:

lamotryginum

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Lamotygina jest bardzo skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym w monoterapii, także, w przypadku padaczki lekoopornej, który może być przydatny jako postępowanie wspomagające u chorych z przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego po epizodzie padaczkowym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **lamotryginum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 265 | Lamotryginum | Epitrigine 100 Mg, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334766 | stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające |
| 266 | | Epitrigine 25 Mg, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334742 | |
| 267 | | Epitrigine 50 Mg, tabl. powł., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334759 | |
| 268 | | Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,1 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990225149 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 269 | | Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,05 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990225170 | |
| 270 | | Lamilept, tabl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038480 | |
| 271 | | Lamilept, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038565 | |
| 272 | | Lamilept, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038701 | |
| 273 | | Lamitrin, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990346219 | |
| 274 | | Lamitrin, tabl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990346318 | |
| 275 | | Lamitrin, tabl., 100 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990346325 | |
| 276 | | Lamitrin, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990354818 | |
| 277 | | Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787111 | |
| 278 | | Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787210 | |
| 279 | | Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787319 | |
| 280 | | Lamotrix, tabl., 100 mg, 90 tabl., 5909990961092 | |
| 281 | | Lamotrix, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909991006419 | |
| 282 | | Lamotrix, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909991006518 | |
| 283 | | Lamotrix, tabl., 100 mg, 30 tabl., 5909991006617 | |
| 284 | | Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057382 | |
| 285 | | Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057566 | |
| 286 | | Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057597 | |
| 287 | | Plexxo 100, tabl., 100 mg, 30 tabl., 5909990972616 | |
| 288 | | Plexxo 25, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990972418 | |
| 289 | | Plexxo 50, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990972517 | |
| 290 | | Symla 100, tabl., 100 mg, 30 tabl., 5909990045303 | |
| 291 | | Symla 25, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990045280 | |
| 292 | | Symla 50, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990045266 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 403/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
lanreotidum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Działanie lanreotydu jest udowodnione. Wg ChPL lanreotyd przeznaczony jest do leczenia objawów akromegalii i guzów neuroendokrynnych. Lek jest skuteczny we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL. Trudna jest interpretacja, czy jest to stosowanie poza wskazaniami, gdyż w zasadzie jedyną nowotworową przyczyną hiperinsulinizmu jest insulinoma, czyli guz endokryny z komórek beta trzustki, co w zasadzie pokrywa się ze wskazaniami z ChPL.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **lanreotidum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 293 | Lanreotidum | Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz, 5909991094515 | hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL |
| 294 | | Somatuline Autogel, roztwór do | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| | | wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909991094614 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreotyd, lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreotyd, lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 404/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
lansoprazolum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Pomimo braku dowodów naukowych i rekomendacji towarzystw naukowych, lansoprazol jest obecnie stosowany w Polsce w chorobie refleksowej, chorobie wrzodowej i zapaleniu błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia. Małe jest prawdopodobieństwo przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych lansoprazolu w tej grupie wiekowej, więc zasadne jest zaakceptowanie refundacji leku w ww. wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **lansoprazolum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 295 | Lansoprazolum | Lanbax, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990055135 | zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia |
| 296 | | Lanbax, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990055173 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 297 | | Lansoprazolum 123ratio (Lansoprazolum Farmacom), kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps., 5909990079933 | |
| 298 | | Lansoprazolum 123ratio (Lansoprazolum Farmacom), kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps., 5909990080021 | |
| 299 | | Lanzul, kaps., 30 mg, 7 kaps., 5909990727018 | |
| 300 | | Lanzul, kaps., 30 mg, 14 kaps., 5909990727025 | |
| 301 | | Lanzul, kaps., 30 mg, 28 kaps., 5909990727032 | |
| 302 | | Lanzul S, kaps., 15 mg, 28 kaps., 5909990869817 | |
| 303 | | Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990064045 | |
| 304 | | Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990064069 | |
| 305 | | Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990064076 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 405/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
levodopum + benserazidum
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 substancje czynne: levodopum + benserazidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Uzasadnienie

Przesłanki teoretyczne dotyczące mechanizmów działania leków i wyniki badań o charakterze doniesień wstępnych oraz opisy przypadków pozwalają przypuszczać, że wnioskowane leki mają istotną klinicznie skuteczność. Stosunkowo niska cena leku jest dodatkowym argumentem przemawiającym za jego refundowaniem. Jedno z omawianych wskazań dotyczy choroby ultra rzadkiej, co uniemożliwia ocenę skuteczności zgodną ze współczesnymi standardami.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **levodopum + benserazidum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|--------------------------|---|---|
| 306 | Levodopum + Benserazidum | Madopar, kaps., 12,5+50 mg, 100 kaps., 5909990094912 | dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny |
| 307 | | Madopar, kaps., 100+25 mg, 100 kaps., 5909990095018 | |
| 308 | | Madopar, tabl., 50+200 mg, 100 tabl., 5909990095117 | |
| 309 | | Madopar, kaps., 50+200 mg, 100 kaps., 5909990095216 | |
| 310 | | Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg, 100 tabl., 5909990748624 | |
| 311 | | Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 tabl., 5909990748723 | |
| 312 | | Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 kaps., 5909990377510 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 355/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 369/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 406/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
levodopum + carbidopum
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 substancje czynne: levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Uzasadnienie

Przesłanki teoretyczne dotyczące mechanizmów działania leków i wyniki badań o charakterze doniesień wstępnych oraz opisy przypadków pozwalają przypuszczać, że wnioskowane leki mają istotną klinicznie skuteczność. Stosunkowo niska cena leku jest dodatkowym argumentem przemawiającym za jego refundowaniem. Jedno z omawianych wskazań dotyczy choroby ultra rzadkiej, co uniemożliwia ocenę skuteczności zgodną ze współczesnymi standardami.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **levodopum + carbidopum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|------------------------|--|---|
| 313 | Levodopum + Carbidopum | Nakom, tabl., 250+25 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909990175215 | dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny |
| 314 | | Nakom Mite, tabl., 100+25 mg, 100 tabl., 5909990175314 | |
| 315 | | Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg, 100 szt., 5909990020416 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 355/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 369/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 407/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
losartanum
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 substancję czynną: losartanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających losartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających losartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **losartanum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
| 316 | Losartanum | Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990702886 | naciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia |
| 317 | | Cozaar, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990674411 | |
| 318 | | Cozaar, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991073428 | |
| 319 | | Lakea, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991108212 | |
| 320 | | Loreblok, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. , 5909990770601 | |
| 321 | | Lorista, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990638659 | |
| 322 | | Lorista, tabl. powl., 50 mg, 56 tabl., 5909990649112 | |
| 323 | | Lorista, tabl. powl., 50 mg, 84 tabl. (6 blist.po 14 szt.), 5909990649129 | |
| 324 | | Lorista, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990818914 | |
| 325 | | Losacor, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991055110 | |
| 326 | | Losagen, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990639885 | |
| 327 | | Losargamma , tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. powl., 5909990947164 | |
| 328 | | Losartan Arrow, tabl. powl., 50 mg, 28 szt., 5909990769452 | |
| 329 | | Losartan Bluefish, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990760770 | |
| 330 | | Losartan Pfizer, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl., 5909990809790 | |
| 331 | | Losartic, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990621439 | |
| 332 | | Lozap 50, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl., 5909990573905 | |
| 333 | | Presartan, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990724345 | |
| 334 | | Presartan, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990724352 | |
| 335 | | Rasoltan 50, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990085644 | |
| 336 | | Sarve 50 mg, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990045594 | |
| 337 | | Sortabax, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990766673 | |
| 338 | | Sortabax, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990766680 | |
| 339 | | Stadazar, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990079575 | |
| 340 | | Xartan, tabl. powl., 50 mg, 30 szt., 5909990481118 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 408/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
lovastatinum
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 substancję czynną: lowastatyną, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie niefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.

Uzasadnienie

Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność statyn u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzającej skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia, aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przestankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z niewydolnością nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań



prowadzonych u dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLE-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **lovastatinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 341 | Lovastatinum | Liprox, tabl., 20 mg, 28 tabl., 5909990842315 | ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów |
| 342 | | Lovastin, tabl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990756629 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 409/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
metoprolololum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję metoprolololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Stosowanie metoprololu w populacji pediatrycznej w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **metoprololum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 343 | Metoprololum | Metocard, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034420 | ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia |
| 344 | | Metocard, tabl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034529 | |



.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 410/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
mycophenolas mofetil
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna.

Uzasadnienie

W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetilu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, natomiast uwzględniając fakt, że działania niepożądane w trakcie jego stosowania mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu leku w grupie pacjentów pediatrycznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **mycophenolas mofetil**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---|---|--|
| 345 | Mycophenolias mofetil | CellCept, tabl., 500 mg, 50 tabl., 5909990707515 | steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna |
| 346 | | CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990707614 | |
| 347 | | CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, 110 g (175 ml), 5909990980918 | |
| 348 | | Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990752003 | |
| 349 | | Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist.po 10 szt.), 5909990752034 | |
| 350 | | Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990752355 | |
| 351 | | Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 150 tabl. (15 blist.po 10 szt.), 5909990752362 | |
| 352 | | Mycofenor, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990915163 | |
| 353 | | Mycofenor, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990918584 | |
| 354 | | Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg, 50 szt., 5909990750993 | |
| 355 | | Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt., 5909990754472 | |
| 356 | | Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990718375 | |
| 357 | | Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990718405 | |
| 358 | | Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10), 5909990074563 | |
| 359 | | Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990715268 | |
| 360 | | Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703 | |
| 361 | | Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741 | |
| 362 | | Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185 | |
| 363 | | Myfenax, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208 | |
| 364 | | Nolfemic, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091 | |
| 365 | Nolfemic, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. , 5909990885107 | | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 411/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
nadroparinum calcicum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

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

Uzasadnienie

Zarówno odnalezione skąpe opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **nadroparinum calcicum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-----------------------|---|--|
| 366 | Nadroparinum calcicum | Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621 | zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA |
| 367 | | Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720 | |
| 368 | | Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829 | |
| 369 | | Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821 | |
| 370 | | Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920 | |
| 371 | | Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932 | |
| 372 | | Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038 | |
| 373 | | Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 412/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
octreotidum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną oktreotyd w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że oktreotyd jest skutecznym lekiem w hipoglikemii u dzieci do 18 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **octreotidum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 374 | Octreotidum | Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042715 | hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL |
| 375 | | Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042913 | |
| 376 | | Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| | | 5909990459513 | |
| 377 | | Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459612 | |
| 378 | | Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459711 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreatyd, lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreatyd, lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 413/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
omeprazolom
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 zawierających omeprazolom, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zapalenie błony śluzowej żołądka - u dzieci do 2 roku życia.

Uzasadnienie

Produkty lecznicze zawierające omeprazolom są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa, owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **omeprazolom**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrowe, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 379 | Omeprazolom | Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990068401 | zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia |
| 380 | | Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990068425 | |
| 381 | | Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 14 kaps. (pojem.), 5909990880218 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 382 | | Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 28 kaps. (pojem.), 5909990880225 | |
| 383 | | Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 14 szt., 5909990420520 | |
| 384 | | Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 28 kaps., 5909990420537 | |
| 385 | | Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 56 kaps., 5909990420544 | |
| 386 | | Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps., 5909990077656 | |
| 387 | | Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909990077663 | |
| 388 | | HELICID 20, kaps. dojel., 20 mg, 28 kaps., 5909997014852 | |
| 389 | | Helicid 10, kaps., 10 mg, 14 kaps., 5909990877317 | |
| 390 | | Helicid 10, kaps., 10 mg, 28 kaps., 5909990877324 | |
| 391 | | Helicid 20, kaps., 20 mg, 14 kaps. (but.), 5909990420612 | |
| 392 | | Helicid 20, kaps., 20 mg, 28 kaps. (but.), 5909990420629 | |
| 393 | | Helicid 20, kaps., 20 mg, 90 kaps. (but.), 5909990422654 | |
| 394 | | Helicid 20, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909997014555 | |
| 395 | | Helicid 20, kaps. dojel., 20 mg, 90 kaps., 5909997070384 | |
| 396 | | Helicid Forte, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 kaps., 5909990921324 | |
| 397 | | Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 tabl., 5909990889600 | |
| 398 | | Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 tabl., 5909990891351 | |
| 399 | | Losec, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990193721 | |
| 400 | | Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909991100926 | |
| 401 | | Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg, 28 szt. (4 blist.po 7), 5909990668779 | |
| 402 | | Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990613205 | |
| 403 | | Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg, 56 kaps. (8 blist.po 7 szt.), 5909990615230 | |
| 404 | | Ortanol 40 Plus, kaps., 40 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990613359 | |
| 405 | | Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990772667 | |
| 406 | | Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990077731 | |
| 407 | | Prazol, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990772919 | |
| 408 | | Prazol, kaps., 20 mg, 7 kaps., 5909990772926 | |
| 409 | | Prazol, kaps., 20 mg, 28 kaps., 5909990772933 | |
| 410 | | Progestim, kaps. dojel., 20 mg, 28 kaps. (but.), 5909990635450 | |
| 411 | | Tulzol, Omeprazolium 123ratio, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps., 5909990659449 | |
| 412 | | Tulzol, Omeprazolium 123ratio, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909990659456 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 413 | | Ultop, kaps. dojel. twarde, 10 mg, 28 kaps., 5909990796205 | |
| 414 | | Ultop, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909990796298 | |
| 415 | | Ultop, kapsułki dojelitowe, 20 mg, 56 tabl., 5909990796359 | |
| 416 | | Ultop, kapsułki dojelitowe, 40 mg, 28 tabl., 5909990796533 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 414/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
pantoprazolum
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 zawierających pantoprazolum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zapalenie błony śluzowej żołądka – u dzieci do 2 roku życia.

Uzasadnienie

Produkty lecznicze zawierające pantoprazolum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **pantoprazolum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrowe, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 417 | Pantoprazolum | Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg, 28 szt., 5909990621026 | zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia |
| 418 | | Anesteloc, tabl. dojel., 40 mg, 28 szt., 5909990621040 | |
| 419 | | Contix, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl. (blis.), 5909991128418 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 420 | | Contix, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl. (blis.), 5909991128814 | |
| 421 | | Contracid, tabl. powl. dojelitowe, 20 mg, 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.), 5909990736706 | |
| 422 | | Contracid, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.), 5909990736720 | |
| 423 | | Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl. (blis.), 5909990478767 | |
| 424 | | Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990478774 | |
| 425 | | Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl. (blis.), 5909990689842 | |
| 426 | | Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990689859 | |
| 427 | | Gastrostad, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990653409 | |
| 428 | | Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990653508 | |
| 429 | | Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990653539 | |
| 430 | | IPP 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (blis.), 5909990085033 | |
| 431 | | IPP 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (blis.), 5909990082643 | |
| 432 | | Noacid, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.), 5909990645640 | |
| 433 | | Noacid, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.), 5909990645732 | |
| 434 | | Nolpaza, tabl. dojel., 20 mg, 90 szt., 5909990845521 | |
| 435 | | Nolpaza, tabl. dojel., 40 mg, 90 szt., 5909990845552 | |
| 436 | | Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990075003 | |
| 437 | | Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg, 56 tabl., 5909990075041 | |
| 438 | | Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990075089 | |
| 439 | | Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg, 56 tabl., 5909990075126 | |
| 440 | | Ozzion, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990892761 | |
| 441 | | Ozzion, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990892853 | |
| 442 | | Panogastin, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990646210 | |
| 443 | | Panogastin, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990646272 | |
| 444 | | Panrazol, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.), 5909990698974 | |
| 445 | | Panrazol, tabl. dojelitowe, 20 mg, 56 tabl., 5909990698981 | |
| 446 | | Panrazol, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.), 5909990699209 | |
| 447 | | Pantogen 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990780549 | |
| 448 | | Pantogen 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990780587 | |
| 449 | | Pantopraz 40 mg, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blis.po 14 szt.), 5909990889167 | |
| 450 | | Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg, 28 szt., 5909990943890 | |
| 451 | | Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg, 56 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| | | szt., 5909990943944 | |
| 452 | | Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg, 28 szt., 5909990944095 | |
| 453 | | Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg, 56 szt., 5909990944125 | |
| 454 | | Pantoprazole Arrow, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990866793 | |
| 455 | | Pantoprazole Arrow, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990867066 | |
| 456 | | Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990793907 | |
| 457 | | Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990794188 | |
| 458 | | Panzol, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990652334 | |
| 459 | | Panzol, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990652372 | |
| 460 | | Ranloc, tabl. dojel., 20 mg, 28 szt., 5909990730100 | |
| 461 | | Ranloc, tabl. dojel., 40 mg, 28 szt., 5909990730179 | |
| 462 | | Xotepic, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990059546 | |
| 463 | | Xotepic, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990059591 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 415/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
prednisolonum
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 prednizolon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających prednizolon w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **prednisolonum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 464 | Prednisolonum | Encortolon, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990170715 | autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 416/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
prednisonum
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 prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających prednizon w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **prednisonum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 465 | Prednisonum | Encorton, tabl., 1 mg, 20 tabl., 5909990170616 | eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia |
| 466 | | Encorton, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990297016 | |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 467 | | Encorton, tabl., 5 mg, 100 tabl., 5909990297023 | |
| 468 | | Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt., 5909990405329 | |
| 469 | | Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt., 5909990405428 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Opinia Rady Przejrzystości nr 325/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
5. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 417/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
propafenonum
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 propafenon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających propafenon, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających wyżej wymienioną substancję czynną nie zostały jednoznacznie potwierdzone w populacji pediatrycznej, a w szczególności u dzieci poniżej 6 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **propafenonum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 470 | Propafenonum | Polfenon, tabl. powł., 150 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990034123 | nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 418/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
quinaprilum
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 substancję czynną: quinaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nadciśnieniu tętniczym innym niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających quinaprilum w przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym i/lub nadciśnieniu tętniczym innym niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m².

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **quinaprilum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 471 | Quinaprilum | Accupro 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990707010 | nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia |
| 472 | | Accupro 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990707119 | |
| 473 | | Accupro 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909991080129 | |
| 474 | | Accupro 5, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., 5909990706914 | |
| 475 | | Acurenal, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990953882 | |
| 476 | | Acurenal, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991125417 | |
| 477 | | Acurenal, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991125516 | |
| 478 | | Acurenal, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991125615 | |
| 479 | | Aprilgen 10mg, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014439 | |
| 480 | | Aprilgen 20mg, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990014460 | |
| 481 | | Aprilgen 40mg, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014507 | |
| 482 | | Aprilgen 5mg, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990014354 | |
| 483 | | Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg, 30 szt., 5909991165710 | |
| 484 | | Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215737 | |
| 485 | | Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215805 | |
| 486 | | Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215898 | |
| 487 | | Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215980 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 419/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
ramiprilum
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 substancję czynną: ramiprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających ramiprilum w przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **ramiprilum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|--|
|----------------|---------------|---|--|



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|--|--|--|
| 488 | Ramiprilum | Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990571468 | przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia |
| 489 | | Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 60 tabl., 5909990571475 | |
| 490 | | Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990571499 | |
| 491 | | Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg, 60 tabl., 5909990571505 | |
| 492 | | Apo-Rami, tabl., 2,5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990653355 | |
| 493 | | Apo-Rami, tabl., 5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990653362 | |
| 494 | | Apo-Rami, tabl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990653379 | |
| 495 | | Axtil, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990337958 | |
| 496 | | Axtil, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990337972 | |
| 497 | | Axtil, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990337989 | |
| 498 | | Mitrip, tabl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990770397 | |
| 499 | | Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990661756 | |
| 500 | | Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990212170 | |
| 501 | | Piramil 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990212248 | |
| 502 | | Polpril, kaps. twarde, 5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990694631 | |
| 503 | | Polpril, kaps. twarde, 10 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990694655 | |
| 504 | | Polpril, tabl., 2,5 mg, 28 szt., 5909990924608 | |
| 505 | | Polpril, tabl., 5 mg, 28 szt., 5909990924646 | |
| 506 | | Polpril, tabl., 10 mg, 28 szt., 5909990924653 | |
| 507 | | Ramicor, kaps. twarde, 5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990763542 | |
| 508 | | Ramicor, kaps. twarde, 10 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990763559 | |
| 509 | | Ramipril Billev, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909991070441 | |
| 510 | | Ramipril Billev, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909991070540 | |
| 511 | | Ramipril Pfizer, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990796601 | |
| 512 | | Ramipril Pfizer, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990796649 | |
| 513 | | Ramistad 10, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990017461 | |
| 514 | | Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg, 28 tabl., 5909990017447 | |
| 515 | | Ramistad 5, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990017454 | |
| 516 | | Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047987 | |
| 517 | | Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047949 | |
| 518 | | Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047963 | |
| 519 | | Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990916016 | |
| 520 | Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg, 28 tabl. (2 blist.po | | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| | | 14 szt.), 5909990478217 | |
| 521 | | Tritace 5, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990478316 | |
| 522 | | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990610525 | |
| 523 | | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990610532 | |
| 524 | | Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg, 28 tabl., 5909990610433 | |
| 525 | | Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990610440 | |
| 526 | | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990610488 | |
| 527 | | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990610495 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 420/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
simvastatinum
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 substancję czynną: symwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.

Uzasadnienie

Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność statyn u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzającej skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia, aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przestankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z niewydolnością nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą



typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych na dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **simvastatinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 528 | Simvastatinum | Apo-Simva 10, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990618279 | ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów |
| 529 | | Apo-Simva 20, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990618286 | |
| 530 | | Apo-Simva 40, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990618293 | |
| 531 | | Simcovas, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990649532 | |
| 532 | | Simcovas, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990649655 | |
| 533 | | Simcovas, tabl. powł., 20 mg, 30 szt., 5909991048488 | |
| 534 | | Simcovas, tabl. powł., 40 mg, 30 szt., 5909991048495 | |
| 535 | | Simgal, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990860210 | |
| 536 | | Simgal, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990860319 | |
| 537 | | Simgal, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990860418 | |
| 538 | | Simorion, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (blister), 5909990793853 | |
| 539 | | Simorion, tabl. powł., 10 mg, 98 tabl., 5909990793860 | |
| 540 | | Simorion, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl., 5909990794089 | |
| 541 | | Simorion, tabl. powł., 40 mg, 98 tabl., 5909990794096 | |
| 542 | | Simorion, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990794102 | |
| 543 | | Simorion, tabl. powł., 80 mg, 98 tabl., 5909990794133 | |
| 544 | | Simorion, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl., 5909990794140 | |
| 545 | | Simorion, tabl. powł., 20 mg, 98 tabl., 5909990794157 | |
| 546 | | Simratio 10, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991019723 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 547 | | Simratio 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991019822 | |
| 548 | | Simratio 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991019945 | |
| 549 | | SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623273 | |
| 550 | | SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623297 | |
| 551 | | SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623334 | |
| 552 | | Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990940110 | |
| 553 | | Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990940219 | |
| 554 | | Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990940318 | |
| 555 | | Simvachol, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990941025 | |
| 556 | | Simvachol, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990941124 | |
| 557 | | Simvachol, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990941223 | |
| 558 | | Simvacor, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990336623 | |
| 559 | | Simvacor, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990336630 | |
| 560 | | Simvagama 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909991146016 | |
| 561 | | Simvagama 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909991146115 | |
| 562 | | Simvagama 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909991146214 | |
| 563 | | Simvagen 10, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743575 | |
| 564 | | Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743650 | |
| 565 | | Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg, 84 szt., 5909990818365 | |
| 566 | | Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743667 | |
| 567 | | Simvastatin 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990037698 | |
| 568 | | Simvastatin 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990037582 | |
| 569 | | Simvastatin 40 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909990037575 | |
| 570 | | Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990723591 | |
| 571 | | Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990723812 | |
| 572 | | Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990723829 | |
| 573 | | Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909990724031 | |
| 574 | | Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg, 28 szt. (2 blist. po 14szt.), 5907553016012 | |
| 575 | | Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg, 28 szt. (2 blist. po 14szt.), 5907553016029 | |
| 576 | | Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990436316 | |
| 577 | | Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990436415 | |
| 578 | | Simvastatin Pfizer, tabl. powl., 10 mg, 28 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| | | tabl., 5909990810871 | |
| 579 | | Simvastatin Pfizer, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990810895 | |
| 580 | | Simvastatin Pfizer, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909990810949 | |
| 581 | | Simvastatinum 123ratio (SimvaTeva), tabl. powl., 20 mg, 28 szt., 5909990635597 | |
| 582 | | Simvastatinum 123ratio (SimvaTeva), tabl. powl., 40 mg, 28 szt., 5909990635658 | |
| 583 | | Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., 5909990706396 | |
| 584 | | Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg, 28 szt., 5909990706532 | |
| 585 | | Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg, 28 szt., 5909990706631 | |
| 586 | | Simvasterol, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990927616 | |
| 587 | | Simvasterol, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990927715 | |
| 588 | | Simvasterol, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990927838 | |
| 589 | | Vasilip, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990914012 | |
| 590 | | Vasilip, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990914111 | |
| 591 | | Vasilip, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990982714 | |
| 592 | | Vastan, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991073114 | |
| 593 | | Vastan, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991073213 | |
| 594 | | Ximve, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990055722 | |
| 595 | | Ximve, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990935116 | |
| 596 | | Ximve, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990935215 | |
| 597 | | Ximve, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990935314 | |
| 598 | | Zocor 10, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990365913 | |
| 599 | | Zocor 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990366026 | |
| 600 | | Zocor 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990769124 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 326/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 421/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności 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 produktów leczniczych zawierających spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia .

Uzasadnienie

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

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **spironolactonum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-----------------|--|---|
| 601 | Spironolactonum | Finospir, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990965854 | nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia |
| 602 | | Finospir, tabl., 25 mg, 100 tabl., 5909990965861 | |
| 603 | | Finospir, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990965878 | |
| 604 | | Finospir, tabl., 50 mg, 100 tabl., 5909990965885 | |
| 605 | | Finospir, tabl., 100 mg, 30 tabl., 5909990965977 | |
| 606 | | Spironol, tabl., 25 mg, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990110216 | |
| 607 | | Spironol, tabl., 25 mg, 100 tabl., 5909990110223 | |
| 608 | | Spironol, tabl., 100 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990673124 | |
| 609 | | Verospiron, tabl., 25 mg, 20 tabl., 5909990117215 | |
| 610 | | Verospiron, kaps. twarde, 50 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990488414 | |
| 611 | | Verospiron, kaps. twarde, 100 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990488513 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. 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 oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
4. Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2013 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 oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
5. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 422/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
sulfasalazinum
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 sulfasalazynę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **sulfasalazinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|----------------|---|---|
| 612 | Sulfasalazinum | Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990864416 | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 613 | | Salazopiryn EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423 | |
| 614 | | Salazopiryn EN , tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. , 5909997012001 | |
| 615 | | Salazopiryn EN , tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909997012759 | |
| 616 | | Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316 | |
| 617 | | Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323 | |
| 618 | | Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217 | |

.....
 Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
 prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 285/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid, sulfasalazyna, tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 423/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
telmisartanum
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 substancję czynną: telmisartanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających telmisartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **telmisartanum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| 619 | Telmisartanum | Actelsar, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990891863 | nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia |
| 620 | | Micardis, tabl., 40 mg, 28 tabl., 5909990440726 | |
| 621 | | Micardis, tabl., 80 mg, 14 tabl., 5909990440818 | |
| 622 | | Micardis, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990440825 | |
| 623 | | Polsart, tabl., 40 mg, 28 szt., 5909990936670 | |
| 624 | | Polsart, tabl., 80 mg, 28 szt., 5909990936700 | |
| 625 | | Pritor, tabl., 40 mg, 28 tabl., 5909990463428 | |
| 626 | | Pritor, tabl., 80 mg, 14 tabl., 5909990463510 | |
| 627 | | Pritor, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990463527 | |
| 628 | | Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg, 28 tabl., 5909990992058 | |
| 629 | | Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990992065 | |
| 630 | | Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg, 28 szt., 5909991036768 | |
| 631 | | Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg, 28 szt., 5909991036867 | |
| 632 | | Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg, 28 szt., 5909991018429 | |
| 633 | | Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg, 28 szt., 5909991018436 | |
| 634 | | Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg, 28 tabl., 5909990840472 | |
| 635 | | Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990840557 | |
| 636 | | Telmix, tabl., 40 mg, 28 szt, 5909990974863 | |
| 637 | | Telmix, tabl., 80 mg, 28 szt, 5909990974979 | |
| 638 | | Telmizek, tabl., 40 mg, 28 tabl., 5909990902002 | |
| 639 | | Telmizek, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990902095 | |
| 640 | | Tezeo , tabl. , 40 mg, 28 tabl. , 5909990818082 | |
| 641 | | Tezeo , tabl. , 80 mg, 28 tabl. , 5909990818150 | |
| 642 | | Tolura, tabl., 40 mg, 56 tabl., 5909997077628 | |
| 643 | | Tolura, tabl., 80 mg, 56 tabl., 5909997077697 | |
| 644 | | Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909997077604 | |
| 645 | | Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl., 5909997077673 | |
| 646 | | Zanacodar, tabl., 40 mg, 28 szt., 5909990941841 | |
| 647 | | Zanacodar, tabl., 80 mg, 28 szt., 5909990941926 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
3. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 424/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
theophyllinum
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 teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających teofilinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zwłaszcza w bradykardii. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających wyżej wymienioną substancję czynną nie zostały jednoznacznie potwierdzone w populacji pediatrycznej, a w szczególności u dzieci poniżej 6 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **theophyllinum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| 648 | Theophyllinum | Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym | bradykardia u dzieci do 18 roku życia |



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|
| | | uwalnianiu, 250 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990665419 | |
| 649 | | Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990450114 | |
| 650 | | Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990450213 | |
| 651 | | Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl., 5909990261215 | |
| 652 | | Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990803910 | |
| 653 | | Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990149926 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 425/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
valganciclovirum
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 valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku u dzieci do 18 roku życia – leczenie.

Uzasadnienie

Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę opinii z dnia 18 czerwca 2012r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, tj. zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku - u dzieci w wieku do 18 roku życia. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **valganciclovirum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|------------------|--|--|
| 654 | Valganciclovirum | Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407 | zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku u dzieci do 18 roku życia - leczenie |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, sulfamethoxazolom + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
2. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 426/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną:
valsartanum
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 substancję czynną: valsartanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających valsartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.

Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających valsartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PL-460-13099-182/BRB/13 z 18.12.2013 r., dotyczyło przygotowania, 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.) dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną **valsartanum**, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:



| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|--|
| 655 | Valsartanum | Apo-Valsart, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990870561 | nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia |
| 656 | | Apo-Valsart, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl., 5909990870905 | |
| 657 | | Avasart, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990773695 | |
| 658 | | Avasart, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990773763 | |
| 659 | | Axudan, tabl. powł., 0,08 g, 28 tabl., 5909990830961 | |
| 660 | | Axudan, tabl. powł., 0,16 g, 28 tabl., 5909990831067 | |
| 661 | | Axudan, tabl. powł., 320 mg, 28 szt., 5909990831159 | |
| 662 | | Bespres, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990751594 | |
| 663 | | Bespres, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990751877 | |
| 664 | | Diovan, tabl. powł., 80 mg, 28 szt., 5909990929115 | |
| 665 | | Diovan, tabl. powł., 160 mg, 28 szt., 5909990929214 | |
| 666 | | Diovan, tabl. powł., 160 mg, 14 szt., 5909990929238 | |
| 667 | | Nortivan, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990726776 | |
| 668 | | Nortivan, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990726844 | |
| 669 | | Tensart, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990681877 | |
| 670 | | Tensart, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990682065 | |
| 671 | | Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990074969 | |
| 672 | | Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg, 60 tabl., 5909990818983 | |
| 673 | | Valsacor 320, tabl. powł., 320 mg, 28 tabl., 5909990779147 | |
| 674 | | Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990074945 | |
| 675 | | Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg, 60 tabl., 5909990818853 | |
| 676 | | Valsargen, kaps. twarde, 80 mg, 28 kaps., 5909990856954 | |
| 677 | | Valsargen, kaps. twarde, 160 mg, 28 kaps., 5909990857081 | |
| 678 | | Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg, 28 szt., 5909990810635 | |
| 679 | | Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg, 28 szt., 5909990810697 | |
| 680 | | Valsartan Arrow, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990917266 | |
| 681 | | Valsartan Arrow, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl., 5909990917365 | |
| 682 | | Valsartan Orion, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990982301 | |
| 683 | | Valsartan Orion, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl., 5909990982394 | |
| 684 | | Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990959952 | |
| 685 | | Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl., 5909990959976 | |
| 686 | | Valsotens, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (4 | |

| Lp. w zleceniu | Subst. czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowanie, kod EAN | Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|--|---|
| | | blisť. po 7 szt.), 5909990693276 | |
| 687 | | Valtap, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990804542 | |
| 688 | | Valtap, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl., 5909990804580 | |
| 689 | | Valzek, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990681761 | |
| 690 | | Valzek, tabl., 160 mg, 28 tabl., 5909990681785 | |
| 691 | | Vanatex, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl., 5909990827459 | |
| 692 | | Vanatex, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl., 5909990827480 | |
| 693 | | Zelvartan, tabl. powł., 80 mg, 28 tabl. (4 blisť. po 7 szt.), 5909990688531 | |
| 694 | | Zelvartan, tabl. powł., 160 mg, 28 tabl. (4 blisť. po 7 szt.), 5909990688722 | |

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

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.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz materiały analityczne wykorzystane przy wydawaniu powyższych opinii.
- Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 30.12.2013 r.