



**Protokół nr 6/2014
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 10 lutego 2014 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Paweł Grieb
3. Agata Maciejczyk
4. Aleksandra Michowicz
5. Tomasz Pasierski
6. Jerzy Stelmachów
7. Janusz Szyndler
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz
9. Marek Wroński
10. Andrzej Wysocki

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (tkanka łączna i



tkanka miękka, nie określone), C48 (zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (przestrzeń zaotrzewnowa); C49 (tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone), C49.3 (tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej) C34.9 (oskrzele lub płuco, nie określone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: Vamin 18 w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C75.9 (gruczoł wydzielania wewnętrzznego, nie określony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego LORENZO'S OIL (Dieta eliminacyjna) płyn a 500 ml, we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD).
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum) tabletki a 1 mg; Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki a 0,1 g we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna.
11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Brolene 0,1% (dibrompropamidine), krople do oczu, we wskazaniu: nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane acanthamoeba.
12. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego MSUD Cooler (dieta eliminacyjna), woreczki a 130 ml, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.
13. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
14. Zamknięcie posiedzenia.

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

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

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

Na skutek zgłoszonych konfliktów, jeden z członków Rady został jednomyślnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym pkt 4.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-4350-2/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Prowadzący posiedzenie podjął decyzję o odstąpieniu od wcześniej zaplanowanego połączenia z ekspertem.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.



Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-44/2013 „Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Prowadzący posiedzenie podjął decyzję o odstąpieniu od wcześniej zaplanowanego połączenia z ekspertem.

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

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-49/2013 „Rytuksymab we wskazaniu: małopłytkowość wtórna (D69.5)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 5 głosami za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), przy 5 głosach przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Czterech członków Rady, biorących udział w przedmiotowym głosowaniu, złożyło zdania odrębne, które stanowią załączniki do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-46/2013 „Sirolimus we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

W tym miejscu prowadzący posiedzenie oddał głos Annie Zawadzie, Dyrektorowi Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej. Poinformowała ona, że w związku z planowaną zmianą regulaminu Rady, co najmniej w zakresie zmian formalnych, wynikających ze zmiany statutu Agencji, konieczne jest posiedzenie Rady w pełnym składzie. Dodała, że na posiedzeniu w dniu 24 lutego 2014 r. omawiany będzie program samorządowy „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”, dotyczący problemu zdrowotnego, który wielokrotnie uznawany był przez Radę, za konieczny do omówienia w pełnym składzie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, Rada jednogłośnie podjęła uchwałę o konieczności podjęcia uchwały w sprawie projektu programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”, przez Radę w pełnym składzie.

Dodatkowo, Anna Zawada poinformowała, że nie odbędzie się posiedzenie Rady w dniu 17 lutego 2014 r. z uwagi na brak możliwości przygotowania materiałów analitycznych na ten termin. W wyniku decyzji podjętej przez prowadzącego posiedzenie, skład Zespołu z 17 lutego 2014 r. przesunięty zostaje na 25 lutego 2014 r.

W tym miejscu, decyzją prowadzącego posiedzenie, dokonano losowania Zespołu.

Ad.13. przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 3 marca 2014 r.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-4/2014 „Vamin 18, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nieokreślony).”.



Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-7/2014 „Lorenzo’s Oil (Dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml, we wskazaniu: Adrenoleukodystrofia (X-ALD)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

Jeden członek Rady, biorący udział w przedmiotowym głosowaniu, złożył zdanie odrębne, które stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-06-2013 „Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki a 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki a 0,1 g we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 5 głosami za (w tym głos prowadzącego posiedzenie), przy 5 głosach przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-14-2013 „Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniach: nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

Ad.12. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-12-2013 „MSUD COOLER (dieta eliminacyjna), woreczki á 130 ml we wskazaniu: choroba syropu klonowego”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

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

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....
Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Przejrzystości





Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 46/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Lek powinien być

Rada Przejrzystości akceptuje

Uzasadnienie

Stanowisko opiera się na trzech głównych przesłankach:

- W całej populacji chorych z OZW, leczenie tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem wiąże się z mniejszą śmiertelnością, co wykazano w badaniu PLATO, a korzyść wzrasta wraz z obniżeniem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min,
- Ryzyko zgonu chorych z OZW oraz ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min w ciągu roku jest w porównaniu do chorych ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) powyżej 60 ml/min trzykrotnie zwiększone (polski Rejestr OZW),
- Oporność na kłopidogrel obserwowana jest u 53-89% chorych ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min i nie daje się jej przetłamać zwiększeniem dawki kłopidogrelu (Nephrol Dial Transplant (2013) 28: 1994–2002).

Argumentem przeciwko finansowaniu jest brak badania prospektywnego zadedykowanego a priori tej populacji.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Brilique (tikagrelol) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu Brilique, 90 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. EAN 5909990820238 jako [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Ostre zespoły wieńcowe (OZW, ang. ACS) obejmują ciężkie schorzenia sercowo-naczyniowe powstałe w wyniku powikłań miażdżycy. Do OZW zalicza się niestabilną dławicę piersiową (UA), zawał serca pełnościenny z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bądź bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Brilique, 90 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. EAN 5909990820238 – B01AC24, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny.

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest selektywnym antagonistą receptora adenylocyklofosforanowego (ADP) działającym na receptor ADP P2Y₁₂, co może zapobiegać aktywacji i agregacji płytek zależnej od ADP.

Tikagrelor jest aktywny po podaniu doustnym i w sposób odwracalny działa na receptor płytkowy ADP P2Y₁₂. Tikagrelor nie ma wpływu na miejsce wiązania ADP, ale jego interakcja z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂ zapobiega przekazywaniu sygnału.

Alternatywne technologie medyczne

W populacji dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na leki przeciwplatekcyjne - antagonistów receptora P2Y₁₂: tienopirydyny (tiklopidyna, klopidogrel, prasugrel), które podawane są doustnie w postaci proleku. Tiklopidyna, nie jest stosowana w praktyce klinicznej, stąd wartość tego leku jako komparatora dla tikagreloru jest ograniczona. Prasugrel, nowy lek z grupy tienopirydyn, ma podobny mechanizm działania jak klopidogrel, lecz w Polsce prasugrel ma ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej i nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych; klopidogrel, który jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatekowym.

Ze względu na postać farmaceutyczną – drogę podania, mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za właściwy komparator dla ocenianej interwencji wskazano klopidogrel. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

[REDAKTOWANE]

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (PLATO oraz DISPERSE-2) na podstawie 37 opracowań pierwotnych. Dodatkowo, w oparciu o referencje zidentyfikowano jedną pracę. Zidentyfikowano 24 abstrakty konferencyjne, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Brilique do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: duszność, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka i jelit, krwawienia podskórne lub do skóry właściwej, siniaczenie, krwotok w miejscu zabiegu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza danych dotyczących skuteczności leczenia oparta na wynikach badania PLATO wykazała, że terapia tikagrelorom w ocenianej populacji jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrelom w zakresie redukcji ryzyka zarówno złożonych punktów końcowych, w tym zgonu z przyczyn naczyniowych, zawału serca czy udaru, jak i redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn

naczyniowych, zgonu z każdej przyczyny oraz zawału serca.

Na podstawie powyższych wyników przeprowadzono analizę efektywności kosztów w oparciu o zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny. Model analizy został wykonany w programie Microsoft Excel.

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tj.: chorego i płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wpływ zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie oceniano w wieloczynnikowej jednoczynnikowej oraz probabilistycznej analizie wrażliwości. Przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTM. W modelu uwzględniono koszty leków oraz koszty procedur szpitalnych i ambulatoryjnych

Analiza wnioskodawcy wykazała, że terapia tikagrelorom:

[Redacted content]

[REDAKTION]

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących oceny efektywności-kosztów zastosowania tikagreloru u dorosłych pacjentów z OZW, w celu zapobiegania ponownym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w perspektywie systemów opieki zdrowotnej w takich krajach jak: USA, Niemcy, Szwecja, Irlandia, Singapur, Irlandia można generalnie wnioskować, iż w znacznej większości przypadków tikagrelor jest technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do kłopidogrelu. Nie odnaleziono analiz odnoszących się do subpopulacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Brilique (tikagrelor), stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z refundacją kłopidogrelu w docelowej populacji w [REDAKTION], oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją tikagreloru i kłopidogrelu. [REDAKTION]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 19 wytycznych postępowania klinicznego oraz 15 rekomendacji finansowych.

W świetle wytycznych klinicznych, tikagrelor stanowi alternatywę terapeutyczną dla kłopidogrelu i prasugrelu. Tym samym kluczowa wydaje się indywidualizacja stosowanej terapii przeciwplatekowej poprzez ocenę ryzyka krwawień oraz niedokrwienia i jego skutków w postaci incydentów sercowo-naczyniowych. Tikagrelor jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwiennych, niezależnie od wcześniejszego leczenia, włączając w to pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem. Wraz z prasugrelem jest także wskazany u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm kłopidogrelu do formy aktywnej.

Rekomendacje finansowe przemawiają za finansowaniem tikagreloru ze środków publicznych u pacjentów z OZW. Wskazują jednocześnie na wysokie koszty stosowania tikagreloru w porównaniu z terapią kłopidogrelem lub prasugrelem.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr: AOTM-BP-4350-2/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.

Karta niejawnosci

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C80 (nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Rozpoznanie to obejmuje różne, rozsiane nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kapecytabiny. Dlatego finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Problem zdrowotny

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).



Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU (fosforylaza tymidynowa) jest obecny w tkankach guza, a także w mniejszym stężeniu w prawidłowych tkankach. Działanie kapecytabiny prowadzi do blokady metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, co powoduje upośledzenie syntezy DNA. Lek hamuje też syntezę RNA i białek, ostatecznie prowadząc do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki nowotworowej. Po podaniu doustnym kapecytabina wchłania się szybko (i w dużym stopniu), następnie jest przekształcana do metabolitów. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów. Kapecytabina i jej metabolity wydalone są głównie z moczem - 95,5% podanej dawki leku wykrywa się w moczu, a około 3% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-fluorouracyl łącznie z leukoworyną (LV), cisplatyna oraz oksaliplatyna. Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi lekami.

Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80, która została poddana ocenie AOTM. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono badania wtórne oceniające skuteczność leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, wśród nich wymieniono 4 badania pierwotne, które oceniały skuteczność schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę. Autorzy podkreślają, że nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej skutecznego i efektywnego leczenia tego typu nowotworów. Lee i wsp. (2013) wnioskuje, że po skorygowaniu wyników analizy o istotne czynniki prognostyczne, różnica pomiędzy schematami opartymi o związki platyny i schematami opartymi o inne leki, nie jest statystycznie istotna. W początkowej analizie jednak różnica przemawia na korzyść leczenia związkami platyny lub teksanami. Zaobserwowano statystycznie istotne, jednak z niewielkim efektem klinicznym, wydłużenie przeżycia średnio o 1,52 miesiąca ($p=0,03$) oraz wzrost odsetka 1-rocznego przeżycia o 6,25% ($p=0,05$).

Amela i wsp. (2012) wnioskuje, że nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związek platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatiną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny, teksany czy gemcytabina. Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

Autorzy opracowań wtórnych nie wyróżniają kapecytabiny ze względu na jej efektywność terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu.

W opinii Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej stosowanie kapecytabiny u chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione. Kolejny ekspert stwierdza, że kapecytabina jest lekiem skutecznym tylko w pewnej grupie nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowień – są to nowotwory wywodzące się najpewniej z przewodu pokarmowego. Takie przypadki stanowią tylko około 25-30% wszystkich nowotworów, gdzie punkt wyjście nie został określony. Nie posiadamy badań III fazy oceniających skuteczność tego preparatu w omawianej grupie pacjentów w porównaniu z komparatorem (5-Fu). Kapecytabina jest podawana doustnie, co być może wpływa na jakość życia chorych (we wskazaniu C80 nie oceniono tego parametru .w ramach badań klinicznych).

Profil bezpieczeństwa kapecytabiny został określony w charakterystyce produktu leczniczego zarówno w monoterapii jak i w terapiach wielolekowych. Niektóre choroby i inne okoliczności mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania lub wskazanie do zmiany dawkowania preparatu. W pewnych sytuacjach może okazać się konieczne przeprowadzenie określonych badań kontrolnych. Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu jest odwracalna i nie wymaga bezwzględnego zaprzestania stosowania preparatu; niekiedy konieczne jest dostosowanie dawek lub tymczasowe zaprzestanie leczenia. Należy zachować ostrożność u osób z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca (także w przeszłości). Preparat może mieć działanie kardiotoksyczne i zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca, dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogenego i nagłego zgonu. Ryzyko kardiotoksycznego działania preparatu jest zwiększone u osób z chorobą niedokrwienną serca. U osób z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecane jest monitorowanie parametrów określających czynność wątroby. Osoby z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi do umiarkowanych) są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych. Stosowanie preparatu u osób z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane. Należy zachować ostrożność u osób z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, chorych na cukrzycę, z zaburzeniami elektrolitowymi, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, z zaburzeniami stężenia wapnia. Osoby leczone preparatem (zarówno mężczyźni jak i kobiety) powinny bezwzględnie skonsultować się z lekarzem w sprawie stosowania skutecznej antykoncepcji aby zapobiec ciąży w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Na podstawie 4 badań klinicznych (Hainsworth, 2010; Moller, 2010; Schuette, 2009; Schneider, 2007) opisujących skuteczność schematów chemioterapeutycznych zawierających kapecytabinę w przedmiotowym wskazaniu, oceniono toksyczność głównie w zakresie 3-4 stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, osłabienie, anemia, trombocytopenia, biegunki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego (załącznik programu B.9.): Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA kapecytabina w rozpoznaniu: C80 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 i 2013 liczba wniosków na leczenie kapecytabiną w każdym roku wynosiła tyle samo co zgód — 1, na kwoty odpowiednio: 6700,84 PLN oraz 2912,00 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania baz medycznych oraz źródeł rekomendacji postępowania klinicznego, odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN, ESMO), gdzie podanie kapecytabiny znajduje się w schematach chemioterapeutycznych. NCCN, między innymi, wskazuje podanie kapecytabiny jako jeden ze składników terapii wielolekowej w leczeniu gruczolakoraków o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, ESMO wskazuje na podanie kapecytabiny w leczeniu paliatywnym nowotworów bez określenia umiejscowienia, także jako składnik schematu wielolekowego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-44/2013, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu
leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: D69.5 (małopłytkowość wtórna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Rada uważa, że brak jest wartościowych danych klinicznych świadczących o skuteczności rytuksymabu w całej wnioskowanej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktów leczniczych rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Problem zdrowotny

Małopłytkowości należą do najczęściej występujących skaz krwotocznych.

Według jednej z ekspertek poproszonych o opinię rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna). Klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia tych stanów, więc stąd są one w odczuciu ekspertki objęte kodem D69.5.

Do małopłytkowości wtórnych ekspertka zalicza również oporną na leczenie lub nawracającą plamicę zakrzepową małopłytkową, choć jej zdaniem ta jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia).

Małopłytkowość wtórna nie jest jednolitym schorzeniem, ale stanowi bardzo niejednorodną grupę stanów klinicznych/schorzeń o bardzo zróżnicowanej etiologii i patogenezie.

Mechanizm powstawania małopłytkowości polega na niedostatecznym wytwarzaniu płytek (małopłytkowości „centralne”, nadmiernym ich niszczeniu (małopłytkowości „obwodowe”, sekwestracji w śledzionie lub rozcieńczeniu we krwi. W pewnych stanach chorobowych w powstawaniu małopłytkowości uczestniczą dwa lub więcej mechanizmy.

Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-śluzówkowe, pojawienie się drobnych wybroczyn na skórze i na śluzówkach jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego. Śmiertelnym powikłaniem mogą być krwawienia śródczaszkowe.



W diagnostyce małopłytkowości ważnym problemem jest wykluczenie tzw. małopłytkowości rzekomej (pseudotrombocytopenia), która jest wyłącznie artefaktem laboratoryjnym, wynikającym z aglutynacji płytek we krwi pobranej z dodatkiem EDTA. W małopłytkowości rzekomej liczba płytek oznaczona we krwi pobranej z dodatkiem heparyny lub cytrynianu jest prawidłowa, płytki są obecne w rozmazie krwi obwodowej.

Leczenie zależy od etiologii małopłytkowości wtórnej. Często dobre rezultaty daje leczenie choroby podstawowej, która jest przyczyną powstawania małopłytkowości.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rytuksymab (kod ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne) wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych (NHL) z komórek B.

Rytuksymab zarejestrowany jest w leczeniu: chłoniaków niezłośliwych, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowy, zapaleniu wielonaczyniowym.

Alternatywne technologie medyczne

Małopłytkowość wtórna nie jest jednolitym schorzeniem, ale stanowi bardzo niejednorodną grupę stanów klinicznych/schorzeń o bardzo zróżnicowanej etiologii i patogenezie. Z tego też względu leczenie jest uzależnione od przyczyny małopłytkowości.

Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych większość dotyczyła postępowania w małopłytkowości poheparynowej.

W opinii jednego z ekspertów stwierdza się, że „Rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna). Klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia tych stanów, więc stąd są one w moim odczuciu objęte kodem D69.5.”. Ponadto w przekazanej opinii odniesiono się jedynie do dwóch rodzajów małopłytkowości wtórnej: odpornej, wtórnej małopłytkowości immunologicznej oraz odpornej lub nawracającej plamicy zakrzepowej małopłytkowej, podkreślając, że ta druga jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia). Niemniej jednak, dla obu jednostek chorobowych wskazano technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce, podając właściwie grupy leków, a nie konkretne substancje:

1. Oporna, wtórna małopłytkowość immunologiczna, głównie wtórna do chorób z autoagresji (np. toczeń układowy) lub do pospolitego zmiennego niedoboru odporności: kolejne próby leczenia glikokortykosteroidami (zmienione dawki, zmienione preparaty, pulsy), leki immunosupresyjne (np. cyklofosfamid, azatiopryna, w zależności od tolerancji, dostępności i rodzaju choroby podstawowej), próby leczenia choroby podstawowej, w wybranych przypadkach splenektomia.
2. Oporna lub nawracająca plamica zakrzepowa małopłytkowa: kontynuacja (ew. intensyfikacja) plazmaferez, kontynuacja glikokortykosteroidów, leki immunosupresyjne.

Poza tym wymienione przez ekspertkę jednostki chorobowe nie wyczerpują wszystkich rodzajów małopłytkowości wtórnej.

Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest możliwe wskazanie właściwych komparatorów dla danej technologii. Wydaje się, że w leczeniu małopłytkowości wtórnych istnieje duży wachlarz opcji terapeutycznych, zarówno technologii lekowych, jak i nielekowych, stosowanych w zależności od przyczyny małopłytkowości. W dodatku, jak wynika z odnalezionej literatury, wiele z nich to terapie eksperymentalne.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny (Liang 2012) spełniający przyjęte kryteria włączenia. Celem przeglądu była ocena skuteczności

i bezpieczeństwa rytuksymabu u dzieci z małopłytkowością immunologiczną (ITP), zarówno pierwotną, jak i wtórną.

Wszystkie badania kwalifikujące się do analizy skuteczności w tym przeglądzie systematycznym nie zawierają porównania efektywności pomiędzy grupą z rytuksymabem a grupą bez rytuksymabu (brak grupy kontrolnej). Na uzyskany wskaźnik odpowiedzi może mieć wpływ wiele potencjalnych czynników, takich jak leczenie przed i w połączeniu z rytuksymabem, przyczyna i rozwój ITP. Pilnie potrzebne są badania na ten temat, lepsze pod względem metodologicznym, takie jak randomizowane badania kontrolne (RCT). Konsekwentne wciąganie pacjentów do rejestrów może pomóc ograniczyć błąd selekcji w badaniach prospektywnych serii przypadków. Niestety tylko kilka badań zawiera takie informacje i wymaga to poprawy w przyszłych badaniach.

Autorzy przeglądu wnioskują, że badania włączone do przeglądu, choć o niższej wiarygodności niż badania RCT, to jednak wykazały, że rytuksymab daje dobrą odpowiedź w postaci wzrostu ilości płytek krwi, zarówno u dzieci z pierwotną, jak i u dzieci z wtórną małopłytkowością immunologiczną.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że wyniki odnalezonego przeglądu systematycznego odnoszą się jedynie do trzech rodzajów małopłytkowości wtórnej w populacji dzieci – małopłytkowości immunologicznej związanej z:

- 1) zespołem Evansa,
- 2) układowym toczniem rumieniowatym,
- 3) autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym.

Należy mieć na względzie, że etiologia małopłytkowości wtórnej jest niezwykle zróżnicowana i jej podłoże obejmuje szereg schorzeń oraz różnych czynników. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących innych rodzajów małopłytkowości wtórnych.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera (substancja czynna rytuksymab) do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL (chłoniaki niezłośliwe) i PBL (przewlekła białaczka limfocytowa) leczonych produktem rytuksymab w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera (substancja czynna rytuksymab) do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Działania niepożądane odnotowano w 3 spośród 4 badań klinicznych (Bennett 2006, Bader-Meunier 2007, Rao 2009) odnoszących się do małopłytkowości wtórnej, włączonych do odnalezonego przeglądu systematycznego (Liang 2012).

W badaniu Bennett 2006 odnotowano ciężkie działania niepożądane nie zagrażające życiu natychmiast lub działania niepożądane zagrażające życiu, do których należały: choroba posurowicza (N=2), zakażenia wirusowe (ospa wietrzna) (N=1), niedociśnienie (N=1). W sumie działania niepożądane odnotowano u 23 z 36 pacjentów.

W badaniu Bader-Munier 2007 zarejestrowano ciężkie działania niepożądane nie zagrażające życiu natychmiast lub działania niepożądane zagrażające życiu w postaci przemijającej neutropenii (N=3), zapalenia płuc (N=1). W sumie działania niepożądane zarejestrowano u 7 z 11 pacjentów.

W badaniu Rao 2009 nie zanotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych nie zagrażających życiu natychmiast lub działań niepożądanych zagrażających życiu. W sumie działania niepożądane zarejestrowano u 3 z 6 pacjentów.

W żadnym z badań nie zarejestrowano zgonu pacjentów.

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, w których informowano o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem, reakcjach na wlew dożylny, prowadzących do zgonu, ciężkich reakcjach skórnych, takich jak toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów przyjmujących preparat MabThera (Europa) lub Rituxan (USA).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), rytuksymab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ, rytuksymab w rozpoznaniu: D69.5 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) wydano łącznie 2 zgody na leczenie rytuksymabem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie rytuksymabem wyniosła w roku 2012 – 1 wniosek oraz w I półroczu 2013 roku – 1 wniosek.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w małopłytkowościach o różnej etiologii. W żadnej z nich nie wymieniono rytuksymabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu małopłytkowości wtórnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu małopłytkowość wtórna.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Rytuksymab we wskazaniu: małopłytkowość wtórna (D69.5), AOTM-OT-431-49/2013, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.

Uzasadnienie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.

Odnośnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynacyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznań – w tym ocenianych. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, którego koszty wyniosły ok. 400 tys. złotych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej; C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa; C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone); C49.3 nowotwory złośliwe:



tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej; C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Problem zdrowotny

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Typ nieokreślony dotyczy przy tym przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich latach rozpoznawany był u około 600 kobiet oraz u około 15 000 mężczyzn rocznie (standaryzowane współczynniki zachorowalności w 2010 r. wynosiły, odpowiednio, 16,9 i 52,3 na 100 000 osób). Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów – w 2010 r. zarejestrowano 22 374 zgonów, w tym 6170 u kobiet i 16 204 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,3% i 56,2%).

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie. Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sirolimus (kod ATC: L04AA10, grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne) hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych odnośnie metod leczenia nowotworu oskrzela lub płuca nieokreślonych, tzn. w przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

U chorych na określone raki płuca zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed (raki niedrobnokomórkowe), a w przypadku drobnokomórkowego raka płuca najczęściej stosowany jest schemat złożony z cisplatyny i etopozydu. W stadium zaawansowanym można rozważyć zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib).

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności

klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (nowotwór nieokreślony) trudno wskazać jednoznacznie komparator dla sirolimusu w rozpoznaniu C34.9.

Oдноśnie mięsaków tkanek miękkich, w piśmiennictwie nie jest wprowadzone rozróżnienie dotyczące terapii ze względu na umiejscowienie nowotworu tkanki łącznej i tkanki miękkiej; różnice w sposobach leczenia wynikają w większości z podtypów MTM. Stosowanie sirolimusu może mieć miejsce tylko w przypadku nowotworu typu PEComa (nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczeniowych), w leczeniu którego brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.

Oдноśnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczeniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych. Zidentyfikowane opracowanie to studium 3 przypadków chorych na zaawansowane nowotwory PEC-oma, którzy poddanie zostali terapii sirolimusem w zróżnicowanych dawkach. U 2 chorych zaobserwowano istotną odpowiedź kliniczną (a radiologiczne cechy odpowiedzi u wszystkich chorych), w tym u jednego pacjenta odnotowano prawie całkowitą odpowiedź trwającą ponad 16 miesięcy. Potwierdzono utratę ekspresji białka TSC2 i wyjściowo cechy aktywacji szlaku mTOR.

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to zakażenie układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunka, zaparcia, nudności, trądzik, ból stawów, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

W odnalezionym studium przypadków do zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zmęczenie i biegunka.

W opinii eksperckiej podkreślono, że stosowanie sirolimusu może powodować liczne działania niepożądane, w tym ciężkie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Sirolimus obecnie refundowany jest jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, we wskazaniu: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

W przypadku wskazań będących przedmiotem oceny sirolimus jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie sirolimusem wyniosła w roku 2012 – 7 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 8 wniosków, a łączna kwota refundacji odpowiednio 373 532,98 zł oraz 265 359,24 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, brak rekomendacji odnoszących się do wskazania C34.9. Żadna z rekomendacji dotyczących ogólnie leczenia raka oskrzela/płuca nie przewiduje stosowania sirolimusu.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich (które mogą być kwalifikowane do kodów C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9), na podstawie dowodów anegdotycznych, dopuszcza się możliwość eksperymentalnego stosowania inhibitorów mTOR w nowotworach z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), które są bardzo rzadką grupą nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zgodnie z rekomendacjami: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012 oraz National Comprehensive Cancer Network 2013.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania sirolimusu (produkt leczniczy: Rapamune) w żadnym z wymienionych wskazań: C34.9 (nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone), C48 (nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa), C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) C49.3 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej), C49.9 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone).

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa, że rozpoznanie w nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) powinno być kwalifikowane do jednego z kodów ICD-10: C64, D17 lub J84.1.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Sirolimus we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9), AOTM-OT-431-46/2013, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 50/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie Vamin 18
w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie preparatu Vamin 18 w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony), realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".

Uzasadnienie

Brak jest dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Vamine 18 w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono, również, rekomendacji i przydatności ocenianego produktu w leczeniu nowotworów gruczołu wydzielania wewnętrznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego Vamin 18 w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

W korespondencji z dnia 2 listopada 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej. Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Vamin 18 oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

Problem zdrowotny

Pod względem patologii w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu wyróżnia się m.in.: nowotwór z neuroendokrynnym zróżnicowaniem (NET). Neuroendokrynnie nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu to rzadkie nowotwory (13% NET), mające zmienne zachowanie kliniczne wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu: w NET nieznanego umiejscowienia o niskim stopniu (wysokie zróżnicowanie) 5-letnie przeżycie dotyczy 35-45% przypadków (mediana przeżycia: 40 miesięcy), natomiast o wysokim stopniu (nisko zróżnicowane) 2-letnie przeżycie dotyczy 33-50% przypadków (mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca).



Opis wnioskowanej technologii medycznej

Vamin 18 Electrolyte-Free zawiera aminokwasy występujące w normalnym pożywieniu. Poza własnościami odżywczymi Vamin 18 Electrolyte-Free nie ma specyficznych działań farmakodynamicznych. Vamin 18 Electrolyte-Free jest wskazany do stosowania jako źródło aminokwasów w żywieniu pozajelitowym u dorosłych pacjentów. Vamin 18 Electrolyte-Free jest odpowiedni do stosowania szczególnie u pacjentów o znacznie zwiększonym zapotrzebowaniu na aminokwasy i (lub) ograniczeniu przyjmowania płynów.

Alternatywne technologie medyczne

W oparciu o kod ATC, zidentyfikowano jeden produkt należący do tej samej grupy roztworów do żywienia pozajelitowego (B 05 BA 01 – Aminokwasy) - Aminoplasmal Paed 10%. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, Aminoplasmal Paed 10% jest źródłem aminokwasów jako element żywienia pozajelitowego w skojarzeniu z roztworami dostarczającymi energię (glukozę i tłuszcze) oraz elektrolity dla noworodków urodzonych o czasie lub przedwcześnie, niemowląt, małych dzieci i starszych dzieci, jeśli żywienie doustne lub dojelitowe nie jest możliwe, jest niewystarczające lub przeciwwskazane.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania preparatu Vamin 18 w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono 1 publikację raportującą wyniki analizy dozymetrycznej u pacjentów z rozszanymi nowotworami endokrynnymi poddanych radioterapii. W publikacji podano informację, że pacjentom podawano aminokwasy kationowe „Vamin-14 of 18” na ok. 30 minut przed rozpoczęciem podawania znakowanego radioizotopowo analogu somatostatyny. Odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny, w którym raportowano podanie produktu leczniczego Vamin 18 w celu nerfoprotekcyjnym przed i po każdym cyklu terapii izotopowo znakowanymi analogami somatostatyny.

Nie odnaleziono innych informacji dotyczących stosowania analizowanego produktu leczniczego w terapii nowotworów lub w ramach leczenia wspomagającego przy terapii przeciwnowotworowej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wartość refundacji dla produktu leczniczego Vamin 18 we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C75.9 wyniosła w roku 2012 ponad 43 tys. PLN i ponad 3,6 tys. w roku 2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród 6 rekomendacji (Polska, kraje europejskie, USA) odnoszących się do leczenia nowotworów neuroendokrynnych, żadna nie odnosiła się do stosowania produktu leczniczego Vamin 18 w analizowanym wskazaniu. Wytyczne towarzystwa ESPEN z 2009 odnoszące się do stosowania żywienia pozajelitowego u pacjentów z nowotworami, rekomendują stosowanie żywienia pozajelitowego u pacjentów z ciężkim zapaleniem błon śluzowych lub ciężkim zapaleniem jelit wynikającym z zastosowanej radioterapii. Rekomendacje towarzystwa ESPEN nie odnosiły się do stosowania konkretnych produktów leczniczych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Vamin 18, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony), AOTM-RK-431-4/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 51/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml
we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn a 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD).

Uzasadnienie

U chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorenza na postęp objawów jest nieznaczny lub w ogóle nie występuje. Dane na temat skuteczności oleju Lorenza u chorych bez objawów z ośrodkowego układu nerwowego są ograniczone i niejednoznaczne.

Różniące się postaci choroby i znaczna nieprzewidywalność jej przebiegu bardzo utrudniają wiarygodną ocenę określonych form terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

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

Problem zdrowotny

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest najczęściej występującą chorobą peroksysomalną. Jest to ciężka, postępująca choroba demielinizacyjna ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, uszkadzająca również czynność nadnerczy. Choroba jest związana z mutacją w genie ABCD1, należącym do rodziny ABC, białkowych transporterów błonowych (protein ABC transporter superfamily) kodującym białko ALD, zlokalizowane w błonie peroksysomalnej. Gen ABCD1, 19 k-b, umiejscowiony jest na Xq28. Prawdopodobnie rola tego białka polega na transportowaniu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (very long chain fatty acids, VLCFA) lub acetylo-Co-A tych kwasów (VLCFA CO-A) do wnętrza peroksysomu, gdzie ma miejsce proces beta-oksydacji. Dotychczas nie jest znany mechanizm, który prowadzi do demielinizacji, degeneracji aksonów w rdzeniu i niewydolności nadnerczy i jaka jest rola w tym procesie VLCFA.

Zależnie od występujących objawów oraz momentu ich pojawienia się, można wyróżnić 6 postaci klinicznych choroby: 1) mózgową postać dziecięcą; 2) mózgową postać młodzieńczą; 3) mózgową postać dorosłych; 4) adrenomieloneuropatię (AMN); 5) izolowaną niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona); 6) postać asymptomatyczną.



Występuje również żeńska postać ALD. Chociaż u kobiet, które są nosicielkami mutacji genetycznej ALD, choroba nie dotyka mózgu, niektóre z nich przejawiają łagodne objawy chorobowe. Symptomy te najczęściej pojawiają się po 35 roku życia i pierwotnie obejmują sztywnienie, słabość i paraliż kończyn dolnych, ból w stawach oraz problemy z oddawaniem moczu.

Częstość występowania adrenoleukodystrofii szacuje się na 1-5 przypadków na 100 000 osób.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Olej Lorenza jest mieszaniną trójoleinianu (kw. olejowy C18:1;9) glicerolu (GTO) i trójjerukanu (kw. erukowy C22:1;13) glicerolu (GTE) w proporcji 4:1.

Olej Lorenza stosuje się w żywieniu dietetycznym u dzieci i dorosłych z adrenoleukodystrofią (X-ALD) lub adrenomieloneuropatią (AMN). Olej Lorenza jest zazwyczaj podawany w połączeniu z dietą ubogotłuszczową ograniczającą spożywanie kwasu cerotynowego (kwas heksakozanowy) (C26:0). Z uwagi na eliminacyjny charakter diety, może być wymagana suplementacja diety o źródło egzogennych kwasów tłuszczowych, jak olej z orzecha włoskiego.

Alternatywne technologie medyczne

Rekomendacje wskazują, że w terapii adrenoleukodystrofii stosuje się: allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (terapia zatrzymująca progresję choroby), steroidową terapię zastępczą w przypadku dysfunkcji nadnerczy, terapię lowastatyną w celu obniżenia poziomu VLCFA w osoczu (badania wskazują, iż lowastatyna nie wpływa na poziom VLCFA C26:0 w obwodowych limfocytach i erytrocytach ani na zawartość VLCFA w frakcji lipoprotein niskiej gęstości).

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 4 publikacje raportujące wyniki z badań obserwacyjnych dotyczących stosowania oleju Lorenza w terapii adrenoleukodystrofii (ALD). We włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci z różnymi postaciami adrenoleukodystrofii, w tym: objawowa ALD, adrenomieloneuropatia (AMN), adrenoneuropatia z objawami endokrynologicznymi (fenotyp choroby Addisona, AD), bezobjawowa ALD oraz żeńska postać ALD. Okres obserwacji w badaniach wyniósł od 6 miesięcy do ponad 7 lat. Ocena skuteczności we włączonych badaniach była przeprowadzana w oparciu o: parametry biochemiczne, w tym zmianę poziomu bardzo długocięściowych kwasów tłuszczowych (ang. very long chain fatty acids, VLCFA); stopień progresji choroby w oparciu o wyniki badania rezonansem magnetycznym (MRI); ocenę neurologiczną; badania elektroneurograficzne oraz ocenę stopnia niepełnosprawności i upośledzenia.

Analiza odnalezionych badań wykazała, że skuteczność oleju Lorenza w terapii adrenoleukodystrofii jest ograniczona. We wszystkich badaniach, stosowanie analizowanego preparatu wiązało się z normalizacją poziomu VLCFA u pacjentów z każdą postacią choroby, jednakże zmiana ta nie miała przełożenia na poprawę kliniczną w ogólnej populacji chorych. W przypadku pacjentów z objawową postacią choroby (ALD, AMN, AD), stosowanie oleju Lorenza nie wiązało się z poprawą ich stanu, a choroba ulegała dalszej progresji.

W przypadku pacjentów bez objawów neurologicznych i bez patologicznych zmian w mózgu, badania wskazują, iż długoterminowe stosowanie oleju Lorenza może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowych zmian w mózgu i tym samym progresji choroby.

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie oleju Lorenza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii. U części pacjentów stwierdzono obniżenie poziomu granulocytów i leukocytów, jednak nie wiązało się to ze zwiększeniem podatności na infekcje. Występowały również zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Raportowane działania niepożądane nie były poważne. Wyniki badań elektrokardiograficznych i echokardiograficznych były w normie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje odnoszące się do postępowania klinicznego wskazują na potrzebę obserwacji pacjentów (płci męskiej) z adrenoleukodystrofią pod kątem wczesnego wykrycia niewydolności kory nadnerczy oraz wczesnego wykrycia mózgowej postaci ALD, której pojawienie się powinno być wskazaniem do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Autorzy rekomendacji wskazują, iż pomimo wysokiego ryzyka zgonu związanego z zabiegiem przeszczepienia szpiku, jest to jedyna znana obecnie interwencja terapeutyczna pozwalająca na zatrzymanie procesu demielinizacji w przebiegu mózgowej formy ALD, szczególnie gdy jest przeprowadzona bardzo wcześnie (brak lub niewielkie objawy choroby demielinizacyjnej mózgu).

W przypadku pacjentów płci męskiej, u których nie zdiagnozowano choroby Addisona, rekomenduje się coroczną ocenę stanu przez endokrynologa w kierunku dysfunkcji nadnerczy i zastosowanie steroidowej terapii substytucyjnej w przypadku takiej potrzeby.

Według autorów, aktualnie nie jest dostępna skuteczna terapia modyfikująca przebieg AMN. Wyniki badań otwartych wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem oleju Lorenza. Autorzy wnioskują, iż dowody wspierające stosowanie Lorenzo's Oil są słabe i nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

Rekomendacje finansowe

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lorenzo's Oil – Pharmac PMA (Nowa Zelandia)."

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-RK-431-7/2014, Lorenzo's Oil (Dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml, we wskazaniu: Adrenoleukodystrofia (X-ALD), luty 2014.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 52/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki, 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki, 0,1 g we wskazaniu schizofrenia paranoidalna

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki, 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki, 0,1 g we wskazaniu schizofrenia paranoidalna.

Uzasadnienie

Lek nie jest bardziej skuteczny, niż inne neuroleptyki pierwszej generacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 czerwca 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-25/AL/13 (data wpływu do AOTM 3 czerwca 2013 r.) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach i w związku z art. 39 ustawy o refundacji, rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Lyogen (fluphenazini hydrochloridum) tabletki a 1 mg i Lyogen Depot (fluphenazine decanoate) ampułki a 0,1 g, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji produktu leczniczego Lyogen w Polsce), zdecydowano o wykonaniu skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, oraz uzupełniono o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych.

Produkt leczniczy Lyogen (flufenazyna) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Oceniano natomiast inne leki we wskazaniu schizofrenia: sertindol, risperidon, olanzapina, amisulpryd, aripiprazol i paliperidon.

Problem zdrowotny

Schizofrenia określa zaburzenie lub grupę zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Schizofrenia może wpływać na trudność z: rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami. Zespół objawów może indywidualnie różnić się u każdego pacjenta.



Objawy schizofrenii są zwyczajowo dzielone na dwie grupy: objawy pozytywne i objawy negatywne. Objawy pozytywne schizofrenii występują głównie w aktywnych okresach choroby, czyli w trakcie epizodów psychotycznych (omamy, urojenia lub dezorganizacja mowy, zachowania i myślenia). Objawy negatywne jest to zanik/ubytek cech prawidłowych. Objawy negatywne z różnym nasileniem i czasem trwania występują pomiędzy aktywnymi okresami choroby (epizodami psychotycznymi) i są to m.in. spłylenie emocjonalne, ubożenie wypowiedzi, wycofanie społeczne.

Zapadalność na schizofrenię waha się w granicach od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie. Światowe rozpowszechnienie choroby sięga 50 mln pacjentów, z czego 33 mln żyje w krajach rozwijających się. W Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys. Schizofrenia rzadko rozpoczyna się przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, natomiast po wkroczeniu w dorosłość zapadalność gwałtownie rośnie. Choć ogólna zapadalność w obrębie obu płci jest zbliżona, średni wiek rozpoznania wynosi u mężczyzn 15–24 lat, w porównaniu z 25.–34. rokiem życia u kobiet. Wcześniejszy początek wiąże się z gorszą prognozą.

Schizofrenia paranoidalna jest najczęstszym typem schizofrenii. Według ekspertów klinicznych rozpowszechnienie schizofrenii paranoidalnej w Polsce wynosi od 150 do 200 tysięcy chorych. Zapadalność szacowana jest na 41/100 tys.

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymującego zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne - leki pierwszej generacji (m.in.: haloperidol, flufenazyna) oraz leki drugiej generacji (m.in.: olanzapina, kwetiapina, risperydon).

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych (depot). Zaleca je u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Flufenazyna jest lekiem blokującym receptory dopaminergiczne D1 oraz D2. Wykazuje działanie stymulujące w atymicznych formach schizofrenii, także w stanach osłupieniowych różnej etiologii. Wykazuje silne działanie antywytwórcze, antyautystyczne, aktywizujące.

Obecnie flufenazyna jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzana z zagranicy, jeżeli jej zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

W 2012 i połowie 2013 r., Minister Zdrowia wydał łącznie 9 zgód na sprowadzenie z Niemiec produktu leczniczego Lyogen tabletki a 1 mg i Lyogen Depot ampułki a 0,1 g. 18 opakowań Lyogen 1 i 50 ampułek Lyogen Depot zostało zrefundowanych. Średnia cena za opakowanie postaci doustnej wyniosła około 45 PLN netto.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami postępowania w leczeniu schizofrenii, kluczową zasadą leczenia jest indywidualny dobór odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, jego stanu zdrowia, potencjalnych działań niepożądanych oraz preferencji chorego. Rozpoczęcie leczenia powinno być poprzedzone wykonaniem odpowiednich testów laboratoryjnych (w zależności od chorób towarzyszących oraz jeśli takie badania są wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego) oraz pomiarem masy ciała pacjenta. U pacjentów z dużym ryzykiem wzrostu masy ciała należy rozważyć haloperidol, arpiprazol lub amisulpiryd.

Leczenie pierwszego epizodu psychotycznego powinno być rozpoczęte podaniem leku doustnego; forma depot nie jest zalecana. Zgodnie z polskimi wytycznymi, lekiem z wyboru powinien być lek II generacji. Jest to uzasadnione ich skutecznością, oraz lepszą tolerancją, co przekłada się na adherence. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do stosowania leku II generacji stosuje się klasyczny neuroleptyk. Dawka klasycznych neuroleptyków powinna być najmniejszą skuteczną, zwykle odpowiadającą 300-800 mg chlorpromazyny, stosowaną przez 4-6 tygodni. Należy unikać szybkiej neuroleptyzacji, tzn. należy stopniowo zwiększać dawki leku. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od najmniejszej dawki zarejestrowanej. Leczeniem II linii powinien być inny lek II generacji (amisulpiryd, olanzapine lub risperidon), dobrany przede wszystkim na podstawie potencjalnych działań niepożądanych. Po co najmniej dwóch próbach stosowania leków II generacji zaleca się podanie leku I generacji. Po niepowodzeniu tego leczenia należy podjąć leczenie klozapiną (schizofrenia lekooporna). Wytyczne zalecają, aby leczenie podtrzymujące kontynuować przez minimum kilkanaście miesięcy.

Jako obecną praktykę kliniczną w leczeniu schizofrenii paranoidalnej w Polsce eksperci wskazują haloperidol, olanzapinę, risperidon i zupentiksol w formie tabletek i depot. Najtańszą technologię stanowią klasyczne leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol. Wskazane technologie oceniane są jako równorzędne pod względem skuteczności leczenia.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 grudnia 2013 r., ze środków publicznych finansowanych jest szereg leków przeciwpsychotycznych, zarówno I, jak i II generacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia i wykluczenia (Matar 2013, Ozbilen 2012, Bola 2011, Gopal 2011, Fernandez Sanchez 2008, David 2004), w których na podstawie dostępnych RCT opisano dowody skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania flufenazyny w leczeniu schizofrenii. Prace Matar 2013 i Bola 2011 dotyczyły flufenazyny w postaci doustnej, pozostałe - formy depot.

Badanie Matar 2013 porównywało farmakoterapię schizofrenii u dorosłych, doustną flufenazyną z placebo. W badaniu tym, na podstawie wyników 7 RCT, nie uzyskano wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności flufenazyny. W porównaniu do placebo, flufenazyna nie wpływała istotnie statystycznie na stan ogólny pacjentów. W krótkim okresie obserwacji (do 6 tyg.) rzadziej, ale w średnim (9-26 tyg.) częściej, względem placebo, obserwowano brak poprawy lub pogorszenie u pacjentów leczonych flufenazyną (jakość dowodów bardzo niska). Ryzyko nawrotu, w krótkim oraz w długim okresie obserwacji, było większe w grupie otrzymującej placebo niż w grupie flufenazyny, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie, a jakość dowodów odznaczała się bardzo niską jakością. Leczenie flufenazyną wiązało się za to z istotnie statystycznie wyższą częstością, w porównaniu do placebo, pozapiramidowych działań niepożądanych w postaci akatyzi (N = 227, 2 RCT, RR 3,43 CI: 1,23 to 9,56, umiarkowana jakość dowodów) i sztywności (N = 227, 2 RCT, RR 3,54 CI: 1,76 to 7,14, umiarkowana jakość dowodów), a także drżenia, maskowatej twarzy, utraty koordynacji ruchów. Autorzy zaznaczyli jednak, że mimo tych niekorzystnych działań, flufenazyna nadal jest jednym z najczęściej stosowanych i szeroko dostępnych leków stosowanych w schizofrenii, szczególnie ze względu na niskie koszty leczenia.

W pracy Bola 2011 również porównywano doustną flufenazynę z placebo, tym razem stosowaną we wczesnym epizodzie schizofrenii. Na podstawie jednego badania, Cole 1964, stwierdzono, iż, w porównaniu do grupy placebo, pacjenci przyjmujący flufenazynę rzadziej kończyli udział w badaniu przedwcześnie (RR 0,51 CI 0,34 to 0,77, NNT 5 CI 3,23 to 11,11). W zakresie działań niepożądanych, istotnie częściej, po flufenazynie wystąpiły: senność (RR 4,07 CI 1,12 to 4,54, NNT 3,45 CI 2,44 to 5,88), zaparcia (RR 2,26 CI 1,12 to 4,54, NNT 6,67 CI 3,7 to 33,3), suchość w ustach (RR 3,46 CI 1,22 to 9,83, NNT 7,69 CI 4,35 to 25,0), sztywność mięśni (RR 2,98 CI 1,28 to 6,97, NNT 6,25 CI 3,7 to 20,0), utrata koordynacji ruchów (RR 7,32 CI 1,75 to 30,53, NNT 5,88 CI 3,85 to 12,5), akatyzi – niepokój stóp (RR 3,52 CI 1,04 to 11,90, NNT 10,0 CI 5,26 to 50,0)

Przegląd Cochrane'a David 2004 objął 70 badań RCT, w których oceniano skuteczność długodziałających form flufenazyny (fluphenazine decanoate i enanthate) w leczeniu schizofrenii. W

zakresie fluphenazine decanoate, na podstawie 63 badań, stwierdzono, iż w porównaniu z placebo fluphenazine decanoate nie wpływa na redukcję nawrotów choroby w okresie 6 mcy – 1 roku, choć w jednym długookresowym badaniu wykazano istotną przewagę flufenazyny w tym zakresie (n=54, RR: 0,35, CI: 0,2–0,6, NNT 2 CI: 2-4). Nie stwierdzono przewagi fluphenazine decanoate także w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych w postaci doustnej (N=419, 6 RCT, RR dla 26-52 tyg. 1,46 CI: 0,8-2,8) czy w postaci depot (N=581, 11 RCT, RR dla 26-52 tyg. 0,82 CI: 0,6–1,2). Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie nawrotu choroby między wysokimi a standardowymi dawkami flufenazyny depot, jak i niskimi a standardowymi dawkami. Autorzy wnioskuje, że fluphenazine decanoate jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym nieznacznie korzystniejszym od postaci doustnych w kontekście compliance. Brak jest jednocześnie dowodów na poparcie tezy, że postać depot wiąże się z większą częstością działań niepożądanych niż formy doustne. Uzasadnienia w badaniach nie znajduje też stosowanie wysokich dawek flufenazyny.

W badaniu Gopal 2011, na podstawie 7 badań RCT kontrolowanych placebo, oszacowano parametry NNT, NNH i LHH dla długodziałających postaci haloperidolu, bromperidolu, flufenazyny i paliperidonu, stosowanych w schizofrenii dorosłych, w zapobieganiu nawrotu choroby. W zakresie zapobiegania nawrotom choroby, NNT było zbliżone dla paliperidonu, flufenazyny i haloperidolu i wyniosło od 3 do 5. Dla konieczności stosowania leków przeciwcholinergicznym, NNH w długim okresie obserwacji wyniosło 30-40 dla paliperidonu vs -5 do 5 dla flufenazyny. W przypadku późnej dyskinezy, częstość występowania w grupie paliperidonu nie różniła się od placebo (NNH=∞), dla flufenazyny NNH wyniosło 7. Ruchy mimowolne częściej występowały w grupie placebo niż w grupie paliperidonu (NNH od -33 do -28), dla flufenazyny NNH wyniosło 13. LHH, ze względu na dostępność danych, obliczono tylko dla flufenazyny i paliperidonu, dla wybranych parametrów. Paliperidon w tym zestawieniu okazał się korzystniejszy od flufenazyny.

Długodziałające postaci leków przeciwpsychotycznych porównywano także w pracy Fernandez Sanchez 2008. W 3 badaniach, w których porównywano flufenazynę depot z innymi długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi (pipotiazyna depot i klopentiksol depot), nie stwierdzono istotnych różnic między skutecznością i bezpieczeństwem tych leków.

Publikacja Ozbilen 2012 poświęcona jest częstości występowania objawów antycholinergicznym w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych w formie depot. Do przeglądu włączono 7 badań wtórnych, obejmujących postaci depot dla bromperidolu, flupentiksolu, flufenazyny, fluspirylenu, metylperidolu, pipotiazyny i rysperydonu. W krótkim okresie obserwacji, w zakresie objawów antycholinergicznym, stwierdzano głównie: niewyraźne widzenie, zaparcia i suchość w ustach. Około u 1/4 pacjentów przyjmujących flupentiksol lub flufenazynę wystąpiło niewyraźne widzenie. Ponad 1/3 pacjentów doświadczyła zaparcie po flufenazynie i fluspirylenie, podczas gdy bromperidol, metylperidol, rysperydon i flupentiksol powodowały mniej zaparcie. Suchość w ustach obserwowano u niemal 1/4 przyjmujących flufenazynę i rysperydon oraz u 1/6 przyjmujących fluspirylen. Bromperidol, metylperidol, pipotiazyna zaś nie różniły się zbytnio w tym zakresie od placebo. Dane wskazują również na występowanie ślinotoku, tachykardii i zatrzymania moczu w związku z przyjmowaniem rysperydonu, flufenazyny, bromperidolu i metylperidolu, ale ich częstość była zbliżona do grupy placebo. Jedynie w grupie placebo odnotowano: zatkanie nosa, hipertermię, dezorientację.

W średnim okresie obserwacji, istotnie częściej stwierdzano niewyraźne widzenie w przypadku stosowania flufenazyny, podczas gdy dla fluspirylenu i flupentiksolu, częstość ta była zbliżona od placebo. Suchość w ustach, obserwowano porównywalnie często z placebo, w przypadku stosowania: bromperidolu, fluspirylenu i flufenazyny. Dla innych substancji nie raportowano tego działania niepożądanego w uwzględnionych pracach. Jedynie w grupie placebo odnotowano: zatkanie nosa, hipertermię, dezorientację i zaparcia.

W długim okresie obserwacji, ponad połowa pacjentów na flupentiksolu i ponad 1/5 na flufenazynie doświadczyła niewyraźnego widzenia. Ponad 1/3 przyjmujących flufenazynę skarżyła się na zaparcia. Suchość w ustach obserwowano u ponad połowy pacjentów otrzymujących flupentiksol lub flufenazynę i u 1/3 na pipotiazynie. Ślinotok, zatrzymanie moczu po flupentiksolu występował z podobną częstością jak po placebo. Jedynie w grupie placebo odnotowano: zatkanie nosa, hipertermię, tachykardię i dezorientację.

Według autorów przeglądu można przypuszczać, iż długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji nie różnią się zbytnio od II generacji w zakresie częstości występowania objawów antycholinergicznym. Należy jednak zwrócić uwagę, że leki II generacji reprezentował tylko jeden rysperydon.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie flufenazyny na stronach EMA, FDA czy URPL. W ChPL Lyogenu, jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 1/10$) są wymieniane objawy neurologiczne, przede wszystkim objawy pozapiramidowe. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują: złośliwy zespół neuroleptyczny, zmęczenie i sedacja, ale też niepokój, pobudzenie, senność, depresja, zawroty głowy, bóle głowy, delirium, udar, drgawki, zaburzenia regulacji temperatury ciała (np. hiper-/hipotermia), zaburzenia pamięci i snu, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, odruchowe przyspieszenie rytmu serca (labilność krążenia). Inne działania niepożądane występują rzadko bądź bardzo rzadko.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny kosztów-efektywności dokonano przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dotyczącą farmakologicznego leczenia schizofrenii, przeprowadzoną z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego. W badaniu Oh 2003 przeprowadzono analizę kosztów efektywności risperidonu w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym z flufenazyną w rocznym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy Oh 2003 sugerują, iż risperidon jest bardziej kosztowo efektywny niż komparatory. Jego skuteczność jest większa, a koszty leczenia mniejsze. Flufenazynę wraz z haloperidolem i haloperidolem depot określono jako terapie zdominowane: mniej skuteczne i droższe. QALY uzyskiwane w terapiach lekami przeciwpsychotycznymi było zbliżone, jednak koszty leczenia flufenazyną były najwyższe.

Nie odnaleziono oszacowań w warunkach polskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak koniecznych danych, zwłaszcza kosztowych, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (przedstawionymi w rozdz. 4.4.3.), rocznie wydaje się zaledwie kilka zgód na sprowadzenie z zagranicy produktów leczniczych Lyogen tabletki a 1 mg i Lyogen Depot ampułki a 0,1 g, przy czym łączna wartość zrefundowanych opakowań Lyogen 1 wyniosła ok. 800 PLN netto; oszacowanie ceny zrefundowanych opakowań preparatu Lyogen Depot było niemożliwe. Wydaje się więc, iż przy utrzymaniu status quo, obciążenia dla budżetu płatnika publicznego nie byłyby zbyt dotkliwe; zaprzestanie refundacji leku zaś nie przyniosłoby systemowi odczuwalnych oszczędności.

Wydaje się, że duża liczba dostępnych w Polsce (i refundowanych) technologii alternatywnych dla flufenazyny, a także kłopotliwa i długotrwała procedura sprowadzania leku z zagranicy, skutecznie ograniczają liczbę pacjentów leczonych tą substancją.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadna z odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia schizofrenii nie odniosła się bezpośrednio do stosowania flufenazyny. Rekomendacje postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu podkreślały potrzebę indywidualnego wyboru leku i sposobu dawkowania ze względu na różny stopień odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne u każdego z pacjentów. W wytycznych zalecano rozpoczęcie leczenia od leków przeciwpsychotycznych II generacji, a dopiero w przypadku nieskutecznego leczenia przynajmniej dwoma lekami z tej grupy zmianę leku na klasyczny I generacji. Stąd flufenazyna jako lek I generacji może stanowić leczenie III linii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Lyogen ani innych preparatów zawierających flufenazynę.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-DS-431-06-2013, Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki a 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki a 0,1 g we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 53/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Brolene należy do grupy podstawowych leków stosowanych w wielolekowej terapii nawracającego zapalenia rogówki oraz owrzodzenia rogówki. W chwili obecnej brak jest danych naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność tego leku w wymienionych wskazaniach to jednak opinie specjalistów jednoznacznie wskazują na użyteczność tego leku w wymienionych wskazaniach. W przypadku owrzodzenia rogówki spowodowane Acanthamoeba dipropamidyna należy do podstawowych leków stosowanych w leczeniu skojarzonym w tym schorzeniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 lipca 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-48/AL/13 (data wpływu do AOTM 12 lipca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Brolene (0,1% dipropamidine), krople do oczu we wskazaniach: nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14).

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLD-460-18659-53/AL/13 z dnia 5 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

Pełzakowe zapalenie rogówki (AK) charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i trudno poddaje się farmakoterapii. Większość przypadków AK (85-88%) związana jest z noszeniem soczewek



kontaktowych. Prawdopodobieństwo zachorowania na AK u osób noszących soczewki kontaktowe wynosi 1: 30 000/rok, a u osób nienoszących soczewek AK jest zazwyczaj późno diagnozowane i w tych przypadkach choroba u większości pacjentów jest w zaawansowanym stadium. Obecnie liczba zachorowań na pełzakowe zapalenie rogówki systematycznie wzrasta, co się wiąże się bezpośrednio ze wzrostem liczby osób noszących soczewki kontaktowe, zwłaszcza miękkie.

Pełzakowe zapalenie rogówki dotyczy zazwyczaj jednego oka. Pierwszymi objawami choroby są: nieostre widzenie, światłowstręt oraz silny ból oka nieproporcjonalny do uszkodzenia rogówki. Pojawia się także obrzęk spojówek i powiek. Pacjenci mają zaczerwienione i zażawione oczy. W przednich warstwach zrębu rogówki występują dyfuzyjne, pierścieniowate lub półksiężycowe nacieki oraz mniej specyficzne nacieki satelitarne. Nacieki pierścieniowate są pojedyncze lub mnogie. Nabłonek pokrywający zrąb rogówki może być nieuszkodzony lub może posiadać punktowe ubytki.

W późnej fazie choroby w gałce ocznej pojawia się ropa. Wraz z postępem choroby powiększa się obrzęk rogówki.

Pasożyty poprzez procesy fagocytozy i egzocytozy wywołują efekt cytopatyczny. Głównym elementem patogenezы Acanthamoeba są uwalniane przez pierwotniaki enzymy proteolityczne i kolagenolityczne degradujące rogówkę wraz ze zrębem.

Leczenie pełzakowego zapalenia rogówki jest niezwykle trudne i długotrwałe. Najbardziej skutecznymi preparatami stosowanymi przeciw pełzakom są: chlorheksydyna, dibrompropamidyna, pentamidyna oraz biguanid poliheksametylowy (PHMB). W badaniach in vitro wykazano, że PHMB niszczy trofozoity, natomiast chlorheksydyna cysty.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Izotonian propamidyny (substancja czynna preparatu Brolene) należy do grupy diamidów, których przypuszczalne działanie antyseptyczne polega na hamowaniu utleniania w komórkach i indukcji wypływu aminokwasów.

Preparat Brolene jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako obecną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu pełzakowego zapalenia rogówki, ekspert kliniczny wskazuje, że najczęściej stosowana terapia oparta jest na skojarzonym podaniu dibrompropamidyny (Brolene) z chlorheksydyną (0,02%) lub biguanidem poliheksametylowym (0,02% PHMB). Także ze względu na częste współwystępowanie innych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz wrażliwość pełzaków niejednokrotnie dodatkowo stosowana jest medykacja antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi.

Ekspert ocenia, że około 70% pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez pełzaki z gatunku Acanthamoeba wymaga przeprowadzenia procedury przeszczepienia rogówki w celu wyleczenia stanu zapalnego (tryb pilny) lub poprawy widzenia upośledzonego przez bliznę pozapalną (tryb planowy).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej skuteczności włączono 2 badania pierwotne: prospektywne odnośnie stosowania propamidyny w terapii skojarzonej z neomycyną [Hargrave 2008] oraz retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych propamidyną łącznie z biguanidem poliheksametylowym [Graham 1997].

Nie odnaleziono badań opisujących stosowanie propamidyny w monoterapii. Terapia pełzakowego zapalenia rogówki wymaga wdrożenia kilku chemoterapeutyków o różnym mechanizmie działania w celu wyeliminowania patogenów z tkanki oka.

Obserwowana w badaniu Hargrave 2008 odpowiedź na leczenie wskazuje, że terapia złożona z izotioian propamidyny, neomycyny, polimiksyny B, gramicydyny była skuteczna w terapii 83% oczu na 60 leczonych. Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono w 17 leczonych oczach.

W badaniu Graham 1997 polepszenie ostrości wzroku 6/12 i lepszej związane z terapią izotioianem propamidyny łącznie z PHMB zaobserwowano u 93% pacjentów, natomiast 9% pacjentów ostatecznie wymagało przeprowadzenia keratoplastyki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania propamidyny w terapii zapalenia rogówki.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych przekazanych przez MZ wynika, że w 2012/2013 r. wydano łącznie 3 zgody na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Brolene, 0,1% roztwór, krople do oczu. Sprowadzone opakowania zostały zrefundowane, na łączną sumę ok. 760 PLN netto.

Z opinii eksperta wynika, iż w Polsce obecnie leczenia preparatem Brolene wymaga ok. 1500 pacjentów (w tym leczenia podtrzymującego po fazie aktywnego stanu zapalnego czy po przeszczepie rogówki), a roczna zapadalność szacowana jest na ok. 500-700 nowych przypadków.

Szacunki ekspert pozostają w rozbieżności z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, z których wynika, iż liczba wnioskowanych zgód na sprowadzenie preparatu Brolene w 2012 r. wyniosła 9, w 2012-7.

W związku z niepewnością odnośnie ceny preparatu Brolene oraz niepewnością co do oszacowań wielkości populacji docelowej odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań skutków finansowych związanych z importem docelowym wnioskowanej technologii.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnośnie do wykorzystania propamidyny w terapii zakażeń narządu wzroku pełzakami, nie odnaleziono także rekomendacji finansowych.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych propamidyny w terapii pełzakowych zakażeń rogówki w innych krajach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-DS-431-14-2013, Brolene (0,1% dipropamide) we wskazaniach: nawracające zapalenie rogówki owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 54/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu
choroba syropu klonowego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, również nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Wg opinii eksperta MSUD COOLER stanowi jedynie uzupełnienie stosowanej diety eliminacyjnej o gotowe do spożycia preparaty przyjmowane „poza domem”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 lipca 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-43/AL/13 (data wpływu do AOTM 4 lipca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej MSUD COOLER (dieta eliminacyjna), woreczki á 130 ml, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD COOLER w Polsce), zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, uzupełnionej o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych. Pismem z dnia 05 lutego 2014r. Minister wyraził zgodę na taki sposób postępowania.

Problem zdrowotny

Choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna typu recesywnego, wada lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im α -ketokwasami we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i w moczu. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii zapadalność na MSUD w



Polsce wynosi 1/300 000 porodów w ciągu roku, czyli jeden nowy przypadek rocznie. Obecnie, w Polsce około 10-12 osób choruje na MSUD.

W klasycznej postaci MSUD noworodek po urodzeniu jest pozornie zdrowy (wg punktacji w skali Apgar 10), jednak w pierwszym tygodniu życia pojawiają się trudności w karmieniu i ciężki stan ogólny – wiotkość, drżenia, senność i śpiączka. Często stwierdza się również hipoglikemię i obecność ketonów w moczu, niekiedy występuje kwasica metaboliczna. Zgon następuje zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie. Postać „przerywana” MSUD może ujawniać się w różnym wieku i objawia się napadowymi zaburzeniami neurologicznymi (utrata przytomności, drgawki, ataksja) występujące zwykle w okresie infekcji z gorączką oraz w innych stanach zwiększonego katabolizmu. Natomiast wariant MSUD zależny od witaminy B1 spowodowany jest zmniejszoną zdolnością dekarboksylazy rozgałęzionych ketokwasów do wiązania koenzymu tej reakcji. Podstawę rozpoznania MSUD stanowi stwierdzenie podwyższonego stężenia leucyny, izoleucyny i waliny we krwi metodą tandemowej spektroskopii mas (MS/MS) oraz selektywnego zwiększenia wydalania w moczu tych aminokwasów. Wykazanie obecności w moczu rozgałęzionych ketokwasów (metodą GC-MS) i ewentualne badania enzymatyczne w leukocytach potwierdzają rozpoznanie. Pomocny w ustaleniu rozpoznania może być również charakterystyczny zapach moczu, przypominający zapach karmelu. W przypadku każdego rozpoznanego MSUD należy ocenić, czy objawy ustępują pod wpływem podaży B1 (10 mg/dobę). Postać klasyczna MSUD wymaga różnicowania z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, które występują u noworodka z zespołem objawów intoksykacji (acyduria metylomalonowa, izowalerianowa, propionowa i tyle). Podstawą różnicowania jest badanie profilu wydalanych w moczu kwasów organicznych metodą GC-MS. Tymczasem, w rozpoznaniu „przerywanej” postaci MSUD należy brać pod uwagę inne defekty metaboliczne o przebiegu napadowym, w tym niektóre warianty wrodzonych hiperamonemii i zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Zbyt późne zastosowanie leczenia znacznie pogarsza rokowanie, co do prawidłowego rozwoju umysłowego. Odpowiednio wcześnie zastosowana dieta eliminacyjna (z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny), zbilansowana pod względem zapotrzebowania na białko i energię, pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dzieci z tym defektem. W pierwszym okresie leczenia niekiedy konieczne jest przyspieszenie odtrucia dializą otrzewnową, hemodializą i hemoperfuzją.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Preparat MSUD COOLER jest substytutem białka wolnym od leucyny, izoleucyny i waliny, zawierającym aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. MSUD COOLER jest produktem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie, na Wykazie Leków Refundowanych (WLR) nie znajduje się żaden śssp przeznaczony dla pacjentów z MSUD.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, w związku z czym zdecydowano się uwzględnić wyniki badania dla preparatu MSUD Express. Wyniki badania Hallam 2005 wskazują, że preparat MSUD Express jest preparatem dobrze tolerowanym przez pacjentów i jego stosowanie wiąże się ze znaczącym obniżeniem stężenia leucyny w surowicy, przez co możliwe jest zwiększenie podaży naturalnego białka u pacjentów z MSUD. W związku z powyższym preparat MSUD Express może stanowić alternatywę dla obecnie stosowanych produktów będących substytutem białka. Ograniczenia analizy klinicznej wynikają z braku dostępności badań klinicznych

dla śsspż stosowanych u pacjentów z MSUD, co w dużej mierze jest powodowane tym, iż MSUD jest chorobą rzadką.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny kosztów-efektywności dokonano przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. W wyniku systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych i referencji nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problem decyzyjnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18659-43/AL/13 z dnia 19.09.2013) w roku 2012 wydano 2 zgody na refundację śsspż MSUD COOLER na łączną kwotę 12 210 PLN netto, natomiast w roku 2013 wydano 3 zgody na łączną kwotę refundacji mieszczącą się w przedziale 78 888-86 782 PLN netto.

Wykonano oszacowanie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia związanych z refundacją preparatu MSUD COOLER sprowadzanego w ramach importu docelowego. Wykorzystano dane przedstawione przez MZ oraz dane dotyczące wielkości populacji przedstawione w opinii eksperckiej. W wariantcie maksymalnym uwzględniono liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii oszacowaną przez eksperta, w wariantcie minimalnym i podstawowym wykorzystano dane MZ dotyczące liczby wydanych zgód. Średnią liczbę opakowań wykorzystanych w leczeniu jednego pacjenta oraz średnią cenę za opakowanie preparatu MSUD COOLER przyjęto na podstawie danych MZ. W wariantcie podstawowym szacowane wydatki z budżetu MZ na refundację preparatu MSUD COOLER powinny wynosić 65 740 PLN rocznie, natomiast w wariantcie minimalnym i maksymalnym odpowiednio 12 120 PLN i 180 800 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami z MSUD (SERC 2014, Children's University Hospital 2004). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi walinę i izoleucynę jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Odnaleziono natomiast informację, iż śsspż stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Preparat MSUD COOLER firmy Vitaflo znajduje się na liście śsspż finansowanych w ramach ww. programu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-DS-431-12-2013, MSUD COOLER (dieta eliminacyjna), woreczki á 130 ml we wskazaniu: choroba syropu klonowego, luty 2014.

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

1. Nie dotyczy.

Zdanie odrębne członka Rady Przejrzystości

odnośnie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Uważam usunięcie z listy świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach „Programu chemioterapii niestandardowej” świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) za niezasadne.

Mimo niewielkiej liczby opublikowanych danych klinicznych świadczących o skuteczności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu – należy umożliwić jego podawanie pacjentom z oporną wtórną małopłytkowością immunologiczną oraz oporną lub nawracającą plamicą zakrzepową małopłytkowową, to jest w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD10: D69.5. Dla tych pacjentów, zwykle o złym rokowaniu, rytuksymab stanowi dostępną opcję terapeutyczną mogącą niekiedy ratować życie. Zarazem, ze względu na rzadkość występowania tego wskazania, pozostawienie rozpatrywanego świadczenia na liście świadczeń gwarantowanych nie będzie miało istotnego wpływu na budżet płatnika.

Zdanie odrębne członka Rady Przejrzystości

odnośnie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Uważam usunięcie z listy świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach „Programu chemioterapii niestandardowej” świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) za niezasadne.

Mimo niewielkiej liczby opublikowanych danych klinicznych świadczących o skuteczności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu – należy umożliwić jego podawanie pacjentom z oporną wtórną małopłytkowością immunologiczną oraz oporną lub nawracającą plamicą zakrzepową małopłytkowową, to jest w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD10: D69.5. Dla tych pacjentów, zwykle o złym rokowaniu, rytuksymab stanowi dostępną opcję terapeutyczną mogącą niekiedy ratować życie. Zarazem, ze względu na rzadkość występowania tego wskazania, pozostawienie rozpatrywanego świadczenia na liście świadczeń gwarantowanych nie będzie miało istotnego wpływu na budżet płatnika.

Zdanie odrębne członka Rady Przejrzystości

odnośnie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Uważam usunięcie z listy świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach „Programu chemioterapii niestandardowej” świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) za niezasadne.

Mimo niewielkiej liczby opublikowanych danych klinicznych świadczących o skuteczności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu – należy umożliwić jego podawanie pacjentom z oporną wtórną małopłytkowością immunologiczną oraz oporną lub nawracającą plamicą zakrzepową małopłytkowową, to jest w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD10: D69.5. Dla tych pacjentów, zwykle o złym rokowaniu, rytuksymab stanowi dostępną opcję terapeutyczną mogącą niekiedy ratować życie. Zarazem, ze względu na rzadkość występowania tego wskazania, pozostawienie rozpatrywanego świadczenia na liście świadczeń gwarantowanych nie będzie miało istotnego wpływu na budżet płatnika.

Zdanie odrębne członka Rady Przejrzystości

odnośnie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Uważam usunięcie z listy świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach „Programu chemioterapii niestandardowej” świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) za niezasadne.

Mimo niewielkiej liczby opublikowanych danych klinicznych świadczących o skuteczności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu – należy umożliwić jego podawanie pacjentom z oporną wtórną małopłytkowością immunologiczną oraz oporną lub nawracającą plamicą zakrzepową małopłytkowową, to jest w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD10: D69.5. Dla tych pacjentów, zwykle o złym rokowaniu, rytuksymab stanowi dostępną opcję terapeutyczną mogącą niekiedy ratować życie. Zarazem, ze względu na rzadkość występowania tego wskazania, pozostawienie rozpatrywanego świadczenia na liście świadczeń gwarantowanych nie będzie miało istotnego wpływu na budżet płatnika.

Zobowiązania obce

Wbiciem stowarzyszenia Rady miast na
republice finansowanej Obywatelska

u chęci z wyjątkiem autochtonów
bez obywatelstwa litewskiego i bez mieszk
w MN ODK.

Jest to jedynie informacja, która umożliwia
wzrost tej niezależnej działalności