



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Protokół nr 16/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 7 maja 2018 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
4. Rafał Niżankowski – uczestniczył w posiedzeniu do pkt 8.
5. Tomasz Pasierski
6. Piotr Szymański
7. Andrzej Śliwczyński
8. Artur Zaczyński – uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Jakub Pawlikowski
2. Dariusz Struski

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku KETOCONAZOLE HRA (ketoconazolom) we wskazaniu leczenia endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora”.
6. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Słupski program na rzecz przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego” (miasto Słupsk),
 - 2) „Program polityki zdrowotnej dofinansowania do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego” (woj. łódzkie).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku EXJADE (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD-10: D46).



8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku HUMIRA (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L.73.2).
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, 3- metylokrotonyloglicynuria , deficyt CACT, zespół MELAS.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego INTUNIV (guanfacine hydrochloride) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego LAMPRENE (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
12. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program profilaktycznych szczepień ochronnych przeciw grypie dla seniorów Gminy Miejskiej Legionowo w wieku 60 plus”.
13. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
14. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie o godzinie 10:02 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

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

Ad 3. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 4. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.5.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat”.

W trakcie trwania prezentacji na posiedzenie przybył Artur Zaczyński, który złożył odpowiednie oświadczenie o braku konfliktu interesów.

Rada, w ramach wstępnej dyskusji, omówiła kwestię hepatotoksyczności ocenianej technologii, przy czym podkreślono, że nie istnieją inne leki z tej samej grupy mogące zastąpić Ketokonazol w przypadku nadczynności kory nadnerczy. Zwrócono także uwagę na bardzo wysoką cenę leku, szczególnie w odniesieniu do obecnie refundowanego leku Ketokonazol Hasco.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska. Poinformowała, że za refundacją ocenianej technologii przemawia brak możliwości leczenia osób z chorobą Cushinga w momencie wyczerpania zasobów refundowanego leku Ketokonazol Hasco.

Rada, w ramach dyskusji, opowiedziała się za stanowiskiem negatywnym.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 5. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.430.6.2017, „Wszczepienie/wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej”.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawił Piotr Szymański, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska Rady. W jego ocenie, opiniowany system powinien być dostępny, zwłaszcza u pacjentów zagrożonych nagłym zgonem, u których nie ma dostępu żylnego albo którzy mieli eksplantowane elektrody. Zwrócił jednak uwagę na elementy budzące zastrzeżenia, m. in. niejednoznaczne określenie wpływu na budżet, głównie z uwagi na kryteria włączenia zaproponowane w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ). Podkreślił, że w KPZ nieprecyzyjnie określono wskazania, co uniemożliwia kontrolowanie wydatków. Odniósł się do przedstawionej analizy stwierdzając, że komparatorem dla pacjentów z przeciwwskazaniami bezwzględными powinno być, w jego opinii, optymalne leczenie farmakologiczne, natomiast dla pacjentów z przeciwwskazaniami względnymi klasyczny defibrylator. Poinformował także o istnieniu alternatywnej technologii w postaci kamizelki defibrylującej, która także mogłaby być komparatorem w analizie kosztów. W związku z powyższym zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego uznał za niezasadne. Jednocześnie, wskazał propozycje rozwiązań, zastosowanie których umożliwiłoby wydanie pozytywnej rekomendacji (m.in. szczegółowe określenie wskazań oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka).

Rada, w ramach dyskusji, omówiła kwestie związane z trwającymi badaniami randomizowanymi oraz wskazaniami do stosowania defibrylatorów. Rozważano także zasadność ograniczenia liczby ośrodków wykonujących oceniane świadczenie oraz wprowadzenia rejestru implantowanych urządzeń.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 6. 1) Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.441.45.2018 „Słupski program na rzecz przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego”.

Następnie, swoją propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Poinformował, że projekt dopuszcza dwukrotne finansowanie, jednakże całkowite koszty programu zostały określone mało precyzyjnie. W programie nie określono także liczby zarodków wykorzystywanych przy jednej implantacji oraz kwestii przechowywania zarodków po upływie 1 roku i pokrycia związanych z tym kosztów. Wskazał, że przy wyborze realizatora programu powinno się zwrócić uwagę na to, czy oferuje on możliwość skorzystania z metody mrożenia komórek jajowych, nie zaś zarodków. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków skorzystania z metod ograniczania liczby nadmiarowych zarodków. Następnie, z projektu uchwały odczytał najważniejsze uwagi do programu.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Z uwagi na nieobecność na sali, Anna Gręziak nie brała udziału w głosowaniu nad powyższą uchwałą.

2) Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.441.48.2018 „Program polityki zdrowotnej dofinansowania do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego”.

Następnie, swoją propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Poinformował, że wnioskodawca określił ilość przenoszonych do jamy macicy zarodków – zaleca jeden, a w uzasadnionych przypadkach dwa zarodki, co należy uznać za zaletę programu. Następnie, omówił oszacowane w projekcie koszty. Podkreślił, że nie określono okresu finansowania w ramach programu przechowywania zamrożonych zarodków. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem preferowania przy wyborze realizatora programu podmiotu oferującego możliwość zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków, skorzystania z metod ograniczania liczby nadmiarowych zarodków. Następnie, z projektu uchwały odczytał najważniejsze uwagi do programu.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za projektem opinii Rady, przy 1 głosie przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 7. Swoją propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Zwrócił uwagę, że temat leczenia zespołów mielodysplastycznych za pomocą terapii usuwającej żelazo budzi kontrowersje. Następnie, omówił problem zdrowotny, jakim są zespoły mielodysplastyczne i poinformował, że, w jego opinii, oceniana terapia nie jest terapią ratującą życie. Może ona jedynie wpłynąć na jakość życia, przy czym wpływ ten ma charakter nieokreślony. Dodał, że chorzy mogą być leczeni deferoksaminą stosowaną dożylnie. Z uwagi na powyższe, zaproponował opinię negatywną.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 8. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.422.14.2018, „Humira (adalimumab) we wskazaniu: Ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2)”.

Następnie, swoją propozycję opinii przedstawił Andrzej Śliwczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Zaproponował opinię pozytywną. Poinformował, że zgodnie z rekomendacjami oraz dowodami naukowymi lek można zastosować po niepowodzeniu antybiotykoterapii.

Rada, w ramach dyskusji, omówiła kwestię dowodów naukowych stwierdzających przewagę adalimumabu nad infliksymabem w zakresie profilu bezpieczeństwa. Podkreślono także, że adalimumab jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast infliksymab nie.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

W tym miejscu posiedzenie opuścił Rafał Niżankowski.

Ad 9. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.4311.18.2018 „L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC,

acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS”.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawiła Anna Gręziak, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska Rady. Przedstawiła dwie propozycje stanowiska – pozytywną i negatywną. Wskazała, że za pozytywną rekomendacją przemawiają opinie ekspertów oraz fakt, że suplementacja jest konieczna w przypadku niedoborów L-karnityny. Zwróciła uwagę, że środek jest stosowany u małych dzieci, a koszty nie są duże. Przyjęcie stanowiska negatywnego uzasadnia zaś wydana w 2017 r. negatywna rekomendacja Rady i Prezesa AOTMiT dotycząca
środku
L-Carnitine Crystalline.

Rada, w ramach dyskusji, zwróciła uwagę, że istnieje możliwość nadużyć w zakresie zamawiania środka oraz na to, iż brak dobrych dowodów naukowych na skuteczność ocenianej technologii. Podkreślono, że na rynku dostępne są inne preparaty zawierające ocenianą substancję chemiczną, których cena jest znacznie niższa. Rada opowiedziała się za negatywną rekomendacją.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 4 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 3 głosach przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 10. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.4311.17.2018, „Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi”.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawiła Anna Gręziak, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska Rady. Zaproponowała pozytywną rekomendację. Zwróciła uwagę, że w odniesieniu do chorób natury psychicznej często brakuje dowodów naukowych. W przypadku zaburzeń zachowania decyzja w zakresie uznania skuteczności leku powinna należeć do lekarza prowadzącego. Kontynuowanie terapii ustalonej przez lekarza pozwala pacjentom na prawidłowy rozwój fizyczny, psychiczny i społeczny, co stanowi przesłankę pozytywnej rekomendacji.

Rada, w ramach dyskusji, rozważała kwestię linii leczenia, w której lek powinien być stosowany.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 11. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.4311.19.2018, „Lamprone (clofaziminum) we wskazaniach: Gruźlica płuc wielolekooporna, Mykobakterioza płuc, Mykobakterioza dróg rodnych”.

Następnie, swoją propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec. Wydawanie zgód na refundację leku uznał za zasadne we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast niezasadne w odniesieniu do leczenia mykobakteriozy płuc oraz mykobakteriozy dróg rodnych, głównie z uwagi na brak dobrych dowodów naukowych na skuteczność oraz negatywne opinie ekspertów w tym zakresie. Następnie, wskazał na istotność problemu zdrowotnego, jakim jest gruźlica wielolekooporna, z uwagi na dużą zakaźność choroby.

Rada, w ramach dyskusji, poruszyła kwestię istniejących dowodów naukowych odnoszących się do mykobakteriozy płuc oraz mykobakteriozy dróg rodnych, wcześniejszej negatywnej rekomendacji Rady i Prezesa AOTMiT oraz negatywnych opinii ekspertów.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 12. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.441.46.2018 „Program profilaktycznych szczepień ochronnych przeciw grypie dla seniorów Gminy Miejskiej Legionowo w wieku 60 plus”.

Następnie, swoją propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT. Wskazał, że projekt stanowi poprawioną wersję programu przedstawionego do oceny w 2015 r.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 13. Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 28 maja 2018 r. oraz 4 czerwca 2018 r.

Ad 14. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:58.

Protokół sporządził Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 43/2018 z dnia 7 maja 2018 roku
w sprawie oceny leku Ketoconazole HRA (ketoconazolom)
we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych
oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketoconazole HRA (ketoconazolom), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada uznaje za możliwe finansowanie leku Ketoconazole HRA ze środków publicznych, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu obecnej grupy limitowej 109.0 dla ketokonazolu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketoconazole HRA (ketoconazolom), tabletki 200 mg, 60 szt. w opakowaniu, kod EAN 5909991228811, we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.

Jest to dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA) do obrotu produkt leczniczy Ketoconazole HRA, który we wnioskowanym wskazaniu ma status leku sierocego. Produkt ten nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Ocenie Rady podlegały natomiast produkty zawierające substancję czynną ketokonazol we wskazaniach: choroba Cushinga, zespół Cushinga. Za zasadnością stosowania ww. produktów leczniczych w podanych wskazaniach uznano dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.



Dowody naukowe

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej terapią pierwszego rzutu jest zabieg chirurgiczny. W przypadku niepowodzenia zabiegu chirurgicznego, rekomendacje zalecają ponowną resekcję, radioterapię lub obustronną adrenalektomię.

Leczenie farmakologiczne nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu. Stosuje się je w celu opanowania objawów hiperkoryzolemii w okresie przedoperacyjnym albo w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Do leczenia farmakologicznego najczęściej stosuje się inhibitory steroidogenezy (ketokonazol, metyrapon, mitotan, etomidat).

Zgodnie z europejskimi zaleceniami zarówno ketokonazol, jak i metyrapon są rekomendowane w leczeniu zespołu Cushinga. Mitotant jest lekiem preferowanym w raku nadnerczy, zaś pazyreotyd w chorobie Cushinga, gdy zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany lub gdy zabieg ten zakończył się niepowodzeniem. Z informacji przedstawionych przez konsensus ekspertów z 2008 roku wynika, że w grupie leków ukierunkowanych na nadnercza najwięcej doświadczenia zdobyto ze stosowaniem metyraponu i ketokonazolu. W zaleceniach zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hipogonadyzmu u mężczyzn w czasie stosowania ketokonazolu w związku z tym, w tej populacji lepszą opcją wydaje się być metyrapon. Natomiast ryzyko hirsutyzmu w czasie stosowania metyraponu u kobiet może wskazywać na to, że ketokonazol jest lepszym wyborem w tej grupie chorych.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono trzy przeglądy systematyczne bez metaanaliz: Diez 2007, Lau 2015 i Gadelha 2014.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji docelowej. Odnaleziono 4 obserwacyjne jednoramienne badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji do analizy: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona we wszystkich 4 badaniach uwzględnionych w analizie weryfikacyjnej. Do najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych w powyższych badaniach należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczynność nadnerczy, hepatotoksyczność oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

Problem ekonomiczny

Z uwagi na pominięcie przez wnioskodawcę podstawowego refundowanego komparatora, jakim jest preparat Ketoconazole Hasco, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w celu oceny efektywności kosztowej

wnioskowanej interwencji. Rozpatrzono dwa scenariusze – utworzenie nowej grupy limitowej oraz włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy, w której podstawę limitu wyznacza preparat Ketoconazole Hasco.

W przypadku refundacji wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej, lek Ketoconazole HRA będzie refundowany z odpłatnością ryczałtową, a miesięczne wydatki płatnika publicznego wzrosną o [REDACTED] przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz o [REDACTED] nie uwzględniając RSS. Z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne są nieznacznie niższe.

W wariantcie zakładającym włączenie leku Ketoconazole HRA do istniejącej grupy limitowej, poziom odpłatności wynosi 30%, a koszty inkrementalne w ujęciu miesięcznym są równe [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Z perspektywy pacjenta koszty leczenia wnioskowaną technologią są o [REDACTED] wyższe niż koszty stosowania preparatu Ketoconazole Hasco.

Cena progowa wnioskowanej interwencji, obliczona zgodnie z przepisami ustawy o refundacji wynosi od 27,47 zł do [REDACTED] w zależności od scenariusza, perspektywy i uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. W perspektywie NFZ wzrost wydatków wyniesie ok. [REDACTED] w wariantcie z RSS i ok. [REDACTED] w wariantcie bez RSS w I i II roku refundacji zarówno w perspektywie wspólnej jak i NFZ.

W oszacowaniach rocznych wydatków, jakie będą ponoszone na leczenie pacjenta zarówno w sytuacji, gdy minister zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją technologii wnioskowanej, jak i gdy lek zostanie objęty refundacją, wnioskodawca nie uwzględnił kosztów obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco. Nieuwzględnienie właściwego komparatora stanowi podstawowe ograniczenie analizy wpływu na budżet. Należy jednak przy tym mieć na uwadze, że koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyznaczone w analizie wnioskodawcy będą wyższe, niż przy uwzględnieniu aktualnie refundowanego komparatora w tym wskazaniu jakim jest Ketokonazole Hasco.

Wnioskodawca w swoich założeniach przyjął, że Ketoconazole HRA zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w zakresie zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej tj. 109.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne

imidiazolu – ketokonazol. Ze względu na niską podstawę limitu finansowania, którą wyznacza lek Ketoconazole Hasco poziom odpłatności 30% dla Ketoconazole HRA oznacza znaczną dopłatę świadczeniobiorcy. Jedynie obniżenie wnioskowanej ceny leku pozwoli na przeniesienie części kosztów z pacjenta na świadczeniodawcę.

Główne argumenty decyzji

Dnia 26.07.2016 r. EMA zaleciła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol, gdyż korzyści ze stosowania tych leków nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych. EMA podała do publicznej wiadomości informację, że z uwagi na fakt, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga, aby nie pozbawiać ich leczenia właściwe organy państw członkowskich mogą udostępniać te leki w kontrolowanych warunkach.

Obrót produktem leczniczym zawierającym substancję czynną ketokonazol (Ketoconazole Hasco) został zatwierdzony przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w leczeniu: choroba Cushinga, zespół Cushinga Ketoconazole Hasco refundowany za odpłatnością 50% jest w ramach wskazań pozarejestacyjnych.

W świetle informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Ketoconazole Hasco będzie znajdować się w obrocie do czasu wygaśnięcia jego okresu ważności, tj. lipiec/sierpień 2018 r. Podmiot odpowiedzialny dla leku Ketoconazole Hasco zgodnie z decyzją Prezesa URPL z dnia 21 marca 2016 r., nie będzie mógł wprowadzić do obrotu dodatkowych opakowań tego leku, a tym samym Ketoconazole HRA będzie jedynym dostępnym produktem leczniczym zawierającym ketokonazol na rynku.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Wnioskodawca zakłada [REDAKOWANE]

Zaproponowana cena zbytu netto jest blisko [REDAKOWANE] wyższa od urzędowej ceny zbytu dla obecnie refundowanego leku Ketoconazole Hasco, co stanowi podstawę do jej obniżenia. Wnioskowaną cenę leku Rada Przejrzystości uznaje za dalece zawyżoną, a proponowany RSS za marginalny.

Uwagi Rady

Zdaniem Rady, powinno się podjąć działania zmierzające do utrzymania na rynku polskim dostępności dla pacjentów z zespołem i chorobą Cushinga leku ketokonazol.

Rada wskazuje na potrzebę wprowadzenia schematu zarządzania ryzykiem działań niepożądanych w tej grupie leków, zalecanego przez EMA.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.5.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat”. Data ukończenia: 26 kwietnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Laboratoire HRA Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte Laboratoire HRA Pharma 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. z 2014 r., poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Laboratoire HRA Pharma.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 44/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, w kształcie proponowanym przez wnioskodawcę, przy proponowanych ogólnych wskazaniach do implantacji i braku mechanizmu kontroli wydatków płatnika publicznego.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, pod warunkiem ograniczenia liczby ośrodków wszczepiających do obecnie wykonujących procedurę usunięcia elektrod, bardziej szczegółowego określania wskazań do implantacji oraz wprowadzenia rejestru implantacji kardiowerterów-defibrylatorów, a także zastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS), pozwalającego obniżyć koszty płatnika publicznego, np. poprzez mechanizm cappingu i obniżenie ceny urządzenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia przekazał zlecenie przygotowania rekomendacji odnośnie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Obecnie w Polsce wszczepienia całkowicie podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów są finansowane ze środków publicznych na podstawie uzyskiwanych indywidualnych zgód regionalnych oddziałów NFZ.

Problem kliniczny

Wszczepienie całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora jest rekomendowane u pacjentów, którzy spełniają kryteria do wszczepienia automatycznego kardiowertera-defibrylatora oraz mają względne lub



bezwzględne przeciwwskazania do implantacji drogą przezżylną, tj. na przykład: trudny dostęp żylny, ryzyko infekcji, powikłania związane z wcześniejszą implantacją elektrod.

Wady całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora, w porównaniu do urządzenia klasycznego to, między innymi: brak możliwości stymulacji bradykardii, stymulacji antyarytmicznej i CRT, krótsza długość życia urządzenia, wyższy koszt a także występowanie nieadekwatnych wyładowań i miejscowe zakażenia.

Dowody naukowe

Słabej i umiarkowanej jakości dowody naukowe pochodzące z obserwacji relatywnie małych grup chorych, w znaczącej części o charakterze retrospektywnym, wskazują na dobrą skuteczność całkowicie podskórnych kardiowerterów u chorych z przeciwwskazaniami względnymi i bezwzględnymi do implantacji urządzeń klasycznych. Należy odnotować brak badań porównujących wszczepienie / wymianę całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora z optymalnym leczeniem zachowawczym oraz brak badań randomizowanych porównujących implantację tych urządzeń z przezżylnymi/konwencjonalnymi ICD. Dostępne raporty obejmują relatywnie krótki okres obserwacji, szczególnie w odniesieniu do zakładanej długości życia systemów podskórnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy S-ICD a TV-ICD implantowanymi u dzieci i młodzieży, należy jednak zaznaczyć, że możliwości wnioskowania w tej populacji są ograniczone ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do badań. W odniesieniu do bezpieczeństwa implantacji należy podkreślić, że w niektórych badaniach odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów z urządzeniami implantowanymi całkowicie podskórnie, porównaniu do pacjentów z urządzeniami wszczepianymi drogą przezżylną.

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona wstępna analiza wskazuje na wzrost wydatków ponoszonych przez płatnika, w przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego. Wzrost wydatków związany jest [REDAKTOWANE].

Populacja chorych, u których w przyszłości rozważane może być wszczepienie systemu całkowicie podskórnego jest trudna do oszacowania na podstawie dostępnych danych. Jej szacowanie w przyszłości utrudnia brak precyzyjnie określonych wskazań do implantacji wymienionych w karcie problemu zdrowotnego. Powoduje to ryzyko wzrostu wydatków płatnika publicznego w dłuższej perspektywie. Zdaniem Rady zasadne jest zatem utworzenie rejestru implantacji całkowicie podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów.

Należy jednak odnotować, że szacunki ekonomiczne zakładają, iż obecnie wnioskowane świadczenie nie jest w ogóle finansowane ze środków publicznych, tymczasem płatnik publiczny ponosi koszty wykonywania implantacji całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora na podstawie indywidualnych wniosków i rozliczania z oddziałami Narodowego Funduszu Zdrowia.

Główne argumenty decyzji

Implantacja całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora jest interwencją o potwierdzonej skuteczności klinicznej u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do implantacji urządzenia drogą przezżylną. Wzrost wydatków płatnika publicznego jest trudny do oszacowania. Zasadne jest w szczególności bardziej precyzyjne określenie wskazań do implantacji urządzenia oraz prowadzenie rejestru implantacji. Wskazane jest zastosowanie mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS), pozwalającego obniżyć koszty płatnika publicznego np. poprzez mechanizm cappingu i obniżenie ceny urządzenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem OT.430.6.2017, „Wszczepienie / wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, 27 kwietnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boston Scientific Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boston Scientific Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boston Scientific Polska sp. z o.o..



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 99/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

o projekcie programu „Słupski program na rzecz przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego” (miasto Słupsk)

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Słupski program na rzecz przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego” (miasto Słupsk), pod warunkiem zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków, skorzystania z metod ograniczania liczby nadmiarowych zarodków.

Uzasadnienie

Projekt programu określa:

- cele programu, jakim jest zapewnienie mieszkańcom Słupska dostępności do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego, poprzez jej dofinansowanie,*
- kryteria kwalifikacji do programu, w tym wymóg uprzedniego leczenia niepłodności innymi metodami przez okres co najmniej 12 miesięcy i wyczerpanie możliwości tych metod.*

Adresatami programu są pary mieszkające w Słupsku (wiek kobiet: 20-42 lata), nie korzystające uprzednio z takiego dofinansowania i które spełniają warunki podjęcia terapii metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

Projekt zakłada dofinansowanie w wysokości 5 000 zł na procedurę zapłodnienia, określając, iż koszty całkowite procedury mogą mieścić się w przedziale 7 000 zł do 15 000 zł. Całkowite koszty projektu, zaplanowanego na 5 lat, wyniosą od 700 000 zł do 1,5 mln. zł.

Planowane interwencje

W procedurach zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet pary (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie):

- wykonanie w znieczuleniu ogólnym punkcji pęcherzyków jajnikowych i pobranie komórek jajowych,*



- *przeprowadzenie pozaustrojowego zapłodnienia komórek jajowych i nadzór nad rozwojem zarodka/zarodków,*
- *transfer zarodka/zarodków do jamy macicy,*
- *zamrożenie zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym i ich przechowywanie przez 1 rok.*

Uwagi do projektu

Projekt nie precyzuje wyraźnie kto będzie pokrywał koszty przechowywania zamrożonych embrionów w okresie po 1 roku a do czasu ustawowego wymogu.

Projekt nie wspomina też o często podnoszonym problemie zamrażania nadmiarowych zarodków, ich długotrwałego przechowywania i finalnego niewykorzystywania.

Ogranicza to możliwość korzystania z tej metody osobom, które chciałyby uniknąć tworzenia nadmiarowych zarodków. Postęp nauki w ostatnich latach umożliwia wyjście naprzeciw ich oczekiwaniom i w ramach wymogów dla realizatora programu należy uwzględnić jego możliwości oferowania zamrażania komórek jajowych.

Próby kliniczne z randomizacją wykazały, iż stosowanie udoskonalonych technik witrifikacji do krioprezewacji komórek jajowych pozwala, po ich ogrzaniu i zapłodnieniu in vitro plemnikiem na uzyskanie odsetka ciąż analogicznego do uzyskiwanego przy zapładnianiu in vitro świeżych (nie mrożonych) komórek jajowych (55,4% względem 55,6%) (Cobo A et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum Reprod 2010;25:2239–46). Wyniki wsparte przez dalsze próby RCT (Řízení L et al. Embryo development of fresh ‘versus’ vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study Hum Reprod 2010; 25, 66–73 oraz Parmegiani L et al Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 23: 505 – 512).

Wyniki powyższe ostatnio potwierdzają analizy danych z rutynowej praktyki zawartych w rejestrze HOPE (Human Oocyte Preservation Experience), które wskazują, że witrifikacja oocytów (tj. komórek jajowych) skutkuje wynikami nie różniącymi się od tych, które podaje amerykańskie Centrum Kontroli Schorzeń i Prewencji (CDC – Center for Disease Control and Prevention) dla kobiet, u których wykorzystywane są świeże komórki – 36,9% cykli zakończonych ciążą, 30,0% cykli zakończonych urodzeniem żywego noworodka (Nagy et al. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes Reproductive Biology and Endocrinology (2017) 15:10).

Podkreśla się, iż witrifikacja komórek jajowych zarówno ze względów naukowych jak też etycznych winna być metodą promowaną (Rienzi L, Ubaldi

FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015;32(8):1195-1196). Wskazuje się, iż krioprezewacja komórek jajowych jest ważną opcją dla osób poddawanych zapłodnieniu in-vitro z uwagi na brak dylematów etycznych bądź religijnych występujących w przypadku krioprezewacji zarodków (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril ; 2013; 99 : 37 – 43).

W odniesieniu do mierników efektywności wskazano, że przewidywanym miernikiem efektywności programu powinno być uzyskanie ciąży: u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet lub z wykorzystaniem nasienia dawcy, u co najmniej 30% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni, u co najmniej 20% par zakwalifikowanych do programu adopcji zarodka.

Realizatorem programu powinien być ośrodek, który cechuje się wysokim współczynnikiem skuteczności metody.

Na temat metody witrifikacji komórek jajowych jest ciągle mniej danych, w porównaniu z metodą klasyczną mrożenia zarodków, o czym należy poinformować chętnych do skorzystania z niej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.45.2018 „Słupski program na rzecz przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego” realizowany przez: Miasto Słupsk, Warszawa, kwiecień 2018 oraz Aneksu „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny” ze stycznia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 100/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej dofinansowania do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego”
(woj. łódzkie)

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej dofinansowania do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego” (woj. łódzkie), pod warunkiem preferowania przy wyborze realizatora programu podmiotu oferującego możliwość zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków, skorzystania z metod ograniczania liczby nadmiarowych zarodków.

Uzasadnienie

Projekt programu określa:

- *cel główny i cele szczegółowe programu jakimi są ograniczenie niepłodności i zapewnienie dostępności do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego 8% populacji docelowej, poprzez jej dofinansowanie,*
- *komponent edukacyjny dotyczący zdrowia prokreacyjnego,*
- *kryteria kwalifikacji do programu, w tym wymóg uprzedniego leczenia niepłodności innymi metodami przez okres co najmniej 12 miesięcy i wyczerpanie możliwości tych metod,*
- *kryteria wykluczające o charakterze medycznym.*

Na podkreślenie zasługuje uwzględnienie ankiety satysfakcji par uczestniczących w Programie.

Adresatami programu są pary mieszkające w województwie łódzkim (wiek kobiet: 20-40 lat), które nie korzystały uprzednio lub nie korzystają z dofinansowania w analogicznym programie dla mieszkańców Łodzi (na lata 2016-2020) i które spełniają warunki podjęcia terapii metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Para może skorzystać z dofinansowania jednokrotnie.

Projekt przewidziany jest na lata 2018-2019 z możliwością przedłużenia na następne lata. Zakłada on włączenie do Programu w pierwszym roku 39 par (co odpowiada wg szacunków autorów nieco ponad 8% populacji docelowej).



Dofinansowanie w wysokości do 5100 zł na procedurę zapłodnienia. Autorzy projektu na podstawie analizy cenników wykonujących komercyjnie procedury zapłodnienia pozaustrojowego oceniają całkowity koszt procedury na 6000 do 7000 zł. Całkowite koszty realizacji pierwszego roku Programu (2018) zaplanowano w wysokości 200 000 zł.

Planowane interwencje:

W procedurach zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet pary (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie):

- stymulację mnogiego jajczkowania,
- wykonanie w znieczuleniu ogólnym punkcji pęcherzyków jajowych i pobranie komórek jajowych,
- przeprowadzenie pozaustrojowego zapłodnienia komórek jajowych (metodą klasyczną lub mikroinjekcją plemnika) oraz nadzór nad rozwojem zarodka/zarodków,
- transfer zarodka/zarodków do jamy macicy – na podkreślenie zasługuje, iż autorzy zalecają ograniczenie przenoszonych zarodków do jednego, a w uzasadnionych przypadkach do dwóch,
- mrożenie niewykorzystanych zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym i ich przechowywanie przez okres przewidziany w ustawie o leczeniu niepłodności.

Uwagi do projektu:

Projekt nie precyzuje wyraźnie kto będzie pokrywał koszty przechowywania zamrożonych embrionów w okresie przewidzianym w ustawie.

Projekt nie wspomina też o często podnoszonym problemie zamrażania nadmiarowych zarodków, ich długotrwałego przechowywania i finalnego niewykorzystywania. Ogranicza to możliwość korzystania z tej metody osobom, które chciałyby uniknąć tworzenia nadmiarowych zarodków. Postęp nauki w ostatnich latach umożliwia wyjście naprzeciw ich oczekiwaniom i w ramach wymogów dla realizatora programu należy uwzględnić jego możliwości operowania zmodyfikowanymi technikami zamrażania.

Próby kliniczne z randomizacją wykazały, iż stosowanie udoskonalonych technik witrifikacji do krioprezerwacji komórek jajowych pozwala, po ich ogrzaniu i zapłodnieniu *in vitro* plemnikiem na uzyskanie odsetka ciąż analogicznego do uzyskiwanego przy zapłodnieniu *in vitro* świeżych (nie mrożonych) komórek jajowych (55,4% względem 55,6%) (Cobo A et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum Reprod 2010;25:2239–46). Wyniki wsparte przez dalsze próby RCT (Řízení L et al. Embryo development of fresh ‘versus’ vitrified metaphase II

oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study Hum Reprod 2010; 25, 66–73 oraz Parmegiani L et al Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 23: 505 – 512).

Wyniki powyższe ostatnio potwierdzają analizy danych z rutynowej praktyki zawartych w rejestrze Human Oocyte Preservation Experience (HOPE), które wskazują, że witrifikacja oocytów (tj. komórek jajowych) skutkuje wynikami nie różniącymi się od tych, które podaje amerykańskie Centrum Kontroli Schorzeń i Prewencji (CDC – Center for Disease Control and Prevention) dla kobiet, u których wykorzystywane są świeże komórki – 36,9% cykli zakończonych ciążą, 30,0% cykli zakończonych urodzeniem żywego noworodka (Nagy et al. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes Reproductive Biology and Endocrinology (2017) 15:10).

Podkreśla się, iż witrifikacja komórek jajowych zarówno ze względów naukowych jak też etycznych winna być metodą promowaną (Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015;32(8):1195-1196). Wskazuje się, iż krioprezewacja komórek jajowych jest ważną opcją dla osób poddawanych zapłodnieniu in-vitro z uwagi na brak dylematów etycznych bądź religijnych występujących w przypadku krioprezewacji zarodków (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril ; 2013; 99 : 37 – 43).

W odniesieniu do mierników efektywności wskazano, że przewidywanym miernikiem efektywności programu powinno być uzyskanie ciąży: u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet lub z wykorzystaniem nasienia dawcy, u co najmniej 30% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni, u co najmniej 20% par zakwalifikowanych do programu adopcji zarodka.

Realizatorem programu powinien być ośrodek, który cechuje się wysokim współczynnikiem skuteczności metody.

Na temat metody witrifikacji komórek jajowych jest ciągle mniej danych, w porównaniu z metodą klasyczną mrożenia zarodków, o czym należy poinformować chętnych do skorzystania z niej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.48.2018 „Program polityki zdrowotnej dofinansowania do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego” realizowany przez: Województwo Łódzkie, Warszawa, kwiecień 2018 oraz Aneksu „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny” ze stycznia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 101/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: 46)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Exjade (deferasirox), 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: 46).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zespoły mielodysplastyczne (MDSs) są to zaburzenia hematopoezy charakteryzujące się obwodową cytopenią, zaburzoną hematopoezą i zwiększonym ryzykiem progresji do ostrej białaczki mieloblastycznej (AML). Zapadalność na MDS w grupie powyżej 80 r. ż wynosi 36 na 100 000 i jest to dość częsta przyczyna niedokrwistości w wieku podeszłym. Leczenie hematologiczne obejmuje inhibitory dnmt i przeszczep allogeniczny szpiku. Leczenie zachowawcze w tej grupie chorych polega na częstych przetoczeniach preparatów kkc. Wskazaniami do przetoczenia jest hematokryt < 24%. Terapia chelatująca żelazo wskazana jest u wybranych pacjentów, gdyż nie wykazano jej korzystnego wpływu na przeżycie w RCT (Med Clin N Am 101 (2017) 333–350).

Z drugiej jednak strony wytyczne brytyjskie stwierdzają, że nie można rutynowo zalecać leczenia chelatującego u pacjentów z MDS z przeciętnym żelazem wywołanym transfuzjami krwi [Poziom rekomendacji - 1C].

Można rozważyć terapię chelatującą u pacjentów z bardzo dobrym rokowaniem, szczególnie u pacjentów z niedokrwistością oporną na leczenie (RA), niedokrwistością oporną na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS) i izolowanym del (5q). Preparaty chelatujące mogą być stosowane u pacjentów z przewidywaną ciężką transfuzją krwinek czerwonych, którzy otrzymują więcej niż 20 jednostek krwinek czerwonych, u których stężenie ferrytyny w surowicy krwi wynosi > 1000 lg/l [Poziom rekomendacji - 2C].



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Exjade (deferazyrox) jest doustnym lekiem chelatującym żelazo. Dotychczasowe badania wykazały, że jest on skuteczny oraz dobrze tolerowany w terapii leczenia gromadzenia żelaza u chorych z MDS poddawanych licznym przetoczeniem kkc.

Bezpieczeństwo stosowania

Bardzo duże.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Korzyści zdrowotne są aktualnie niemierzalne, a ryzyko stosowania wydaje się małe.

Konkurencyjność cenowa

Alternatywnie stosowana deferoksamina jest znacznie tańsza.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Maksymalna liczba pacjentów, którzy mogliby otrzymać wnioskowaną technologię, jest trudna do szacowania. Przy założeniu konserwatywnym przyjętym w analizie AOTMiT [REDAKTOWANE], całkowity koszt leczenia (przy schemacie składającym się z 3 cykli) wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast roczny koszt leczenia deferazyroksiem wyniesie [REDAKTOWANE].

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Deferoksamina stosowana dożylnie jest preparatem najdłużej stosowanym i najlepiej zbadanym.

Główne argumenty decyzji

Nie jest to postępowanie leczące MDS, a jedynie zmniejszające działania niepożądane terapii podtrzymującej. Dowody naukowe wskazują na jedynie nieokreślony i trudny do prognozowania potencjalnie korzystny wpływ leku. Pacjenci z MDS i częstymi transfuzjami mogą być leczeni deferoksaminą.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.13.2018, „Exjade (deferazyrox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: 46)”, data ukończenia: 27.04.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 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 i Taryfikacji.

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 102/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań o 40 mg/0,8ml, we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Hidradenitis suppurativa (HS, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, trądzik odwrócony) jest przewlekłą, zapalną, nawrotową, wyniszczającą dermatozą mieszków włosowych, która zwykle pojawia się po okresie dojrzewania płciowego i objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych w okolicach ciała zawierających apokrynowe gruczoły potowe, najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej. Zgodnie z danymi Polskimi (NFZ) można zaobserwować od ok. 360 do ok 440 pacjentów rocznie.

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, do dnia sporządzenia raportu AOTMiT nie otrzymano odpowiedzi (30 kwietnia 2018 r.).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono 5 badań:

- *Ingram 2015 – przegląd systematyczny w którym raportowano wyniki z 12 badań dla łącznie 615 pacjentów. Odnaleziono 4 badania dotyczące inh. TNF- α , z czego 2 badania dotyczyły stosowania adalimumabu w leczeniu HS (Kimball 2012 i Miller 2011);*
 - *adalimumab co drugi tydzień vs placebo*

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie (IS) w ocenie jakości życia porównania adalimumabu vs placebo dla różnicy w jakości życia



mierzonego za pomocą skali DLQI [MD= -1,61 (95%CI: -3,86; 0,64)]. Nie wykazano także IS różnicy dla II rzędowych punktów końcowych: bólu mierzonego w skali VAS, wyniku w skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólnej oceny choroby przez lekarza.

- *adalimumab co tydzień vs placebo*
Adalimumab 40 mg stosowany raz na tydzień poprawił wskaźnik jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS o 4 punkty w stosunku do placebo i był to wynik IS [MD= -4,00 (95%CI: (-6,49; -1,51)]. Ponadto u pacjentów stosujących adalimumab EW wykazano IS lepsze wyniki dla wszystkich II rzędowych punktów końcowych: ból mierzony w skali VAS, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza.
- *Ingram 2017 – aktualizacja przeglądu systematycznego Ingram 2015. Wyniki poszerzono m.in. o dwie publikacje PIONEER I i PIONEER II, w których porównywano adalimumab 40 mg stosowany co tydzień lub co dwa tygodnie do placebo;*
 - *wnioski autorów badania: istnieją wysokiej jakości dowody wskazujące na korzyść stosowania adalimumabu podawanego co tydzień, podczas gdy adalimumab podawany co 2 tygodnie był nieskuteczny.*
- *PIONEER I i PIONEER II – 2 RCT III fazy, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, oceniające efektywności adalimumabu w leczeniu HS;*
 - *pacjenci otrzymujący adalimumab uzyskali IS większą poprawę niż grupa placebo, wyrażoną pozostałymi punktami końcowymi (zmiana w liczbie całkowitych ropni i liczbie guzków zapalnych, redukcja bólu w stosunku do stanu wyjściowego, zmiana nasilenia choroby w skali Sartoriusa) w 12. tyg. – PIONEER II.*
- *Scheinfeld 2016 – analiza post hoc RCT II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (NCT00918255, Kimball 2012), której celem jest ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem;*
 - *w Wyjściowo całkowita (średnia ± SD) wartość bólu w skali VAS wynosiła 54,3 ± 26,5 mm, a u 41,8% pacjentów wynik PHQ-9 wynosił ≥10. Wyjściowo ocena bólu w skali VAS (średnia ± SD) była istotnie wyższe (p < 0,001) u pacjentów z wynikiem ≥10 w skali PHQ-9 (63,9 ± 23,3) vs. <10 pkt. w skali PHQ-9 (47,4 ± 26,7).*

- *Zouboulis 2017 – przedłużona faza badania PIONEER I i II, której celem jest określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności adalimumabu (ADA) w umiarkowanej do ciężkiej postaci HS.*

Bezpieczeństwo stosowania

- *adalimumab EOW vs placebo*

Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych nie wykazała różnic IS pomiędzy adalimumabem i placebo [RR= 1,47 (95%CI: 0,26; 8,44)]. Brak było różnic IS również w częstotliwości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [RR= 4,91 (95%CI: 0,24; 99,74)]. Podobnie metaanaliza dla liczby uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami, wykazała brak różnic IS między porównywanymi grupami [RR= 1,60 (95%CI: 0,57; 4,53)].

- *adalimumab EW vs placebo*

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych między grupą pacjentów stosujących adalimumab i placebo [RR= 2,00 (95%CI: 0,38; 10,44)]. Nie było również różnic w częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy grupami [RR= 5,00 (95%CI: 0,25; 101,63)]. Brak było różnic IS również w odsetku uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami [RR= 0,94 (95%CI: 0,55; 1,62)].

- PIONEER I i PIONEER II

Poważne zdarzenia niepożądane w pierwszym okresie (12 tyg.) trwania badania (z wyłączeniem pogorszenia choroby podstawowej) wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących adalimumab i 1,3% otrzymujących placebo w badaniu PIONEER I oraz odpowiednio 1,8% i 3,7% pacjentów w badaniu PIONEER II.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, co pozwala wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Wartość 3 miesięcznego cyklu leczenia oszacowanego przez wnioskodawcę i AOTMiT wynosi (w cenach brutto) 30,6 tys. zł; roczna kuracja 117,8 tys. zł na pacjenta. Według oszacowań AOTMiT koszt adalimumabu w danym wskazaniu, dla ceny zbytu netto określonej w zleceniu Ministra Zdrowia, w ujęciu kwartalnym wyniesie ok. ██████████, natomiast w ujęciu rocznym wyniesie ok. ██████████.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W przypadku wybrania infliximabu do terapii koszty są niższe: 3 miesięczna terapia (w cenach brutto) kosztuje 21,6 tys. zł a roczna ok 57 6 tys. zł).

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne EADV 2015 wskazują, iż infliksymab może być stosowany, jako leczenie biologiczne obok adalimumabu u pacjentów z HS, lecz adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Natomiast w pracy Gulliver 2016, w której dokonano oceny terapii stosowanych w HS zawartych w wytycznych EADV z 2015 r. wg zasad medycyny opartej na dowodach naukowych, wskazano, iż lekiem z wyboru po niepowodzeniu antybiotykoterapii jest adalimumab.

Wytyczne DDG 2018 nie różnicują między terapią adalimumabem oraz infliksymabem. Wytyczne RACGP 2017 wskazują, iż adalimumab jest lekiem stosowanym w II linii – po niepowodzeniu doustnej antybiotykoterapii lub w I linii u pacjentów z bardzo ciężką postacią HS w st. III wg Hurley, natomiast infliksymab – nie jest zarejestrowany w leczeniu HS i można rozważyć jego stosowanie po niepowodzeniu terapii adalimumabem.

Główne argumenty decyzji

Adalimumab jest jedynym w Polsce lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu pacjentów cierpiących na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Brak innej refundowanej technologii lekowej stosowanej po niepowodzeniu antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w leczeniu HS. Dowody naukowe wskazują na dobry profil bezpieczeństwa tej terapii.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.14.2018, „Humira (adalimumab) we wskazaniu: Ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2)”, data ukończenia: 30 kwietnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska 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. z 2016, poz.1764 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 45/2018 z dnia 7 maja 2018 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine
Crystalline w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline sprowadzanego w trybie art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2017 r. poz. 149, z późn. zm.), we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS.

Problem zdrowotny

3-metylokrotonylo-glicynuria jest to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny. Należy ono do chorób rzadkich. 3-metylokrotonylo-glicynuria jest jedną z najpowszechniejszych kwasów organicznych. Wysoką częstość występowania zaburzenia potwierdzono dzięki wprowadzeniu przesiewowych programów badania noworodków w oparciu o tandemowy spektrometr mas. Zdecydowana większość osób chorych nie wykazuje objawów, jedynie u niektórych osób wskutek wystąpienia czynników wyzwalających obserwuje się występowanie kwasicy organicznej.



Diagnostyka 3-metylokrotonylo-glicynurii jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

Pacjenci, którzy nie mają objawów choroby często nie wymagają leczenia. U niektórych osób chorych może być konieczne stosowanie doustnej suplementacji L-karnityną.

Acyduria glutarowa typu I (ang. glutaric acidemia type-1, GA I), zwana także niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym, dziedziczonym autosomalnie recesywnie; należy do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, hipotonię oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, bądź przebyciem szczepieniem czy też zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prążkowiec z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki.

Diagnostyka acydurii glutarowej typu I jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

Acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć. Podstawowym lekiem jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach.

Acyduria (kwasica) izowalerianowa (ang. isovaleric acidemia, IVA) ICD-10 E71.1, jest acydurią organiczną. Jest to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Występujące objawy są spowodowane niedoborem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA.

W ciężkich przypadkach choroba jest diagnozowana w pierwszych tygodniach życia, w oparciu o przeprowadzoną ocenę kliniczną, szczegółowy wywiad rodzinny oraz specjalistyczne badania. Charakterystyczną cechą choroby jest zwiększenie stężenia glicyny we krwi i w moczu (hiperglicynemia oraz hiperglicynuria), wysokie stężenie amoniaku we krwi (hiperamoniemia), a także obniżony poziom płytek krwi oraz białych krwinek (małopłytkowość oraz neutropenia).

Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiast.

Diagnostyka acydurii izowalerianowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu – leucyny.

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów.

Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcynylo-CoA. U dzieci objawy pojawiają się już w pierwszych dniach życia, najpóźniej po kilku tygodniach. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność, zwiotczenie ciała, drgawki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań

Leczenie polega na wprowadzeniu diety ubogiej w białko (wymaga ona wykluczenia z codziennego jadłospisu m.in. nabiału, mięsa, ryb, owoców morza oraz jajek). Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, L-kartnina oraz biotyna.

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionylo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

Do powikłań występujących w przebiegu acydurii propionowej należą: niepełnosprawność intelektualna, neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

Diagnostyka acydurii propionowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną.

Deficyt translokazy karnityny, zwany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej

(ang. carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT, jest to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się zwykle w pierwszych 48 godzinach życia. Występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz

hipotermia. Czasem dochodzi do nagłej śmiercią niemowląt. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju.

Niedobór CACT należy do chorób rzadkich. Do początku roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia choroby na świecie.

Diagnostyka deficytu translokazy karnityny jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy.

Leczeniem jest wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Zalecana jest suplementacja karnityną.

Zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar) jest rzadkim, postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu.

Nie istnieją skuteczne metody leczenia chorób mitochondrialnych. Ze względu na towarzyszący deficyt energetyczny podaje się pacjentom metabolity i kofaktory takie jak CoQ10, idebenon, L-karnityna i witaminy.

Oszacowanie rzeczywistej liczby pacjentów, chorujących na:

- 3-metylokrotonylo-glicynurię (MCC),
- cydurię glutarową I (GA I),
- acydurię izowalerianową (IVA),
- acydurię metylomalonową (MMA),
- acydurię propionową (PA),
- deficyt translokazy karnityny (CACT),
- zespół MELAS,

jest obarczone dużą niepewnością. Rzeczywista populacja docelowa może mieścić się w zakresie od ok. 50 chorych rocznie (dane MZ dot. importu docelowego). Wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym:

- E71.1 (inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, w tym 3 metylokrotonyloglicynuria, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa, kwasica izowalerianowa) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 129, 2016 r. – 121, 2017 r. – 131,
- E71.3 (zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, w tym deficyt translokazy karnityny) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 244, 2016 r. - 239, 2017 – 262,

- E72.3 (zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny, w tym acyduria glutarowa) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 16, 2016 r. – 21, 2017 r. – 15,
- G71.3 (miopatia mitochondrialna niesklasyfikowana gdzie indziej, w tym zespół MELAS) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 121, 2016 r. – 144, 2017 r. – 164.

Dowody naukowe

W procesie przygotowywania raportu, dla żadnej z ocenianych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji. Ocenę skuteczności L-karnityny przeprowadzono w oparciu o badania prospektywne i retrospektywne oraz opisowe (opisy przypadków). Odnalezione dane są niskiej jakości i nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie korzystnego efektu terapeutycznego płynącego z zastosowania karnityny. W żadnym z badań nie podano informacji, czy postać L-karnityny podawana pacjentom była postacią czystą krystalicznie. Jej dawkowanie było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wskazania, wieku, masy ciała i stanu chorego. W odnalezionych badaniach L-karnityna była stosowana w terapii w połączeniu z innymi preparatami (także suplementacją aminokwasów), właściwą dietą eliminacyjną oraz leczeniem wspomagającym w przypadku wystąpienia innych dolegliwości (stosowano m.in. antybiotyki, suplementację biotyną i in. witaminami), stąd trudno wnioskować, że uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny.

Problem ekonomiczny

W latach 2016 – marzec 2018 Minister Zdrowia wydał 159 zgód dla 52 indywidualnych pacjentów w wieku od 1 do 33 lat (z czego pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%) na sprowadzenie żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g) w ramach importu docelowego. Sprowadzono łącznie 832 opakowania, na kwotę ponad 3,2 mln zł. Średnia cena 1 opakowania, sprowadzonego w latach 2016 – marzec 2018 wynosiła 3 921,51 zł netto. Aktualna cena preparatu L-Carnitine Crystalline wynosi 4 350 zł netto.

Koszty refundacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline mogą wynieść ok. 2,7 mln zł rocznie.

Główne argumenty decyzji

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w ww. wskazaniach była przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku. W 2017 r. uzyskała negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji. Brak jest dowodów naukowych dobrej jakości na skuteczność preparatu.

Rada proponuje rozważenie zwiększenia dostępności L-karnityny poprzez umieszczenie jej na liście surowców farmaceutycznych w aptekach ogólnodostępnych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.18.2018 „L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS”. Data ukończenia: 26 kwietnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 46/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi – głównymi objawami są nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.) i zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak cierpliwości, wytrwałości, niezdolność do dłuższej koncentracji. Główne objawy – deficyt uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność – cechują się dużą trwałością i mogą utrzymać się do wieku dorosłego.

Zaburzenia hiperkinetyczne występują zwykle w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują opóźnienie rozwoju ruchowego i mowy.

Dowody naukowe

Do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Padilha 2018 i Luan 2017.

W ramach metaanalizy sieciowej do oceny skuteczności atomoksetyny w porównaniu z guanfacyną wykorzystano skalę Clinical Global Impression Scale-Improvement (CGI-I), uzyskując różnicę średnich równą (95% CrI) 1,65 (0,65; 4,17). Wynik oznacza istotną statystycznie przewagę na korzyść guanfacyny. Prawdopodobieństwo, że guanfacyna jest gorsza od metylofenidatu i lepsza od atomoksetyny oszacowano na 80%. Prawdopodobieństwo, że atomoksetyna jest gorsza od metylofenidatu i guanfacyny oszacowano na 86%. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia apetytu dla porównania atomoksetyny z guanfacyną – iloraz szans (95% CrI) wyniósł 0,40 (0,18; 0,89).



Wynik oznacza przewagę na korzyść guanfacyny. Porównanie w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami snu, zdarzeniami związanymi z zachowaniem i jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

W ramach drugiej metaanalizy sieciowej, do oceny skuteczności guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykorzystano skalę ADHD Rating Scale (ADHD-RS), uzyskując różnicę średnich równą (95% CrI) -0,19 (-4,90; 4,59). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz nudności dla porównania guanfacyny z atomoksetyną. Iloraz szans (95% CrI) dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 2,29 (1,20; 4,57). Wynik oznacza przewagę na korzyść atomoksetyny. Iloraz szans (95% CrI) dla nudności wyniósł 0,51 (0,26; 0,96). Wynik oznacza przewagę na korzyść guanfacyny. Porównanie w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, bólu w jamie brzusznej i zmęczenia nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

Otrzymano trzy pozytywne opinie ekspertów klinicznych. Eksperci zaznaczyli, że guanfacyna należy do podstawowych leków stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Zastosowanie guanfacyny jest dobrym rozwiązaniem w przypadku lekooporności lub ze względów bezpieczeństwa farmakoterapii u dzieci chorujących na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, u których nie udało się osiągnąć poprawy podczas leczenia metylofenidatem i/lub atomoksetyną.

Rekomendacja NICE 2018 uznaje metylofenidat za lek stosowany w pierwszej linii, natomiast atomoksetynę lub guanfacynę w drugiej lub trzeciej linii.

Obecnie ze środków publicznych finansowane są leki zawierające substancje czynne metylofenidat oraz atomoksetyna, przy czym atomoksetyna refundowana jest w drugiej linii leczenia lub przy występowaniu chorób współistniejących.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego leku. Aktualnie prowadzone są dwa postępowania dla jednego pacjenta, obejmujące 168 tab. à 1 mg i 336 tab. à 2 mg. Ministerstwo Zdrowia określiło cenę hurtową opakowania 28 tab. leku Intuniv na ok. 400 zł netto, niezależnie od dawki. Wskazana kwota stanowi kwotę sprzedaży leku do apteki i nie zawiera marży aptecznej.

Można zatem oszacować, że wydanie zgody na refundację leku Intuniv dla dotychczas złożonych dwóch wniosków wiązałoby się z wydatkiem 8 992,44 zł, z czego 8 934,84 zł stanowiłoby koszt NFZ.

Dawka podtrzymująca Intuniv wynosi 0,05-0,12 mg/kg m.c./dobę. Przyjmując masę ciała pacjenta w wieku 13 lat na 48 kg, można oszacować, że dobową dawkę podtrzymującą wyniesie od 2,40 do 5,76 mg. Roczny koszt terapii wyniesie od 12 950,20 do 19 425,30 zł z perspektywy NFZ i od 13 033,69 do 19 550,53 zł z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Na podstawie opinii eksperckich liczebności populacji dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oszacowano na 139-371 tys. osób.

Główne argumenty decyzji

Rada zwraca uwagę, że omawiany lek w przedmiotowym wskazaniu jest stosowany w II lub III linii leczenia.

Leki umożliwiające prawidłowy rozwój osobisty, społeczny oraz umożliwiające normatywną socjalizację dzieci i młodzieży powinny być finansowane ze środków NFZ. Dostęp do odpowiedniego leczenia stanowi profilaktykę poważniejszych zaburzeń psychicznych pojawiających się jako powikłanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Właściwe, indywidualnie dobrane leczenie daje szansę na satysfakcjonujące funkcjonowanie i zapobiega wykluczeniu społecznemu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.17.2018, „Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi”, 30 kwietnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast uważa za niezasadne sprowadzanie leku do leczenia mykobakteriozy płuc oraz mykobakteriozy dróg rodnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis* i in. Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową. W leczeniu stosuje się terapię wielolekową, z 4 grup o różnym mechanizmach działania, co zwiększa szanse wyleczenia. M.in zaleca się stosowanie w zestawie 2 leków z grupy C, do której należy Lamprene (klofazymina), obok etionamidu (ETA), protionamidu, cykloseryny, teryzydony i linezolidu.*

Odporność prątków na stosowane leki pogarsza rokowanie i wymaga zmiany leków. Według opinii Konsultanta Wojewódzkiego w chorobach płuc oporność dotyczy ok 40 osób rocznie, przy czym klofazymina mogłaby być stosowana u 20- 25 osób rocznie.

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze. które dotyczą zwykle chorych z upośledzoną odpornością (m.in. z powodu HIV, leczenia inhibitorami TNF, chorych z przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz alkoholików). Według raportu Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe w Polsce w 2015 roku wyniosła 200 (zapadalność 0,52/100 000).

Preparat Lamprene (clofaziminum) był wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, w opracowaniu „Lamprene (clofaziminum) kapsułki á 100 mg, we wskazaniu mykobakterioza płuc” (AOTM-OT-431-17/2013) badano zasadność wydawania zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego.



Finansowanie leku zostało uznane za niezasadne (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.), jak również lek uzyskał negatywną Rekomendację Prezesa AOTM (nr 74/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.).

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, w tym 3 dotyczące drugiego rzutu leczenia gruźlicy odpornej na leki: Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2013), WHO (WHO 2016) i Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014A). Cztery dotyczą leczenia mykobakteriozy płuc: British Thoracic Society (BTS 2017), American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA 2007), Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014B), w tym wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy u osób z mukowiscydozą - US Cystic Fibrosis Foundation/European Cystic Fibrosis Society (USCFF/ECFS 2015). Jedne z odnalezionych wytycznych dotyczą leczenia mykobakteriozy u osób zakażonych HIV – Deutsche AIDS Gesellschaft/Österreichische AIDS Gesellschaft (DAIG/OAG 2013).

Wg wytycznych PTChP 2013 chorzy na oporną gruźlicę powinni przyjmować 5 leków: pyrazynamid, parenteralny lek przeciwpłatkowy, fluorochinolon, etambutol lub protionamid oraz cykloserynę. Klofazymina wymieniana jest jako lek dodatkowy.

W wytycznych dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc klofazymina wymieniana jest wśród nw. substancji czynnych, które można by uznać za alternatywne technologie medyczne: linezolid, minocyklina, moksyflokscyna, ko-trimoksazol. Wytyczne z 2014 i 2015 r wymieniają klofazyminę jako jeden z antybiotyków stosowanych w zakażeniu płuc *Mycobacterium abscessus*. Uwagi na brak dowodów na przewagę w skuteczności i bezpieczeństwie w porównaniu do innych leków nie powinna być refundowana we wskazaniu leczenie mykobakterioz.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 25.04.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Odnaleziono jedynie informację, z której wynika, że w Nowej Zelandii lek Lamprene, kapsułki 50 mg jest całkowicie refundowany.

Dowody naukowe

Analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie spełniające kryteria włączenia do raportu dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna – badanie RCT Tang 2015 (ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na umiarkowane).

W badaniu Tang 2015, konwersja kultur następowała wcześniej w przypadku pacjentów przyjmujących klofazyminę w porównaniu do grupy kontrolnej ($P=0,042$). Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała korzystne zmiany w obrębie płuc u 46 pacjentów przyjmujących klofazyminę i u 45 pacjentów w grupie kontrolnej. Zanik jam płucnych nastąpił wcześniej

w pacjentów przyjmujących klofazyminę ($P=0,047$). Powodzenie leczenia stwierdzono u 73,6% pacjentów w grupie klofazyminy w porównaniu do 53,8% pacjentów w grupie kontrolnej ($P=0,035$).

W badaniu Tang 2015 działania niepożądane dotyczyły głównie zmian na skórze i wystąpiły tylko w grupie klofazyminy (przebarwienia skóry i rybia łuska wystąpiły odpowiednio w 94,3% i 47,2%). Inne działania niepożądane, w tym uszkodzenie wątroby i zdarzenia żołądkowo-jelitowe, były podobne w obu grupach.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej w przypadku dwóch pozostałych ocenianych wskazań tj. mykobakteriozy płuc i mykobakteriozy dróg rodnych.

Problem ekonomiczny

Wg MZ, sprowadzono do Polski Lamprene (clofaziminum) w imporcie docelowym we wnioskowanych wskazaniach w okresie: marzec 2016 – 2018 odpowiednio dla 9 chorych w gruźlicy lekoopornej, 6 w mykobakteriozie płuc i 5 w mykobakterioziedróg rodnych. Łącznie sprowadzono 43 opakowania leku odpowiednio 20,19 i 5 w ww. wskazaniach. Łączna kwota wydana na Lamprene wynosiła 34 089 zł (ok 793 zł za opakowanie). Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podane kwoty nie zawierają marży detalicznej i hurtowej produktu. Nawet przy uwzględnieniu sugerowanej przez konsultanta liczby 25 leczonych rocznie koszt leczenia nie przekroczy 100 000 zł.

Główne argumenty decyzji

Pozytywna opinia Rady odnośnie do stosowania Lamprene (klofazimina) w gruźlicy lekoopornej oparta jest na badaniu klinicznym Tang 2015, zaleceniach 3 towarzystw naukowych oraz opinii eksperta. Lek nie jest drogi i wydatki płatnika nie przekroczą 100 000 rocznie. Negatywne opinie dla pozostałych wskazań (mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych) wynikają z braku badań klinicznych i opinii konsultantów w dziedzinie chorób płuc i położnictwa i ginekologii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.19.2018,

„Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: Gruźlica płuc wielolekooporna, Mykobakterioza płuc, Mykobakterioza dróg rodnych”, 27 kwietnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 103/2018 z dnia 7 maja 2018 roku
o projekcie programu „Program profilaktycznych szczepień
ochronnych przeciw grypie dla seniorów Gminy Miejskiej Legionowo
w wieku 60 plus”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktycznych szczepień ochronnych przeciw grypie dla seniorów Gminy Miejskiej Legionowo w wieku 60 plus”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest poprawiony projekt programu polityki zdrowotnej z 2015 r., planowany do realizacji przez Gminę Miejską Legionowo w zakresie szczepień przeciwko grypie u osób w wieku od 60 lat. Wnioskodawca zamierza zaszczepić 900 osób, tj. ok. 4% populacji docelowej. Koszt jednostkowy został oszacowany na 35 zł. Natomiast koszt całkowity realizacji programu będzie wynosił 32 000 zł. Wnioskodawca zaplanował finansowanie programu z budżetu Gminy Miejskiej Legionowo. Program będzie realizowany w okresie wrzesień – połowa listopada 2018 r. Szczepienia przeciwko grypie są powszechnie zalecane, ale w Polsce nierefundowane, więc ich zaplanowanie w szczególnie rekomendowanej grupie ludzi 60+ zasługuje na poparcie, pomimo braków.

Uwagi dotyczą niezgodności programu z koncepcją S.M.A.R.T, według której powinien on być: sprecyzowany, mierzalny, osiągalny, istotny i zaplanowany w czasie. W ramach programu nie zaplanowano działań o charakterze edukacyjnym. Populacja jest niewielka, ale wyszczepialność w Polsce także jest mała. Wnioskodawca nie wskazał walentności szczepionki planowanej do wykorzystania w ramach programu oraz kwalifikacji osoby, która będzie szczepiła uczestników programu. Wnioskodawca nie określił, czy wymagana będzie pisemna zgoda na wykonanie szczepienia.



Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.46.2018 „Program profilaktycznych szczepień ochronnych przeciw grypie dla seniorów Gminy Miejskiej Legionowo w wieku 60 plus” realizowany przez: Miasto Legionowo, Warszawa, kwiecień 2018 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny” z października 2017 r.