



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.34.2019.MKZ

Protokół nr 32/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 12 sierpnia 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 09:56

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum – 7 osób):

1. Dorota Kilańska
2. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
3. Rafał Niżankowski
4. Tomasz Pasierski
5. Dariusz Struski
6. Janusz Szyndler
7. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Tomasz Młynarski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady.
2. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A GRIN2A (EIEE42 FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem..
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogenicznej.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumabum ozogamicinum) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64).
9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program profilaktyki próchnicy zębów w populacji dzieci 7-letnich w Gminie Dobiegniew na lata 2020-2024”,
 - 2) „Program polityki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku u dzieci w wieku 5 lat zamieszkałych na terenie Miasta Torunia na lata 2020-2025 pn. "Toruń ma oko na dzieciaki”.
 - 3) „Program profilaktyki chorób układu krążenia dla mieszkańców powiatu zawierciańskiego w wieku 40+ na lata 2020-2022”,
 - 4) „Qźnia zdrowia kids – program wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w Toruniu”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum we wskazaniach: łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem.
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną leflunomidum we wskazaniach: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.
12. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.
13. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.
14. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.
15. Zakończenie posiedzenia.

Przebieg posiedzenia:

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 3. Propozycję stanowiska Rady dot. leku Bedrolite (import docelowy) we wczesnodziecięcej encefalopatii padaczkowej lekoopornej omówił Janusz Szyndler.

We wstępnej dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski oraz Michał Myśliwiec.

W dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec oraz Rafał Niżankowski, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 4. Propozycję stanowiska Rady dot. leku Bedrolite (import docelowy) w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Dravet omówił Janusz Szyndler.

W trakcie prezentacji, na posiedzenie przybył Artur Zaczyński, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 5. Propozycję stanowiska Rady dot. leku Bedrolite (import docelowy) w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami ogniskowymi omówił Tomasz Pasierski.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 6. Propozycję opinii Rady w sprawie leku Mylotarg (RDTL) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej omówił Tomasz Pasierski.

W trakcie dyskusji Michał Myśliwiec i Tomasz Pasierski dokonali korekty treści zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 7. We wstępnej dyskusji w sprawie leku Defitelio (RDTL) w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby głos zabrali Tomasz Pasierski i Artur Zaczyński, po czym analityk Agencji przedstawił kluczowe informacje z raportu.

Propozycję opinii Rady omówił Artur Zaczyński.

W ramach dyskusji Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski i Artur Zaczyński dokonali modyfikacji treści zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za”, Dariusz Tereszowski-Kamiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Afinitor (RDTL) w leczeniu jasnokomórkowego raka nerki, a propozycję opinii Rady omówił Artur Zaczyński.

W dyskusji i opracowywaniu ostatecznej treści opinii Rady udział brali: Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski oraz Artur Zaczyński, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 9 1) Analityk Agencji streścił raport w sprawie programu polityki zdrowotnej gminy Dobiegniew z zakresu profilaktyki próchnicy zębów u dzieci, a propozycję opinii Rady omówiła Dorota Kilańska.

W ramach dyskusji Michał Myśliwiec i Dorota Kilańska sformułowali końcową wersję opinii Rady, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”), uchwaliła warunkowo pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

2) Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dotyczącego programu polityki zdrowotnej miasta Torunia z zakresu wczesnego wykrywania wad wzroku u dzieci, a propozycję opinii Rady omówiła Dorota Kilańska.

Następnie Michał Myśliwiec dokonał korekty treści zaproponowanej opinii, po czym zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (8 osób obecnych), uchwaliła warunkowo pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

3) Analityk Agencji streścił informacje z raportu w sprawie programu polityki zdrowotnej powiatu zawierciańskiego z zakresu profilaktyki chorób układu krążenia, a propozycję opinii Rady omówił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

W ramach dyskusji Dorota Kilańska, Michał Myśliwiec, Artur Zaczyński, Dariusz Tereszowski-Kamiński, Janusz Szyndler, Dariusz Struski oraz Tomasz Pasierski sformułowali ostateczną wersję opinii Rady, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (8 osób obecnych), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

4) Analityk Agencji omówił kluczowe informacje z raportu w sprawie programu polityki zdrowotnej miasta Torunia z zakresu wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci, a propozycję opinii Rady omówił Rafał Niżankowski.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”), uchwaliła warunkowo pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 10. Propozycję opinii Rady dot. substancji czynnej acidum folicum (cykliczna ocena off-label) we wskazaniach: łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem omówił Michał Myśliwiec.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 11. Propozycję opinii Rady dot. substancji czynnej leflunomidum (cykliczna ocena off-label) we wskazaniach: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, omówił Michał Myśliwiec.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

Ad 12. Propozycję opinii Rady dot. substancji czynnej cetirizinum (cykliczna ocena off-label) we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia omówił Dariusz Struski.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 13. Propozycję opinii Rady dot. substancji czynnej levocetirizini dihydrochloridum (cykliczna ocena off-label) we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia omówił Dariusz Struski.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

Ad 14. Propozycję opinii Rady dot. substancji czynnej loratadinum (cykliczna ocena off-label) we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia omówił Dariusz Struski.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 15 do protokołu).

Ad 15. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:07.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 70/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrolite
(cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: wczesnodziecięca
encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej
mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu:
kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem,
lakoamidem, topiramatem, klobazamem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem, topiramatem, klobazamem.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy: Bedrolite, Cannabis flos Bedrolite susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g we wskazaniu: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CACNA1A+GRIN2A (EIEE42+FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakoamidem, topiramatem i klobazamem.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy zastosowanie leków przeciwpadaczkowych w optymalnych dawkach nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Lekooporność wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogarszania się funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz zgonu. Wczesnodziecięce encefalopatie padaczkowe stanowią szczególną grupę zespołów padaczkowych; charakteryzują się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych z towarzyszącymi zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi.



Dowody naukowe

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w napadach padaczkowych opornych na leczenie, w tym w napadach padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet oraz Lennox-Gastaut przedstawiono w przeglądzie systematycznym Chen 2019. Przegląd oparto na danych pochodzących z randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badań GWPCARE 1, 3 i 4., do których włączano pacjentów w wieku od 1 do 30 lat. W badaniu GWPCARE1 wykazano, że stosowanie kannabidiolu, w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych – redukcja częstości napadów o 22,8% ($p=0,01$). W badaniu GWPCARE3 stosowanie kannabidiolu (20 mg/kg/dobę) również powodowało istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 21,6% ($p=0,005$). Podobne wyniki uzyskano w przypadku badania GWPCARE4, gdzie zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów w grupie otrzymującej kannabidiol o 17,21% ($p=0,0135$). Inne przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016) wskazują, że kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce opornej na leczenie. Jednakże badania włączone do wyżej wymienionych przeglądów w większości nie były porównywane z placebo.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości pacjentów leczonych kannabidiolem (u ponad 85% pacjentów), jednakże zazwyczaj miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Poważne działania niepożądane były rzadsze i najczęściej obejmowały zaburzenia funkcji wątroby, senność i letarg. Należy jednak zauważyć, że brakuje danych dotyczących długoterminowego stosowania kannabinoidów, szczególnie w aspekcie wpływu na funkcje poznawcze oraz zachowanie.

Wytyczne kliniczne AES 2019 wskazują, że kannabidiol jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut (LGS), jak i zespołu Dravet. Wytyczne TGA 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidów może być zalecane tylko jako wspomagające, w przypadku gdy konwencjonalne metody leczenia, przy pomocy czterech lub pięciu różnych leków przeciwpadaczkowych, okazały się nieskuteczne. W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki. Australian National Council on Drugs 2014 wskazuje, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe, ale badania kliniczne w tym zakresie są w fazie wstępnej bądź ich wyniki są niejednoznaczne. Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii padaczki opornej na leczenie.

Zdaniem krajowego eksperta klinicznego, nie ma uzasadnienia do stosowania preparatu Bedrolite we wnioskowanym wskazaniu.

Problem ekonomiczny

Z otrzymanych od Ministra Zdrowia danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatu Bedrolite za łączną kwotę ponad 186 tys. PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi ok. 145 PLN netto. Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikującej się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.

Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne obecnie dowody naukowe uzasadniają stosowanie kannabidiolu we wnioskowanym wskazaniu. Opublikowane ostatnio, randomizowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że badania dotyczyły podawania kannabidiolu w ściśle zdefiniowanej dawce, bardzo trudnej do uzyskania w przypadku stosowania naparu. Brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD) we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem eksperta klinicznego dostępne dane nie są wystarczające, aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy.

Ponadto, biorąc pod uwagę niepewność w stosunku do statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a także brak spełnienia wymagań, określonych w art. 24 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225), dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy w ramach procedury importu docelowego.

Jednakże, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki randomizowanych badań klinicznych, a także fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii, jak również niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

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 2019 r., poz. 1373), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr: OT.4311.10.2019 „Produkt zawierający kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet; wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 71/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogennej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy: Bedrolite, Cannabis flos, Bedrolite susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g we wskazaniach: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu i diety ketogennej.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy zastosowanie leków przeciwpadaczkowych w optymalnych dawkach nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Lekooporność wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogarszania się funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz zgonu. Zespół Dravet, zaliczany do encefalopatii padaczkowych o wczesnym początku spowodowany jest najczęściej mutacją genu kodującego podjednostkę alfa napięciowo-zależnego kanału sodowego – Nav1.1. Objawy występują zwykle przed 12. miesiącem życia i mają najczęściej postać napadów uogólnionych, których morfologia od około 2 roku życia zmienia się i obejmuje atypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne oraz toniczno-kloniczne odporne na leczenie farmakologiczne. Rozwój psychoruchowy w 1 roku życia jest zwykle prawidłowy, ale w późniejszym okresie napady padaczkowe nasilają się, co odzwierciedla postępujące, znaczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego.



Dowody naukowe

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w napadach padaczkowych opornych na leczenie, w tym w napadach padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet oraz Lennox-Gastaut, przedstawiono w przeglądzie systematycznym Chen 2019. Przegląd ten oparto na danych pochodzących z randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badań GWPCARE 1, 3 i 4., do których włączano pacjentów w wieku od 1 do 30 lat. W badaniu GWPCARE1 wykazano, że stosowanie kannabidiolu w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych o 22,8% ($p=0,01$). W badaniu GWPCARE3, stosowanie kannabidiolu (20 mg/kg/dobę) również powodowało istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych – redukcja o 21,6% ($p=0,005$). Podobne wyniki uzyskano w przypadku badania GWPCARE4, gdzie zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów w grupie otrzymującej kannabidiol o 17,21% ($p=0,0135$). Inne przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016), dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że mogą one mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce opornej na leczenie. Jednakże badania włączone do wyżej wymienionych przeglądów w większości nie były porównywane z placebo.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości pacjentów leczonych kannabidiolem (u ponad 85% pacjentów), jednakże zazwyczaj miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Poważne działania niepożądane były rzadsze i najczęściej obejmowały zaburzenia pracy wątroby, senność i letarg. Należy jednak zauważyć, że brakuje danych dotyczących długoterminowego stosowania kannabinoidów, w szczególności w aspekcie wpływu na funkcje poznawcze oraz zachowanie.

Wytyczne kliniczne AES 2019 wskazują, że kannabidiol jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut (LGS), jak i zespołu Dravet. Wytyczne TGA 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidami może być zalecane tylko jako leczenie wspomagające, w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod leczenia, przy pomocy czterech lub pięciu różnych leków przeciwpadaczkowych. W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki. Australian National Council on Drugs 2014 stwierdziła, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe, ale badania kliniczne są w fazie wstępnej bądź też ich wyniki są niejednoznaczne.

Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki.

Zdaniem krajowego eksperta klinicznego, nie ma uzasadnienia do stosowania preparatu Bedrolite we wnioskowanym wskazaniu.

Problem ekonomiczny

Z otrzymanych od Ministra Zdrowia danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatu Bedrolite za łączną kwotę ponad 186 tys. PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt, poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu, wynosi ok. 145 PLN netto. Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikującej się do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy w omawianych wskazaniach.

Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne w chwili obecnej dowody naukowe uzasadniają stosowanie kannabidiolu we wnioskowanym wskazaniu. Opublikowane ostatnio, randomizowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że badania dotyczyły podawania kannabidiolu w ściśle zdefiniowanej dawce, bardzo trudnej do uzyskania w przypadku stosowania naparu. Brak jest danych, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD) we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem eksperta klinicznego, dostępne dane nie są wystarczające aby rekomendować zastosowanie produktów zawierających kannabinoidy.

Ponadto, biorąc pod uwagę niepewność w stosunku do statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a także brak spełnienia wymagań, określonych w art. 24 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225), dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy w ramach procedury importu docelowego.

Jednakże, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki randomizowanych badań klinicznych, a także fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

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 2019 r., poz. 1373), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr: OT.4311.10.2019 „Produkt zawierający kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet; wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 72/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Bedrolite
(cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna
z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii
leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Bedrolite (cannabis flos bedrolite) susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Padaczka lekooporna jest poważnym i często niemożliwym do wyleczenia problemem medycznym. U niektórych chorych skuteczne mogą być kannabinoidy.

Dowody naukowe

Odnalezione przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016) dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej wskazują, że mogą one mieć korzystny wpływ w napadach padaczkowych o różnej etiologii, w tym w padaczce odpornej na leczenie. Jednakże w większości badań stosowano kannabidiol (CBD), a nie mieszaninę tetrahydrokannabinolu (THC) i CBD w zdefiniowanych proporcjach.

Problem ekonomiczny

W latach 2016-2019 zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatów Bedrolite za łączną kwotę 186 501,38 PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Koszt poniesiony na refundację jednego opakowania zawierającego 5 g suszu wynosi ok. 145 PLN netto.

Główne argumenty decyzji

- *Dowody naukowe średniej jakości, oparte na randomizowanych badaniach z użyciem bardziej nowoczesnych i łatwiejszych do dawkowania preparatów,*



wskazują na skuteczność kannabinoidów we wnioskowanej i zbliżonej grupie pacjentów.

- *Istnieje jednak niepewność dotycząca statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a także brak spełnienia wymagań, określonych w art. 24 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225), dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy, w ramach procedury importu docelowego.*
- *Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.*

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 2019 r., poz. 1373), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr: OT.4311.10.2019 „Produkt zawierający kannabinoidy Bedrolite we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet; wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 247/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przełom blastyczny w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej dotyczy mniej niż 3% chorych i bardzo źle rokuje.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) jest nowoczesnym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu ostra białaczka szpikowa. Podstawowym leczeniem przewlekłej białaczki szpikowej (PBL) jest imatynib oraz inhibitory kinazy tyrozynowej 2. i 3. generacji. U kilku procent chorych z PBL dochodzi do zagrażającego życiu przełomu blastycznego. Chorzy ci są leczeni jak ostra białaczka szpikowa, schematami zawierającymi daunorubicynę i cytarabinę. Brak jest dowodów naukowych na korzyści stosowania w tej grupie chorych preparatu Mylotarg.

Bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Mylotarg nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu – brak danych nt. relacji korzyści do ryzyka stosowania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W tym wskazaniu jest absolutnie nieznaną.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Mylotarg z perspektywy NFZ wynosi ██████████ zł brutto.



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

Brak danych, ale lek jest [REDAKTOWANE] niż obecnie stosowane leczenie przełomu blastycznego.

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

Polskie wytyczne zalecają w fazie kryzy blastycznej imatynib, dazatynib, następnie polichemioterapię przewidzianą dla ostrych białaczek mieloblastycznych.

Główne argumenty decyzji

Zastosowanie Mylotargu w tym wskazaniu ma znamiona eksperymentu leczniczego o nieznanym stosunku korzyści do ryzyka stosowania i nie znajduje poparcia ani w wytycznych ani w opiniach ekspertów.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.58.2019 „Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD 10 C92.1)”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska sp. z o. o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 248/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Technologia lekowa nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu. Raport dotyczy stosowania defibrotydu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5).

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Defitelio nie obejmują profilaktyki VOD (a jedynie leczenie ciężkiej postaci VOD), w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off-label”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu stosowanego w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: badanie Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY (badanie aktualnie jest w fazie rekrutacji).

Odnaleziono ponadto przegląd systematyczny z metaanalizą Cheuk 2015 (przegląd Cochrane), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u osób poddawanych transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Do oceny skuteczności profilaktycznego



zastosowania defibrotynu we wnioskowanym wskazaniu w metaanalizie Cochrane włączono odnalezione przez Agencję badanie Corbacioglu 2012.

Wyniki badania Corbacioglu 2012 wykazały, że profilaktyczne zastosowanie defibrotynu zmniejszyło częstość występowania VOD, jednakże wynik był na granicy istotności statystycznej. U 12% (22/180) pacjentów w grupie stosującej defibrotyn w profilaktyce, VOD rozwinęła się w ciągu 30 dni po HSCT, w porównaniu z 20% (35/176) pacjentów w grupie kontrolnej ($p = 0,0488$, test Z). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na potwierdzenie występowania różnic w częstości występowania VOD i przeżywalności między grupą badaną i kontrolną.

Natomiast odnalezione 2 wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że defibrotyn jest rekomendowany w ocenianym wskazaniu (profilaktyka VOD). Pozostałe wymienianie przez wytyczne opcje terapeutyczne (tj. heparyna sodowa, heparyna drobnocząsteczkowa, prostaglandyna, antytrombina, pentoksyfilina) nie są zalecane do stosowania w profilaktyce VOD/SOS.

Ponadto ekspert kliniczny Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w przesłanej przez siebie opinii stwierdza, że „defibrotyn – to jedyny lek o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i terapii choroby zarostowej żył wątrobowych u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT”.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL, do działań niepożądanych Defitelio, najczęściej obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby, zalicza się krwotoki (w tym, między innymi, krwotoki z przewodu pokarmowego, płucne i z nosa) oraz niedociśnienie.

Defibrotyn był jedyną interwencją, dla której w przeglądzie publikacji znaleziono dowody wskazujące na większą częstotliwość zdarzeń niepożądanych między grupą badaną, a kontrolną. Defibrotyn powodował więcej zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem leczenia (RR= 18,79, 95% CI 1,10 do 320,45). Te zdarzenia niepożądane obejmowały koagulopatię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok i mikroangiopatię, jednak jakość dowodów była niska lub bardzo niska.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio, ale zdaniem eksperta relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest wysoka.

Konkurencyjność cenowa

Jest to jedyny lek na rynku.

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

Wydatki płatnika mogą wynieść:

- wariant minimalny: [REDACTED] w wariantcie I, przy 50-osobowej populacji,
- wariant maksymalny: [REDACTED] w wariantcie II, przy 140-osobowej populacji.

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

Dwie rekomendacje kliniczne wymieniają jako potencjalną opcję kwas ursodeoksycholowy, który może zmniejszać częstość występowania VOD, ale nie ma dowodów na różnicę w całkowitym przeżyciu i nie jest on zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.

Główne argumenty decyzji

Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek działający profilaktycznie, szczególnie bez rejestracji w ChPL. Lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD, ale nie w profilaktyce stanu, który dotyczy ok. 4% pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.59.2019 „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gentium Srl).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Gentium Srl) 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Gentium Srl).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 249/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Z otrzymanych informacji wynika, że pacjent leczony był sunitynibem w pierwszej linii leczenia i niwolumabem w drugiej linii, a zatem nie jest dla niego dostępne leczenie III linii, refundowane w ramach programu lekowego. Przyjęto więc, że zlecenie dotyczy ewerolimusu stosowanego w III lub IV linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 2 badania, w tym jedno spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego tylko częściowo, ze względu na szerszą niż oceniana populację badaną:

- randomizowane badanie METEOR, którego wyniki opisano w publikacjach Choueiri 2016, Cella 2018, Escudier 2018, Del Vecchio 2018, Powles 2018. W badaniu tym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF;*
- wielośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe Stukalin 2018, którego celem była ocena skuteczności leczenia IV linii u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.*

Odnaleziono również jedno trwające badanie obserwacyjne PAZOREAL, w którym oceniano m.in. skuteczność ewerolimusu w III linii leczenia, jednak



do momentu opracowania niniejszego raportu nie opublikowano wyników z tego badania.

W badaniu METEOR porównano ewerolimus (EWE) do kabozantynibu (KAB). Pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania METEOR dla OS i PFS w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1, którzy stanowili 4,3% (14 osób) pacjentów w ramieniu EWE i 5,4% pacjentów w ramieniu KAB (18 osób). Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty –PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Wyniki badania METEOR wskazują, że zastosowanie u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia ewerolimusu w miejsce kabozantynibu wiązało się z większym ryzykiem zgonu, aczkolwiek ryzyko zgonu w grupie EWE było istotnie statystycznie większe jedynie w populacji ogólnej [HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83) $p=0,00026$]. W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anty –PD-1/PD-L1 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS w grupie EWE po anty –PD-1/PD-L1 wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 6,4; bd) i nie została osiągnięta w grupie KAB po anty –PD-1/PD-L1.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła 16,5 (95% CI: 14,7; 18,8) miesięcy w grupie EWE oraz 21,4 (95% CI: 18,7; bd) miesięcy w grupie otrzymującej KAB.

W retrospektywnym badaniu (Stukalin 2018), ewerolimus był najczęściej stosowanym lekiem w IV linii leczenia (stosowało go około 100 osób, tj. 16,8% spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali IV linię leczenia). Mediana OS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 12,8 miesiąca (95%CI: 9,5; 18,5).

W badaniu METEOR jakość życia oceniono na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L (EuroQoL-5-Dimension-5-Level) oraz FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19). Średnia wartość początkowa jakości życia wg. EQ-Index wynosiła 0,80 (SD=0,184) w grupie ewerolimusu i 0,77 (SD=0,240) w grupie kabozantynibu. Średnia wartość początkowa jakości życia wg. EQ-VAS wynosiła 74,1 (SD=17,50) w grupie ewerolimusu i 73,6 (SD=18,62) w grupie kabozantynibu. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w badaniu METEOR zostały opisane w publikacji Cella 2018 i wskazują na pogorszenie jakości życia w każdym ocenianym kwestionariuszu dla obu ramion badania.

Pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 nie było istotne klinicznie w grupie EWE, natomiast było istotne klinicznie w grupie KAB. W badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie EWE niż w grupie KAB. Różnice między badanymi grupami, mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, nie były istotne statystycznie.

Wyniki badania METEOR wskazują, że czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia, także po uprzednim leczeniu anty –PD-1/PD-L1, był istotnie statystycznie krótszy w grupie EWE niż w grupie KAB.

Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w grupie EWE po anty –PD-1/PD-L1 wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI: 1,9; 6,6) i nie została osiągnięta w grupie KAB po anty –PD-1/PD-L1.

Mediana przeżycia bez progresji w populacji ogólnej wyniosła 3,9 (95% CI: 3,7; 5,1) miesiąca w grupie EWE oraz 7,4 (95% CI: 6,6; 9,1) miesiąca w grupie otrzymującej KAB. W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 mediana PFS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,0; 4,7).

W badaniu METEOR wykazano, że ryzyko wystąpienia obiektywnej odpowiedzi u pacjentów z populacji ogólnej stosujących ewerolimus było istotnie statystycznie niższe niż u pacjentów z grupy kabozantynibu. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było natomiast istotnie statystycznie większe w grupie EWE niż w grupie KAB. W badaniu METEOR nie podano odrębnych wyników dla subpopulacji w ≥ 2 linii leczenia.

W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 odpowiedź na leczenie w grupie EWE w IV linii leczenia uzyskano u:

Odpowiedź całkowita (CR): 0/68 (0%) pacjentów,

Odpowiedź częściowa (PR): 2/68 (3%) pacjentów,

Stabilizacja choroby (StD): 27/68 (40%) pacjentów,

Progresja choroby (PD): 39/68 (57%) pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych ewerolimus, występujących wg ChPL bardzo często ($\geq 1/10$), należą: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę dane dotyczące jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania ewerolimus u pacjentów z zaawansowanym, nerkowokomórkowym rakiem nerki, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia ukierunkowanego na VEGF, jest korzystny.

Konkurencyjność cenowa

W obliczeniach uwzględniono cenę ewerolimus na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, ponieważ jest ona [REDAKTOWANE] niż cena ewerolimusu w DGL. Ceny kabozantynibu i aksytynibu (ważone udziałami) przyjęto na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r. Lek Cabometyx znajduje się

na liście leków refundowanych od maja 2018 roku, a zatem nie jest pewne, czy jego cena obliczona na podstawie DGL odzwierciedla prawdziwy RSS.

Z przeanalizowanych danych wynika, że miesięczny koszt leczenia pacjenta lekiem Afinitor jest niższy o około [REDACTED] zł od kosztu leczenia kabozantynibem i o około [REDACTED] niższy od kosztu leczenia aksytynibem.

Warto zwrócić uwagę, że cena leku Afinitor podana w zleceniu jest [REDACTED] od ceny leku Afinitor wynikającej z komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r. Jednocześnie, cena leku Afinitor podana w zleceniu jest [REDACTED] od cen leków generycznych zawierających ewerolimus – Ewerolimusu Accord i Ewerolimusu Stada, które od 1 maja 2018 roku są refundowane w leczeniu raka nerki.

Miesięczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ewerolimus Stada wynosi 5 148,00 zł (cena z obwieszczenia) w porównaniu do [REDACTED] zł w przypadku wnioskowanego leku (cena ze zlecenia).

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące (90 dni), koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. [REDACTED] zł i będzie o około [REDACTED] od kosztu terapii kabozantynibem i o około [REDACTED] od terapii aksytynibem.

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

Populację docelową (500 pacjentów) przyjęto na podstawie opinii eksperta.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. [REDACTED] zł i będzie o około [REDACTED] od kosztu terapii kabozantynibem i o około [REDACTED] od terapii aksytynibem.

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

Z wytycznych klinicznych wynika, że w tym przypadku w III linii należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozatynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Również ekspert kliniczny wskazał kabozatynib i aksytynib jako potencjalne leczenie w ocenianym wskazaniu. Jako technologię alternatywną dla ewerolimusu w III linii przyjęto zatem kabozatynib i aksytynib, a w IV linii BSC.

Główne argumenty decyzji

Wykazano, że ewerolimus jest lekiem gorszym od kabozantynibu w leczeniu raka nerki pod względem PFS i nie wpływał na OS.

Wytyczne także wskazują na kabozantynib w III linii leczenia raka nerki.

Wytyczne ESMO wskazują na możliwość zastosowania ewerolimusu po wcześniejszym leczeniu inhibitorem wielokinazowym i niwolumabem lub kabozantynibem.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.60.2019 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)”. Data ukończenia: 8 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Europharm Limited).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 250/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki próchnicy zębów w populacji dzieci 7-letnich w Gminie Dobiegniew na lata 2020-2024”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki próchnicy zębów w populacji dzieci 7-letnich w Gminie Dobiegniew na lata 2020-2024”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego, jakim jest próchnica. Należy zaznaczyć, że prowadzenie zintegrowanej, skojarzonej profilaktyki próchnicy zębów, w tym organizacja bezpłatnej opieki stomatologicznej (profilaktycznej i leczenia) dla dzieci i młodzieży, stanowi czwarty cel operacyjny Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2020.

Wskazana w PPZ populacja, to dzieci w wieku 7 lat - w zakresie działań edukacyjnych, prewencyjnych i profilaktycznych; oraz rodzice/opiekunowie prawni dzieci – w zakresie działań edukacyjnych. Planowany termin wdrożenia założono na lata 2020-2024.

Celem głównym PPZ jest zmniejszenie częstości występowania próchnicy wśród dzieci z populacji docelowej 7-latków poprzez zintegrowane działania edukacyjne i profilaktyczne realizowane w ramach programu w latach 2020-2024. W PPZ wskazano także cztery cele szczegółowe.

Interwencje zaplanowane do realizacji przez wnioskodawcę, po części powielają świadczenia gwarantowane zawarte w Rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu stomatologii (Dz.U. 2017 poz. 193 z późn. zm.). Jednakże na terenie gminy nie funkcjonuje żaden świadczeniodawca realizujący świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18 r.ż.

Wśród interwencji zawarta jest również edukacja, która będzie realizowana w formie wykładu, dyskusji, instruktażu higieny jamy ustnej w populacji rodziców w formie 60-minutowego spotkania prowadzonego na terenie szkoły. Wśród dzieci zaplanowano przeprowadzenie wykładu, pogadanki i instruktażu higieny jamy ustnej w trakcie 45-minutowych zajęć lekcyjnych. Działania



edukacyjne prowadzone będą również podczas wizyt stomatologicznych oraz przy pomocy ulotek/plakatów informacyjnych w szkołach podstawowych, u realizatora programu oraz w Urzędzie Miejskim.

Wskazano sześć, sformułowanych prawidłowo, mierników efektywności programu, zaproponowano także kwestionariusz ankiety oceniającej wzrost świadomości zdrowotnej populacji objętej interwencjami.

Koszt całkowity programu oszacowano na 31 000 zł, przy czym 90 zł to koszt akcji informacyjno-edukacyjnej (10zł), przeglądu stomatologicznego (20 zł) oraz lakowania bruzd zębów szóstych (60zł) i 300 zł – koszt jednego 60-minutowego spotkania edukacyjnego w populacji rodziców. Finansowanie będzie realizowane przez Gminę Dobiegniew. Rok po ukończeniu przez dziecko programu zostanie przeprowadzony przegląd stomatologiczny finansowany w ramach umowy podpisanej przez świadczeniodawcę z NFZ lub przez rodziców/opiekunów prawnych.

Projekt realizuje priorytet: „tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469).

Główne uwagi:

1. Wskazane cele szczegółowe stanowią działania i wymagają przeformułowania, tak aby określały wartości (spadek/wzrost), które będzie można zmierzyć po zakończeniu programu.
2. Uzupelnienia wymaga cel szczegółowy dla interwencji „lakowanie bruzd zębów pierwszych trzonowych”.
3. W PPZ brak jest informacji o przygotowaniu protokołu edukacyjnego, na podstawie którego realizowana będzie edukacja. Dla zachowania spójności przekazu, wartościami byłyby skorzystanie z wytycznych znajdujących się w Raporcie AOTMiT – rekomendacje NICE. Jednocześnie należy podkreślić, że EBM wskazują na realizację edukacji także przez nauczycieli, jak i pracowników służby zdrowia.
4. Nie jest jasne, czy w programie zaplanowano środki na ostatni etap programu, gdyż budżet obejmuje lata 2020-2024.
5. Wzór ankiety satysfakcji nie zawiera pytań odnośnie do interwencji związanej z profilaktyką stomatologiczną (lakowanie bruzd zębów) oraz edukacją zdrowotną.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.88.2019 „Program profilaktyki próchnicy zębów w populacji dzieci 7-letnich w Gminie Dobiegniew na lata 2020-2024” realizowany przez: Gminę Dobiegniew, Warszawa, sierpień 2019 oraz Aneksu „Programy profilaktyki próchnicy u dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z listopada 2017 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 251/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej wczesnego wykrywanie wad wzroku u dzieci w wieku 5 lat zamieszkałych na terenie Miasta Torunia na lata 2020-2025 pn. »Toruń ma oko na dzieciaki«”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej wczesnego wykrywanie wad wzroku u dzieci w wieku 5 lat zamieszkałych na terenie Miasta Torunia na lata 2020-2025 pn. »Toruń ma oko na dzieciaki«”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego, jakim jest „tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469). Planowany termin wdrożenia programu i okres jego realizacji to lata 2020-2025, natomiast populacja objęta interwencjami to dzieci, które w danym roku osiągną wiek 5 lat.

Celem głównym PPZ jest wykrycie wad wzroku u dzieci pięcioletnich przed rozpoczęciem nauki w szkole. Wskazano również cele szczegółowe.

Zaplanowane interwencje następujące interwencje: spotkania informacyjno-edukacyjne ukierunkowane na rodziców/opiekunów prawnych; diagnostyka obejmująca konsultację okulistyczną oraz przekazanie pisemnej informacji o konsultacji okulistycznej dla rodzica i lekarza POZ; badanie okulistyczne obejmujące: badanie ostrości wzroku do dali (tablice podświetlane optotypów) i bliży (tablice Snellena); badanie ruchomości gałek ocznych (kontrola ustawienia oczu-potwierdzenie lub wykluczenie obecności zez); badanie dna oka oraz refrakcji; badanie wady refrakcji refraktometrem po porażeniu akomodacji w celu wykrycia ewentualnej wady wzroku.

Ocena jakości świadczeń udzielanych w ramach realizacji przedmiotowego projektu przeprowadzona zostanie na podstawie ankiety satysfakcji.

Całkowity koszt programu wynosi 734 340 zł.



Główne uwagi:

1. *Cel główny nie spełnia kryterium formalnego dotyczącego formułowania celu głównego. Jednocześnie cel szczegółowy nr 2 może znaleźć zastosowanie jako cel główny.*
2. *Brak jest celu odnoszącego się do interwencji z zakresu edukacji prowadzonej w grupie rodziców/opiekunów prawnych i tym samym brak jest miernika odnoszącego się do interwencji z zakresu działań edukacyjnych dla rodziców/opiekunów prawnych. Należy podkreślić, że stosowanie interwencji edukacyjnych może być efektywne w poprawie chęci stosowania się dzieci do zaleceń w zakresie zastaniania zdrowego oka w leczeniu amblyopii. Wnioskodawca nie określił konkretnych uprawnień, które musi posiadać osoba prowadząca spotkania informacyjno-edukacyjne.*
3. *Wnioskodawca, w treści projektu, nie przedstawił wyników badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wybranych interwencji.*
4. *Ocena jakości świadczeń udzielanych w ramach realizacji przedmiotowego projektu nie zawiera wzoru ankiety satysfakcji.*
5. *Opisana w programie polityki zdrowotnej ocena efektywności nie wskazuje na porównanie stanu sprzed i po wprowadzeniu programu.*
6. *Koszt programu polityki zdrowotnej nie pokrywa się z kwotą wynikającą z podsumowania poszczególnych interwencji.*

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.91.2019 „Program polityki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku u dzieci w wieku 5 lat zamieszkałych na terenie Miasta Torunia na lata 2020-2025 pn. Toruń ma oko na dzieciaki” realizowany przez: Gminę Miasto Toruń, Warszawa, sierpień 2019 r. oraz Aneksu „Programy z zakresu profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci – wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2017.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 252/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki chorób układu krążenia dla mieszkańców powiatu zawierciańskiego w wieku 40+ na lata 2020-2022”

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki chorób układu krążenia dla mieszkańców powiatu zawierciańskiego w wieku 40+ na lata 2020-2022”.

Uzasadnienie

Cel główny: zwiększenie wykrywalności chorób układu krążenia i świadomości zdrowotnej w populacji mieszkańców powiatu zawierciańskiego w wieku produkcyjnym powyżej 40 lat, poprzez kompleksowe działania z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej prowadzone w latach 2020-2022.

Populacja: mieszkańcy powiatu zawierciańskiego w wieku od 40 lat, z wyłączeniem osób będących w 40, 45, 50 oraz 55 roku życia (dla których ww. program finansuje NFZ w ramach prowadzonych programów profilaktycznych) oraz osób, u których już wcześniej zdiagnozowano chorobę układu krążenia w sumie ok. 30 tys. osób.

Interwencje: edukacja (cykl wykładów), porada pielęgniarska oraz konsultacja lekarska z określeniem ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w przyszłości na podstawie algorytmu SCORE.

Opiniowany projekt programu realizuje następujący priorytet Ministerstwa Zdrowia: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu”.

PPZ z dziedziny kardiologii były już przedmiotem opinii RP. Wśród wydanych opinii pozytywnych, zwracano uwagę na uwzględnienie prowadzenia zarówno działań edukacyjnych, szkoleniowych, jak i diagnostycznych.

Problem zdrowotny: choroby układu krążenia były najczęstszą przyczyną zgonów w powiecie zawierciańskim, gdyż ich odsetek wyniósł kolejno: w 2014 r. - 51,5%, 2015 r. - 49,7%, 2016 r. - 48,2%. Współczynnik rzeczywisty umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w powiecie zawierciańskim wynosił 310,3 i był wyższy niż współczynnik dla województwa śląskiego.



Poziom umieralności mężczyzn w województwie śląskim jest wyższy niż w kraju o 4,2%, natomiast kobiet o 4,7%. Współczynnik rzeczywisty umieralności mężczyzn plasował województwo na 6. miejscu, kobiet na 5., licząc od wartości najwyższych.

Dowody naukowe i rekomendacje: co prawda, dowody pochodzące z przeglądów systematycznych wykazują jedynie umiarkowaną skuteczność złożonych interwencji na zmniejszenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (dot. promocji zdrowej diety i aktywności fizycznej, stosowania materiałów edukacyjnych, opracowywania planów mających na celu zmianę zachowań itp.) (Alvarez-Bueno 2015), jednak mając na uwadze wskazany wiek populacji docelowej (40-59 lat w przypadku kobiet oraz 40-64 lat w przypadku mężczyzn), zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (ESC European Society of Cardiology, EACPR European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2016; NICE National Institute for Health and Care Excellence 2014-2016, BCMoH British Columbia Ministry of Health 2014, NGC National Guideline Clearinghouse, AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality 2012), należy zaznaczyć że ocenę czynników ryzyka S-N można rozważyć wśród wszystkich mężczyzn >40. r.ż. i kobiet >50. r.ż. (lub po menopauzie).

Wytyczne ESC, NICE, National Vascular Disease Prevention Alliance, ACC/AHA oraz CDC/AHA wskazują na zasadność prowadzenia oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (S-N).

Wytyczne australijskie sugerują, że ocena czynników ryzyka S-N powinna zostać wdrożona w populacji dorosłych ≥ 45 r.ż., u których nie rozpoznano ChSN lub które nie są automatycznie zakwalifikowane do wysokiego ryzyka ww. chorób.(www.cvdcheck.org.au; RACGP The Royal Australian College of General Practitioners, 2016).

Budżet: Planowane koszty całkowite: 179 000 zł.

Źródła finansowania, partnerstwo: powiat zawierciański + dofinansowanie z NFZ.

Główne uwagi Rady:

1. Program edukacyjny musi być dokładniej określony.
2. Należy określić czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u każdego badanego.
3. Należy określić rodzaj badań biochemicznych w zależności od czynników ryzyka.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.89.2019 „Program profilaktyki chorób układu krążenia dla mieszkańców powiatu zawierciańskiego

w wieku 40+ na lata 2020-2022” realizowany przez: Powiat Zawierciański, Warszawa, sierpień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r. i Raportu oceny o nr OT.440.8.2017 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Ogólnopolski program profilaktyki w zakresie miażdżycy tętnic i chorób serca poprzez edukację osób z podwyższonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (KORDIAN)”.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 253/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

o projekcie programu „Qźnia zdrowia kids – program wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w Toruniu”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Qźnia zdrowia kids – program wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w Toruniu”, pod warunkiem uwzględnienia uwagi Rady.

Uzasadnienie

Propozycja wnioskodawcy odpowiada na powszechnie dostrzegany problem wzrostu odsetka dzieci i młodzieży otyłej. W opisie programu Wnioskodawca poświęca opisowi tego problemu zdrowotnego nadmiernie dużo uwagi.

Programem objętych będzie 50% dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat ze stwierdzoną nadwagą lub otyłością, zamieszkującą w Toruniu. Warunkiem będzie pisemna zgoda rodzica bądź opiekuna.

Zaplanowano działania edukacyjne i multikomponentowe ukierunkowane na zmianę sposobu żywienia, poprawę postawy psychicznej oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Przy czym edukacja prowadzona będzie u dzieci starszych oraz rodziców/opiekunów. W programie zaplanowano przeprowadzenie działań multikomponentowych. Na podstawie metaanaliz badań z randomizacją (Al-Khudairy 2017, Elvsaas 2017, Mead 2017) można spodziewać się, że interwencje łączące terapię behawioralną z komponentem żywieniowym oraz zwiększeniem aktywności fizycznej mogą zmniejszać masę ciała dzieci i młodzieży powyżej 2 r.ż.. W metaanalizie Elvsaas 2017 wykazano, że efekt ten w 24 miesiącu obserwacji, był istotnie większy w populacji ≥ 12 r.ż. w porównaniu z populacją między 2 a 12 r.ż.

Przewidziano 60 min. na każde zajęcia fizyczne co jest zgodne z licznymi wytycznymi w tym zakresie. Brak wskazania zakresu prowadzonych zajęć podczas spotkań ze specjalistą aktywności fizycznej.

Czas realizacji programu zaplanowano na lata 2020-2025.

Program przewiduje prowadzenie jego ewaluacji. Będzie ona polegała na porównaniu stanu sprzed i po zakończeniu interwencji przewidzianych programem. Dotyczyć będzie:

- stopnia realizacji programu,



- *poprawy wiedzy o sposobach zapobiegania otyłości,*
- *liczby osób, u których doszło do redukcji masy ciała o 3% i 5%.*

Uwaga Rady:

Rada wnioskuje o określenie odsetka dzieci uczestniczących w programie (analiza zgodna z ITT [intention-to-treat], czyli obejmująca wszystkie dzieci, które rozpoczną program), u których dojdzie do redukcji masy ciała o co najmniej 3%.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.90.2019 „Qźnia zdrowia kids – program wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w Toruniu” realizowany przez: Gminę Miasto Toruń, Warszawa, sierpień 2019 r. oraz Raportu nr: OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 254/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku
w sprawie substancji czynnej acidum folicum we wskazaniach
pozarejestacyjnych: łuszczyca - u pacjentów leczonych
metotreksatem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum we wskazaniach pozarejestacyjnych: łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem.

Uzasadnienie

Metotreksat (MTX), często stosowany w łuszczycy, jest antagonistą kwasu foliowego i może wywoływać jego niedobór. Przegląd systematyczny Menting 2016, obejmujący 23 badania RCT u łącznie 1206 pacjentów wskazuje na zasadność stosowania kwasu foliowego u osób leczonych MTX.

Z abstraktu konferencyjnego (Bronckers 2017) wynika, że suplementacja kwasu foliowego powodowała mniej zdarzeń niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego, u dzieci z łuszczycą leczonych MTX.

Suplementacja kwasu foliowego zalecana jest u pacjentów z łuszczycą leczonych MTX przez 7 z 10 odnalezionych rekomendacji klinicznych. Zalecane dawkowanie kwasu foliowego to 1-5 mg dziennie, z wyjątkiem dnia, w którym był stosowany metotreksat.

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2018 zaleca, aby osoby zażywające MTX stosowały kwas foliowy (5 mg przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyto MTX; jeśli dawka MTX była większa niż 15 mg/tydzień można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego-łącznie 10-15 mg kwasu foliowego/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ewentualne działanie uszkodzające szpik. Wytyczne francuskiego towarzystwa dermatologicznego z 2019 r także zalecają suplementację kwasu foliowego po 24 godz od zażycia MTX. Podobne są zalecenia NICE z 2017 r i Konsensus ekspertów włoskich z 2017 r. Stosowana często w łuszczycy fototerapia degraduje kwas foliowy, obniżając jego stężenie w surowicy.

Zgodnie z rekomendacjami EULAR z 2012 r, suplementacja kwasem foliowym przy leczeniu metotreksatem jest skuteczna w zapobieganiu



działaniami niepożądanym ze strony układu pokarmowego i błon śluzowych.

Kwas foliowy rzadko wywołuje działania niepożądane. Najczęściej występują skórne reakcje alergiczne. Bardzo rzadko może dojść do wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych w postaci obrzęku naczynioruchowego lub skurczu oskrzeli.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.434.39.2016 „ACIDUM FOLICUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: łuszczyca u pacjentów leczonych metotreksatem”. Data ukończenia: sierpień 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 255/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku
w sprawie substancji czynnej leflunomidum we wskazaniach
pozarejestacyjnych: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów -
postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku
nietolerancji metotreksatu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną leflunomidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono nowych badań/publikacji, które nie zostały uwzględnione w raporcie analitycznym z 2016 r. Jedynym badaniem włączonym wówczas do przeglądu było wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (Silverman 2005) z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, które wykazało podobną skuteczność leczenia leflunomidem i metotreksatem (MTX) u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Lek jest dobrze tolerowany. Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym ból nadbrzusza, dyspepsję, biegunkę oraz zapalenie żołądka. Inne często występujące działania niepożądane dotyczą bólu głowy, wysypki oraz alopecji.

Koszty stosowania leflunomidu są znacznie mniejsze niż leków biologicznych.

Leflunomid rekomendowany jest przez American College of Rheumatology (2019) w leczeniu MIZS o początku układowym/uogólnionym u dzieci oraz może być opcją, obok leków biologicznych (abataceptu i tocilizumabu), po niepowodzeniu terapii MTX lub blokerem TNF.

Konsultant ds. Reumatologii stwierdziła, że „Leflunomid jest zarejestrowany do leczenia aktywnego Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS) i Łuszczykowego Zapalenia Stawów u chorych dorosłych. Jest wiele aktualnych prac wskazujących, że lek jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu Młodzieńczego



Idiopatycznego Zapalenia Stawów (MIZS) u ludzi poniżej 18 roku życia, jeżeli metotreksat (MTX) jest nieskuteczny lub nietolerowany”.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.35.2019 „Leflunomidum we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 256/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie substancji czynnej cetirizinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji cetyryzyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:

- *atopowe zapalenie skóry,*
- *alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia,*
- *reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 6 miesiąca życia.*

Cetyryzyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną.

Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt



ten przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.

Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.

Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.

O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leki te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.

Na przeciwwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowania przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórki tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.

Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach *in vitro* działania mają znaczenie kliniczne.

Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.

Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.

Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.22.2016 „Cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum, loratadinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 257/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie substancji czynnej levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniach pozarejestacyjnych: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji Lewocetyryzyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:

- *atopowe zapalenie skóry,*
- *alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia,*
- *reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 6 miesiąca życia.*

Lewocetyryzyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną.

Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę) ale efekt ten



przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.

Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.

Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy.

O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów w tym receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leki te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym alergicznych.

Na przeciwwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowania przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórek tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.

Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzone w badaniach *in vitro* działania mają znaczenie kliniczne.

Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leku będącego przedmiotem opinii wykluczają jego skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.

Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.

Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.22.2016 „Cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum, loratadinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 258/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku

w sprawie substancji czynnej loratadinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji preparatów loratadyny, we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:

- *atopowe zapalenie skóry u pacjentów od 2 roku życia,*
- *alergia pokarmowa u pacjentów od 2 roku życia,*
- *reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 2 roku życia.*

Loratadyna w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną.

Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę) ale efekt ten



przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.

Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.

Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy.

O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leki te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.

Na przeciwwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowania przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórek tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.

Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach *in vitro* działania mają znaczenie kliniczne.

Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.

Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że loratadyna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.

Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.22.2016 „Cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum, loratadinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 7 sierpnia 2019 r.