



**Protokół z posiedzenia 12/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 10 września 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
(Wiceprzewodniczący Rady)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński
Lek. med. Rafał Zyśk
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński (obecny do punktu 6)
Dr hab. n. med. Anna Jabłeczka

Nieobecni członkowie Rady:

Prof. nadzw. dr hab. Janusz Limon

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Dagmara Barłóg
Mgr Lidia Becla
Mgr inż. Tomasz Garbaty
Mgr Joanna Gniewosz
Mgr Tymoteusz Iwańczuk
Dr n. med. Zbigniew J. Król
Lek. med. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Mgr Marta Pielą
Mgr Łukasz Tanajewski

Osoby zaproszone

Prof. dr hab. Edward Czerwiński	Dyrektor Krakowskiego Centrum Medycznego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.4)
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4 i 7.6)
Prof. dr hab. Janusz Nauman	Konsultant Krajowy ds. Endokrynologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4)
dr n. med. Paweł Nauman	Klinika Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.5)
Prof. dr hab. Danuta Perek	Kierownik Kliniki Onkologii, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.4)
Prof. dr hab. Andrzej Stankiewicz	Prezes Stowarzyszenia AMD (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 8.5)
Prof. dr hab. Jerzy Szaflik	Konsultant Krajowy ds. Okulistyki (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 8.4)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:30. Wiceprzewodniczący Rady, Romuald Krajewski powitał nowych członków Rady Konsultacyjnej.

Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Wiceprzewodniczącego Rady.



2. Sprawy różne

- Łukasz Andrzejczyk poinformował nowych członków Rady o obowiązku złożenia zgłoszeń do Rejestru Korzyści Dyrektorowi AOTM oraz przedstawił i omówił sposób ich wypełniania.
- Dyrektor AOTM, Wojciech Matuszewicz zapoznał członków Rady Konsultacyjnej z zarządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 września 2008 zmieniającym zarządzenie w sprawie Agencji oceny Technologii Medycznych.
- Rada wyraziła podziękowania dla dr hab. n. med. Rafała Niżankowskiego - dotychczasowego przewodniczącego Rady za współpracę i zaangażowanie w prace Rady.

3. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na 16 października, 28 października, 12 listopada br. na godzinę 10:30.

4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka sutka

4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – umowa na badania kliniczne dla firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Michała Myśliwicę z głosowania w sprawie finansowania trastuzumabu (Herceptin®).

4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Joanna Gniewosz

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania na zlecenie Ministra Zdrowia analizy zasadności finansowania ze środków publicznych trastuzumabu (Herceptin) w leczeniu adjuwantowym wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi w dwóch schematach leczenia: 9 i 52-tygodniowej terapii.

Herceptin jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami, u których w nowotworach stwierdzono nadekspresję receptora HER2, a także w leczeniu chorych z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii.

Przedstawiono 5 dużych populacyjnie badań, w których herceptyna była podawana w różnych schematach (po zakończeniu innych chemioterapii antracyklinami lub taksanami, równocześnie z taksanami lub równocześnie z taksanami przed chemoterapią antracyklinami) i w różnych dawkach, co może mieć wpływ na wielkość obserwowanego efektu. Pojawiły się 2 badania (FinHer i E2198), w których wykorzystano schemat 9-tygodniowy. Trastuzumab podawany równocześnie z taksanami przed rozpoczęciem terapii antracyklinami istotnie wydłużał przeżycie wolne od choroby w okresie 36 miesięcy obserwacji, natomiast nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu na wydłużenie całkowitego przeżycia. Poza tym wyniki badań na małej grupie chorych sugerują potencjalny efekt terapii 9-tygodniowej. Wyniki badań klinicznych wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa terapii 9-tygodniowej, w grupie leczonej trastuzumabem zaobserwowano mniej działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Herceptin podawany przez 9 tygodni jest równie skuteczny jak w przypadku terapii 52-tygodniowej, a koszty jego stosowania są 5 - krotnie mniejsze.

Relacja kosztowa terapii 9-tygodniowej do 52-tygodniowej (4,6-5,2 razy mniejszy koszt) wskazuje na oszczędności w systemie opieki zdrowotnej, a wielkości maksymalnie generowanych oszczędności (przy założeniu całkowitego zastąpienia terapii 52-tygodniowej

9-tygodniową) są w rozmiarze ok. 78,8-80,8% obecnych nakładów. Koszt leczenia 1 pacjenta trastuzumabem wyniesie ■■ tys. PLN.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne i 6 rekomendacji finansowych. Wśród rekomendacji klinicznych tylko SIGN stwierdzał, że dostępne dowody naukowe nie są wystarczające aby opracować jednoznaczne rekomendacje, pozostałe rozważały pozytywnie dodanie trastuzumabu do terapii uzupełniającej u chorych z pierwotnym rakiem piersi z potwierdzoną nadekspresją lub amplifikacją HER2. Wszystkie odnalezione rekomendacje finansowe rekomendują stosowanie trastuzumabu w leczeniu wczesnego, HER2 dodatniego raka piersi, przy pewnych ograniczeniach populacyjnych. NICE rekomenduje podawanie trastuzumabu co 3 tyg. w okresie 1 roku lub do czasu nawrotu choroby u kobiet w wczesnym stadium z HER-2 dodatnim rakiem piersi po leczeniu operacyjnym, chemioterapii oraz po radioterapii, a także stosowanie u pacjentek z LVEF >55%. SMC (Szkocja) rekomenduje finansowanie teastuzumabu u pacjentów we wczesnym stadium, z HER-2 dodatnim rakiem piersi po leczeniu operacyjnym, chemioterapii oraz po radioterapii w rocznym schemacie leczenia. PBAC rekomenduje finansowanie we wstępnym leczeniu wczesnego raka piersi stosowanym jednocześnie z terapią uzupełniającą po resekcji guza, leczenie ograniczone do 52 tygodni i potwierdzona nadekspresja receptora HER2. Nie można stosować u pacjentek z LVEF<45% i/albo z potwierdzoną niewydolnością serca. PTAC wskazuje na 9 tygodniowy schemat leczenia inicjując badanie pragmatyczne (trwają również inne próby kliniczne porównujące różne schematy leczenia). Według rekomendacji HAS leczenie wspomagające jest zalecane u pacjentek cierpiących na raka piersi z/bez przerzutów, ale związanego z istotnym ryzykiem wznowy (> 10% przez 10 lat), wymagającym chemioterapii skojarzonej, jak również radioterapii.

4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Zyśk

W Skandynawii, Finlandii i Norwegii 9 tygodniowe terapie trastuzumabem są finansowane w ramach projektu rządowego. Można ewentualnie rozważyć opcje tymczasowego finansowania tego leku w programie terapeutycznym. Nowa Zelandia rekomenduje 9 tygodniową terapię trastuzumabem uzasadniając swoją decyzję poziomem współczynnika koszt/QALY.

4.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Maciej Krzakowski

Ekspertyza na temat trastuzumabu (Herceptin[®]), która uwzględniła wyniki prospektywnych badań z losowym doбором chorych, nie uległa zmianie w porównaniu do poprzedniej opinii. Aktualizowane wyniki badania HERA potwierdzają informacje uzyskane w ramach wcześniejszej analizy. Poza uwzględnionymi wcześniej badaniami „pozytywnymi” (NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA, FinHer, BCIRG 006) w grudniu 2007 roku przedstawione zostały w postaci zjazdowego doniesienia (San Antonio Breast Cancer Symposium) wstępne wyniki badania francuskiego, które nie wykazały takich korzyści z dodania trastuzumabu do chemioterapii.

Badanie FinHer, w którym trastuzumab stosowano jedynie przez 9 tygodni, obejmowało znacznie mniejszą liczbę chorych, co obniża naukową wiarygodność wyników. Poza tym, w badaniu FinHer postawiono 2 badawcze hipotezy – (1) oceniano wartość leczenia z lub bez udziału trastuzumabu oraz (2) porównano schematy chemioterapii z udziałem leków standardowo stosowanych w uzupełniającym leczeniu raka piersi (docetaksel i schemat FEC) ze schematem eksperymentalnym zawierającym również winorelbinę. Pod względem naukowej wartości wyniki badania FinHer mają mniejsze znaczenie w zestawieniu z pozostałymi badaniami z uwagi na niewielką liczebność próby oraz fakt zastosowania winorelbiny (lek nie stosowany w schematach uzupełniającego leczenia).

Obecnie są prowadzone 2 badania porównujące uzupełniające leczenie trastuzumabem stosowanym przez 12 miesięcy lub 6 miesięcy.

Nie ma wystarczających dowodów naukowych, które by przemawiały za uzupełniającym stosowaniem trastuzumabu przez 9 tygodni.

4.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka sutka na dotychczasowych zasadach przez okres 1 roku i ponowne rozważenie wniosku przed upływem tego okresu. Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Zdaniem Rady nie ma wystarczających podstaw do rekomendowania skróconego leczenia.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania lanreotydu (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii u dorosłych

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Dagmara Barłóg

Problemem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią w ramach wykazów leków refundowanych za opłatą ryczałtową.

Do połowy 2007 roku w całej Polsce zarejestrowano 1069 pacjentów z guzami przysadki, z czego u 341 (66% kobiet i 34% mężczyzn) rozpoznano akromegalię. Zapadalność na akromegalię szacuje się na 4-5 przypadków rocznie na 1 milion, a chorobowość na 40-50 przypadków na 1 milion osób. Choroba występuje u osób w wieku 30-40 lat, z jednakową częstością u obu płci i ze względu na stopniowy rozwój objawów jest rozpoznawana zwykle po upływie 10 lat trwania choroby, wcześniej u kobiet.

Lanreotyd (Somatuline Autogel, w innych krajach: Somatuline Acetate oraz Somatuline Depot) jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Tak jak somatostatyna jest inhibitorem różnych wewnątrzwydzielniczych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych funkcji. Postać farmaceutyczna to ampułko-strzykawka zawierająca przesycony roztwór octanu lanreotydu, co odpowiada 0,246 mg lanreotydu w postaci wolnej zasady na jeden miligram roztworu, w dawkach odpowiednio 60 mg, 90 mg, 120 mg.

Komparatorami interwencji wnioskowanej są Somatuline PR, Somatuline LA, Somatuline LP. Preparaty te zawierają octan lanreotydu (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań). Wskazania do stosowania ww. preparatów: leczenie akromegalii, w przypadku, gdy po zabiegu operacyjnym i/lub radioterapii wydzielanie hormonu wzrostu (GH) nie powraca do wartości prawidłowych; leczenie objawów klinicznych rakowiaka; leczenie pierwotnych gruczolaków przysadki mózgowej odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy; przygotowanie do zabiegów chirurgicznych i/lub radioterapii lub ich uzupełnienie oraz przypadki, gdy wymienione metody są niewskazane. Innymi komparatorami są Sandostatin LAR i Sandostatin LP zawierające octan oktreatydu w postaci mikrogranulek i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych. Wskazaniem do stosowania tych preparatów jest leczenie akromegalii u pacjentów, których stan jest w stopniu zadowalającym kontrolowany preparatem Sandostatin LAR podawanym podskórnie oraz leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne. Poza tym stosuje się je w leczeniu objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki i w zapobieganiu, krwawieniom z żyłaków przełyku u chorych z marskością wątroby.

Badania porównujące Somatuline Autogel z Somatuline LA są niskiej jakości, nie są randomizowane, nie przeprowadzono w nich okresu wash out i tylko w nielicznych uzyskano istotność statystyczną. W badaniu Caron 2004 wykazano istotnie statystyczną różnicę w średnich poziomach GH między Somatuline Autogel ($2,4 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$) i Somatuline PR ($2,8 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$); $p < 0,001$. Wykazano także istotnie statystyczną różnicę w średnich poziomach IGF-1 między Somatuline PR ($332 \pm 15 \mu\text{g/l}$), a Somatuline Autogel ($287 \pm 12 \mu\text{g/l}$), $p < 0,01$. Badanie Caron 2006 pokazało, że średnia poziomu GH pomiędzy wartością początkową a rocznym i dwuletnim okresem obserwacji wynosi $2,71 \pm 0,65$ vs $2,15 \pm 0,41$ (po pierwszym roku) i $2,65 \pm 0,49$ (po dwóch latach), a istotna statystycznie różnica w średnich poziomach IGF-I pomiędzy wartością początkową a rocznym i dwuletnim okresem obserwacji wynosi 312 ± 34 vs. 246 ± 27 (po pierwszym roku) i 260 ± 26 (po dwóch latach; $p < 0,02$). W badaniu Lucas 2006 istotna statystycznie różnica w średnich poziomach GH pomiędzy wartością początkową, a ostatnią otrzymaną dawką wynosi $4,3 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$ vs $3,8 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$. Brak natomiast statystycznie istotnej różnicy w średnich poziomach IGF-I pomiędzy wartością początkową a ostatnią otrzymaną dawką.

Spośród 4 analizowanych badań porównujących Somatuline Autogel i Sandostatin LAR tylko w jednym badaniu, Ronchi 2007 uzyskano istotną statystycznie różnicę w średnich poziomach GH pomiędzy wartością początkową, a 24 tygodniem ($9,9 \pm 11,3$ vs. $3,5 \pm 5,7$; $p < 0,01$). Granicznie istotna różnica w średnich wartościach IGF-1 pomiędzy wartością początkową, a 24 tygodniem wyniosła 544 ± 312 vs 318 ± 181 ; $p < 0,05$.

W badaniu Andries 2007 (randomizowane, prospektywne, skrzyżowane,) przeprowadzonym w grupie 12 pacjentów, trwającym 12 miesięcy i porównującym Somatuline Autogel i Sandostatin LAR przez okres pierwszych 6 miesięcy pacjenci otrzymywali Sandostatyn LAR lub Somatuline Autogel, a w kolejnym etapie równie trwającym 6 miesięcy pacjenci dostawali przeciwne leczenie niż w pierwszym etapie. Pacjenci leczeni Sandostatyn LAR przed włączeniem do badania otrzymywali również LAR w takiej samej dawce jak poprzednio. Dawka ta była podstawą do obliczenia późniejszej wymaganej dawki dla Somatuline Autogel w zależności od uzyskanego efektu. Pomiar poziomu GH oraz IGF-1 wykonywany był na początku badania, w 4, 6, 10 oraz 12 miesiącu obserwacji. Pomiaru dokonywano co 30 min. przez dwie godziny (zaczynając o 9 rano). Nie przeprowadzono okresu wash out. W celu zniwelowania efektu przenoszenia ocena hormonalna była wykonywana na początku, w 4 oraz 6 miesiącu leczenia. Nie przedstawiono procesu alokacji pacjentów do dwóch grup otrzymujących przeciwne leczenie. W badaniu Andres 2007 uzyskano obniżenie założonego poziomu GH $< 0,38 \mu\text{g/l}$ i normalizację poziomu IGF-1 w zależności do wieku i płci u 4 (4/10) chorych leczonych przez 6 miesięcy Sandostatyn LAR i u 5 (5/10) chorych leczonych przez 6 miesięcy Somatuline Autogel. Bezwzględne stężenie GH wyjściowe i po 6 miesiącach nie było znamienne różnie pomiędzy Sandostatyn LAR i Somatuline Autogel. Bezwzględne stężenie IGF-1 wyjściowe po 4 i po 6 miesiącach również nie było znamienne różnie pomiędzy Sandostatyn LAR i Somatuline Autogel.

Do najcięższych działań niepożądanych należy kamica żółciowa oraz powstawanie osadów w pęcherzyku żółciowym. W badaniu Ronchi 2007 u 5 chorych udowodniono wystąpienie kamicy dróg żółciowych w czasie stosowania Sandostatyn LAR, natomiast w okresie stosowania Somatuline Autogel dodatkowo u jeszcze jednego chorego wystąpiły drobne złoże w drogach żółciowych.

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie podstawowej porównującej Somatuline Autogel i Somatuline LA (założono koszt podania dla obu leków - 60 zł) całkowite oszczędności wynikające z zastosowania Somatuline Autogel zamiast Somatuline PR 30 mg oszacowano na 2899 zł/pacjenta/miesiąc. W analizie wrażliwości koszt nabycia leku pozostaje bez zmian. Zmienia się jedynie koszt podania leku od 10 zł do 120 zł, wówczas koszt inkrementalny wynosi 2 924 zł do 3 217 zł na korzyść Somatuline Autogel. W analizie podstawowej porównującej Somatuline Autogel i Sandostatyn LAR całkowite oszczędności

wynikające z zastosowania Somatuline Autogel zamiast Sandostatin LAR oszacowano na 792 zł/pacjenta/miesiąc. W analizie wrażliwości (stosowanie różnych dawek równoważnych) w przypadku trzech scenariuszy stosowanie Somatuline Autogel zamiast Sandostatin LAR powodowało wzrost kosztów o 243 zł; 53,5 zł i 22 zł/pacjenta/28 dni.

Wykazano, że w przypadku refundacji Somatuline Autogel (dla założonej liczby pacjentów w kolejnych latach - 7728, 8880, 10032; oraz udziału w rynku długo działających analogów somatostatyny – 20%, 30%, 40%) wydatki budżetu lekowego zmniejszą się w kolejnych latach o: 1 207 938 zł, 1 970 089 zł, 3 136 136 zł. Szacowane przez wnioskodawcę dodatkowe oszczędności wynikające z wprowadzenia na rynek Somatuline Autogel w okresie 3 lat wyniosą 6 314 162 zł. Przy założeniu mniej dynamicznego wzrostu udziału w rynku Somatuline Autogel (10% w 1 roku, 15% w 2 roku i 20% w 3 roku) wydatki budżetu lekowego zmniejszą się w okresie trzech lat o 3 941 115 zł.

Przy utrzymaniu założeń z wpływu na budżet lekowy i założeniu, że koszt podania Somatuline Autogel i Sandostatin LAR wynosi 60 zł wydatki budżetu całkowitego zmniejszą się w kolejnych latach o: 226 132 zł, 1 999 764 zł, 3 183 375 zł. Szacowane przez wnioskodawcę dodatkowe oszczędności wynikające z wprowadzenia na rynek Somatuline Autogel w okresie 3 lat przy uwzględnieniu kosztu podania 60 zł dla obydwu leków przyniosą oszczędności 6 409 271 zł. Przy założeniu mniej dynamicznego wzrostu udziału w rynku Somatuline Autogel (10% w 1 roku, 15% w 2 roku i 20 % w 3 roku) oraz przy uwzględnieniu kosztu podania 60 zł dla obydwu leków, wydatki budżetu całkowitego zmniejszą się w okresie trzech lat o 3 204 635 PLN.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne i 3 dotyczące finansowania Somatuline Autogel. Wszystkie rekomendacje są pozytywne z doprecyzowaniami. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (2007) rekomenduje stosowanie przed zabiegiem operacyjnym analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (Sandostatin LAR lub Somatuline Autogel) w celu normalizacji poziomu lub możliwie maksymalnego obniżenia stężeń GH i IGF-1. Ministerstwo Zdrowia Kanady (Health Canada) na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa, jakości i skuteczności rekomenduje stosowanie Somatuline Autogel w przewlekłym leczeniu akromegalii w wyniku gruczolaka przysadki mózgowej u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie chirurgiczne lub radioterapię lub gdy nie mogą być leczeni tymi metodami. Somatuline Autogel jest rekomendowany również do złagodzenia objawów towarzyszących akromegalii. Australijski PBAC finansuje lanreotyd w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) i w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych (Highly Specialised Drugs Program) u pacjentów z akromegalią, którzy spełniają określone kryteria. PBAC rekomenduje stosowanie lanreotydu w leczeniu akromegalii na podstawie minimalizacji kosztów stosowania tego leku, w przeciwieństwie do komparatorów Sandostatin LAR oraz Somatuline LA. Kanada (CADTH) i Nowa Zelandia (PTAC) rekomendują finansowanie ze środków publicznych Somatuline Autogel w leczeniu akromegalii na tych samych warunkach co finansowanie Sandostatin LAR.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Andrzej Lewiński

Najnowsze randomizowane badania pokazują, że lanreotyd ma podobną skuteczność w obniżaniu stężenia GH jak oktreotyd, ponadto długotrwała terapia tym lekiem przynosi efekty ekonomiczne i jest on łatwiejszy w stosowaniu. Lanreotyd także powinien być stosowany w gigantyzmie.

Wskazania do zastosowania analogu somatostatyny takie jak żylaki przełyku, choroba wrzodowa żołądka, ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie dróg żółciowych, wynikają z faktu, że somatostatyna hamuje wydzielanie żołądkowe i trzustkowe, a także obniża motorykę jelit i dróg żółciowych. Ponieważ przepływ żółci ulega zwolnieniu powstają złoży żółci w pęcherzyku żółciowym i dlatego jednym z działań niepożądanych jest kamica

żółciowa. Lanreotyd i sandostatyna są stosowane w tych wskazaniach w pojedynczych, dramatycznych przypadkach.

Wskazaniem do stosowania lanreotydu są również guzy przysadki, których w Polsce jest 20 przypadków, a 300 zarejestrowanych na świecie. W akromegalii tylko ok. 60-70% guzów zawiera receptory somatostatynowe, typu 2,3,5, z którymi reaguje lanreotyd. Receptory somatostatynowe posiadają także guzy przewodu pokarmowego, z których najważniejszy jest rakowiak. Powinna zostać zarejestrowana procedura, jaką jest oktreoskan, aby przed podaniem lanreotydu wiedzieć czy pacjent zareaguje na lek. Niezarejestrowane wskazania to rak gruczołu piersiowego i gruczołu krokowego.

Przez ostatnie 8 lat obserwuje się od 5 do 10 przypadków akromegalii rocznie. Nie jest prawdą, że wykrycie tej choroby następuje dopiero po 10 latach. Guz somatotropowy nie jest guzem złośliwym i nie nacieka, nie przerasta swojej torebki, nie ma figur podziału, nie wchodzi do naczyń, ale wciska się we wszystkie przestrzenie naczyniowe i niezwykle trudno jest go zoperować. Wszystkie operacje niedoszczędne (70%) wymagają leczenia lanreotydem.

Lanreotyd powinien zostać wprowadzony na listę leków refundowanych.

5.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Janusz Nauman.

U ludzi młodych akromegalię nazywa się gigantyzmem. W obydwu chorobach hormon wzrostu wydzielany jest w nadmiarze, terapia jest identyczna i dlatego przedmiotowa procedura powinna dotyczyć akromegalii i gigantyzmu. Lanreotyd jest analogiem somatostatyny, blokuje receptory dla hormonu wzrostu, obniża poziom GH i poziom IGF-1. Działa długo dlatego podaje się go 1 raz na 20 dni, a nawet 1 raz (100 mg) na 12 tygodni. Objawy uboczne są podobne po zastosowaniu lanreotydu i oktreotydu i są następstwem blokowania receptorów dla somatostatyny w przewodzie pokarmowym, poza tym nie ma poważnych objawów nietolerancji. Lanreotyd, jako technologia 1 linii, może być zastosowany u chorych, którzy nie mogą być leczeni operacyjnie i u pacjentów w wieku rozrodczym, kiedy nie należy zaczynać leczenia od naświetlenia przysadki.

Lanreotyd powinien być bardzo krótko stosowany przed zabiegiem neurochirurgicznym zwłaszcza u chorych z makrogruczolakami (stanowiącym 55-60% wszystkich guzów przysadki), ponieważ działa antyproliferacyjnie, powoduje zmniejszenie guza i ułatwia jego usunięcie. Przewlekłą terapię lanreotydem można prowadzić u chorych, u których zabieg neurochirurgiczny nie dał trwałej remisji i po tym leczeniu można spróbować ponownie operować. W niektórych przypadkach pełną skuteczność w leczeniu akromegalii wykazują agoniści dopaminy, jednak w leczeniu makrogruczolaków ich skuteczność jest niska i wynosi 10-12%.

Akromegalia jest rzadką chorobą. W Polsce nie ma dokładnych, obiektywnych danych epidemiologicznych, żeby stwierdzić, że w innych krajach zachorowalność jest inna. Zachorowalność waha się od 2,1 do 2,2 dorosłych/ milion/ rok.

Chorobowość (wg GUS i konsultantów wojewódzkich) wynosi 1000-1600 chorych, z których większość przeżyło leczenie i ma „nieaktywną” akromegalię.

Bez stosowania leków akromegalia skraca życie 3-4 razy. Inne wskazania do stosowania lanreotydu: guzy przysadki TSHoma (max. 20 przypadków udokumentowanych w Polsce), guzy neuroendokrynne, rakowiaki i szczególne przypadki orbitopatii tarczycowej. W krytycznych sytuacjach preparat stosuje się w żyłkach przełyku, jednak badania na skuteczności lanreotydu w tym wskazaniu są niskiej jakości (małej grupa chorych, brak podwójnie ślepej próby).

5.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych lanreotydu (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Rada Konsultacyjna uważa, iż finansowanie pochodnych somatostatyny powinno być ograniczone do umieszczenia ich na wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, co zapewni właściwe monitorowanie oraz stosowanie tych leków zgodnie ze wskazaniami.

Wynik głosowania: 6 za.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Anna Jabłecka – udział w VI Światowym Zjeździe Farmaceutycznym w Barcelonie na koszt firmy Servier Polska SP. z o.o.; przygotowanie ekspertyzy farmakologicznej dotyczącej preparatu Bioparox firmy Servier Polska Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Annę Jabłecką z głosowania w sprawie finansowania ranelinianu strontu (Protelos®).

6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Lidia Becla.

Ranelinian strontu otrzymał rejestrację centralną 21 września 2004 roku.

Rekomendacje i wytyczne postępowania klinicznego:

- Ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią, osteoporozą i ciężką osteoporozą. Wykazana została redukcja ryzyka złamań pozakręgowych, w tym biodra u osób w podeszłym wieku z niskim BMD (Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club);
- Ranelinian strontu jest lekiem o dobrze udokumentowanym działaniu przeciwwłamaniowym zarówno w lokalizacji kręgosłupa, jak i we wszystkich lokalizacjach pozakręgowych, w tym bliższego końca szyjki udowej; (stopień rekomendacji – A, Lorenc R.S. i in.; „Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie 2007; Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie”);
- Ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych u kobiet z osteoporozą (stopień rekomendacji A); redukuje częstość złamań kości biodrowej w grupach ryzyka (stopień rekomendacji B) (wytyczne hiszpańskie- González Macías J. i in: Guías de practica clinica en la osteoporosis posmenopausica glucocorticoidea y del varon. Sociedad espanola de investigacion osea y del metabolismo mineral; Publicación oficial de la sociedad española de medicina interna; Mai 2008);
- Wśród kobiet powyżej 80 roku życia nie wykazano jednoznacznie, że ranelinian strontu redukuje ryzyko złamań kręgowych lub złamań kości biodrowej w tej grupie wiekowej. Pacjentki są bardziej podatne na komplikacje neurologiczne i zakrzepowo-zatorowe. W osteoporozie pomenopauzalnej powinny być używane lepiej zbadane preparaty, aby uniknąć działań niepożądanych (słabo udokumentowanych) ranelinianu, który nie wydaje się być bardziej efektywny niż bifosfoniary (Strontium in postmenopausal osteoporosis: Too many unknowns. Prescrire July-August 2005;25(263):485-491).

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych:

- Scottish Medicines Consortium zaakceptowało ranelinian strontu do ograniczonego stosowania w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów lub braku tolerancji na te leki oraz tylko u kobiet w wieku powyżej 75 roku życia, po przebytym złamaniu oraz T-score < -2,4 lub u kobiet z równie wysokim ryzykiem złamania.
- HAS (Francja) 2 marca 2005 wydało pozytywną rekomendację, ale postawiło wymóg przeprowadzenia badania obserwacyjnego wśród pacjentów leczonych Protelosem. 5 lipca 2006r. wydano rekomendację uzupełniającą modyfikującą wskazania refundacyjne na leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu redukcji ryzyka złamań kręgow i biodra, u pacjentek po złamaniu spowodowanym kruchością kości lub u kobiet bez wcześniejszych złamań, ze znacznym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (T-score < -3) lub T-score \leq -2,5 oraz innymi czynnikami ryzyka złamania.
- W Belgii (INAMI) Protelos jest refundowany pod warunkiem wykazania, iż jest stosowany w leczeniu osteoporozy u kobiet powyżej 80 roku życia i które przeżyły złamanie kręgu definiowane jako redukcja wysokości krawędzi zewnętrznej, wewnętrznej lub centralnej kręgu o 25% w ocenie radiologicznej lub wskaźnik T-score wynosi < -2,5, w stosunku do populacji referencyjnej (pomiar w części lędźwiowej kręgosłupa: L1-L4 lub L2-L4, lub w obrębie stawu biodrowego na całej powierzchni lub w strefie szyjki kości udowej), oceniany techniką absorpcjometrii radiologicznej.
- PBAC (Australia) w lipcu 2005 r. rekomendował wpisanie na listę leków finansowanych przez PBS ranelinianu strontu w dawce 2 g/dzień, w leczeniu I rzutu pacjentek z zaawansowaną osteoporozą pomenopauzalną z wcześniejszymi złamaniami. Rok później odrzucił wniosek o rozszerzenie refundacji ranelinianu strontu o leczenie II rzutu kobiet powyżej 70 roku życia lub BMD < -3,0 oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją alendronianu w dawce 70 mg – podstawa dowodowa zaprezentowana we wniosku słaba i niekompletna, częste działania niepożądane (żołądkowo-jelitowe) stosowanie strontu nie wiąże się z dodatkową korzyścią w porównaniu z alendronianem. W 2007 r. PBAC rekomendował umieszczenie strontu na liście leków refundowanych przez PBS, jedynego leku, który ma być stosowany w osteoporozie u kobiet w wieku 70 lat lub powyżej, z gęstością mineralną kości (BMD) T-score \leq -3,0, w oparciu o analizę minimalizacji kosztów porównującą stront z alendronianem i w której ranelinian strontu w dawce 2 g/dzień był równoważny z alendronianem w dawce 70 mg/tydzień. Zaznaczono, że istnieje niepewność co do różnic w populacjach pacjentek uczestniczących w badaniach włączonych do porównania pośredniego (TROPOS i FIT-2) wynikających zarówno z różnic w projektach badań, jak i w charakterystykach wyjściowych pacjentek.

Analiza efektywności klinicznej jest niezgodna z wytycznymi AOTM. Wnioskodawca przedstawił dwie analizy, a do każdej z nich włączono po jednym dużym badaniu dotyczącym ranelinianu strontu (badanie SOTI lub TROPOS) oraz po jednym badaniu z alendronianem (FIT-1, FIT-2). Analizy Wnioskodawcy porównano z odnalezionymi analizami Cochrane z 2006 i Stevenson 2007. Wyniki wszystkich analiz są zbliżone, wykazano skuteczność strontu pod kątem częstości złamania kręgow, przy czym w żadnej z analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą ranelinian strontu, a grupą otrzymującą placebo, ale po dokonaniu metaanalizy okazało się że są to wyniki na granicy istotności statystycznej. Przy ocenie złamania szyjki kości udowej, wszystkie wyniki są oparte na badaniu TROPOS i we wszystkich analizach Cochrane'a wyniki tego badania są zbliżone i mówi się o istotności w wieku powyżej 80 roku życia. Wynik nie przekracza istotności statystycznej gdy weźmie się pod uwagę całą populację włączoną do badania.

Działania niepożądane: nudności, biegunka luźne stolce, alergiczne zapalenie skóry, zakrzep z zatorami, zator tętnicy płucnej. Wykazano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść strontu. Poza tym na stronie URPL jest informacja od firmy, że zarejestrowano 16

przypadków występowania zespołu nadwrażliwości DRESS w tym 2 przypadki śmiertelne. Ponadto częściej występuje hipokalcemia, aktywność kinazy kreatyniny w osoczu powyżej normy, a u pacjentów powyżej 80 roku życia oraz u osób z dysfunkcją nerek odnotowywano amnezję, ataki padaczkowe, zmiany świadomości, utratę pamięci i encefalopatie. Compliance w grupie ranelinianu strontu i placebo jest zbliżony, natomiast liczba lost to follow-up w grupie ranelinianu strontu w 3 letnim okresie obserwacji była większa niż 20 %.

Analiza ekonomiczna jest niezgodna z wytycznymi AOTM. Przyjęto horyzont czasowy do zgonu lub osiągnięcia wieku 100 lat. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego NFZ (Analiza wnioskodawcy 2007) oraz społecznej (Borgstrom 2006). Wykonano analizę koszt-efekt i koszt-użyteczność według modelu Markowa. Porównano tę analizę z analizą szwedzką z 2006 i po przeliczeniu szwedzkich koron na złotówki okazało się, że wyniki w szwedzkiej analizie były wielokrotnie wyższe niż te przedstawione w polskiej.

Analiza wpływu na budżet jest niezgodna z wytycznymi AOTM. Wnioskodawca oszacował docelową populację pacjentów na 5 883 osoby, natomiast według eksperta, prof. Romana Lorenca leczenie Protelosem w praktyce klinicznej może dotyczyć około 10 000 osób. Wydatki budżetowe w ciągu jednego roku, w przypadku refundacji Protelosu na poziomie 70%, w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet po 80 roku życia wyniosą według wnioskodawcy 9 721 600 zł, a według danych eksperta 16 523 550 zł. Wydatki budżetowe w ciągu jednego roku (przy założeniu, że wszystkie kobiety z osteoporozą po 80 roku życia będą przyjmowały ranelinian strontu) oszacowano w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę na 38 886 400 zł, a dane eksperta mówią o kwocie 156 973 725 zł.

6.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Ranelinian strontu jest lekiem zapobiegającym złamaniom, zarówno kręgosłupa, jak też pozakręgowym. Skuteczność przeciwlamaniową tej substancji udokumentowano u kobiet z osteoporozą w szerokim przedziale wieku. Badania SOTI (1649 chorych) i TROPOS (5091 chorych) objęły 1556 (23%) kobiet ponad 80 letnich (średnio 84 lata). Redukcja ryzyka złamań po 3 latach była wprawdzie mniejsza niż w grupie młodszych kobiet, ale wynosiła 31% (42% w wieku 70-80 lat i 37% w wieku młodszym). Badanie TROPOS ocenione po 5 latach u 53% (2714 chorych), które ukończyły je wykazało zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 24%, biodra o 43% i pozakręgosłupowych ogólnie o 15%.

Działania niepożądane występują u mniej niż 5% leczonych, są to zwykle nudności, biegunka i bóle głowy. W grupie leczonych nieco częściej występowały żylne powikłania zakrzepowe. Inne działania niepożądane to: hipokalcemia (45% vs 15%), wzrost aktywności kinazy kreatyniny w osoczu powyżej normy (29% vs 18%), zespół nadwrażliwości DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Rzadko występowały objawy neurologiczne, takie jak: amnezja, ataki padaczkowe, zmiany świadomości, utrata pamięci i „encefalopatie” (odnotowano je zwłaszcza u pacjentów powyżej 80 roku życia oraz z dysfunkcją nerek).

Ranelinian strontu refundowany jest w Australii, Czechach, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Niemczech, Łotwie, Rumunii, Słowacji, Szwecji, Szwajcarii, Szkocji, Wielkiej Brytanii i Włoszech. Nie jest dopuszczony w USA i Kanadzie.

Scottish Medicines Consortium zaakceptowało ranelinian strontu do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS, w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów lub braku tolerancji na te leki oraz tylko u kobiet w wieku powyżej 75 roku życia, po przebytym złamaniu oraz T-score < -2,4.

Na podstawie obliczeń przesłanych przez Wnioskodawcę można stwierdzić, iż w przypadku refundacji ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek powyżej

80 r.ż. wydatki budżetowe wyniosą od 9 721 599,99 PLN do 16 523 550 PLN w ciągu jednego roku.

Australijski PBAC uznał, że istnieje wiele niepewności w modelu ekonomicznym, w którym niektóre założenia prowadziły do przeszacowania ICER.

Ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym złamania u kobiet z osteoporozą. Jest on jednocześnie mało przebadany (zaledwie 5 lat badań) i mniej efektywny kosztowo niż stosowane obecnie w Polsce doustne bisfosfoniany. Należałoby rozważyć możliwość wprowadzenia programu terapeutycznego u kobiet powyżej 80 roku życia z ciężką osteoporozą, które przeżyły złamania kości i nie tolerują bisfosfonianów.

6.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Edward Czerwiński

Wyniki 2 badań posłużyły do rejestracji strontu. Badanie SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) wykazało skuteczność antyzłamaniową strontu na złamania kręgosłupa. Wszystkie badane kobiety (1649) otrzymywały suplementację wapnia i ranelinian strontu przez 3 lata. Komparatorem w badaniu było placebo. Wykazano w grupie ranelinianu strontu wzrost BMD w szyjce kości udowej o 7,2 %, wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 12,7%, faktyczny wzrost o 6,7%. W grupie kontrolnej wykazano 32,5 % złamań kręgosłupa, a w grupie badanej 20,9%, zauważono ewidentny spadek częstości złamań o 41% po 3 latach.

Celem badania TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) było wykazanie skuteczności antyzłamaniowej w złamaniach pozakręgowych. W badaniu wzięło udział 5091 kobiet (średni wiek 76 lat), które otrzymywały suplementację Ca, Wit D. W przedziale wiekowym 70-74 lat dodatkowo czynnikami ryzyka złamania były: przebyte złamanie, przebywanie w domu opieki, złamanie u matki. Spadek częstość złamań kości udowej po 3 latach w grupie kontrolnej wynosił 4,3% i 6,4% w grupie leczonej, zatem częstość złamań spadła do 36%.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniu SOTI była biegunka (6,1% w grupie ranelinianu strontu, 3,6% w grupie placebo, $p=0,22$) pozostałe wyniki (gastritis, wrzód żołądka, zapalenie przełyku) były nieznamiennie statystycznie. Badanie ukończyło 87,3% badanych w grupie ranelinianu strontu i 87,4% w grupie placebo, co świadczy o niewielkim wpływie zjawisk niepożądanych.

Porównując ranelinian strontu do innych leków na rynku okazuje się, że wzrost BMD, a także redukcja złamań w badaniach klinicznych po 3 latach leczenia współcześnie stosowanymi lekami są podobne.

Wśród 1166 kobiet (wiek średnio 74.7 lat) przeprowadzono badanie oceniające zastosowanie ranelinianu strontu w osteopenii. Badanie, które trwało 3 lata wykazało zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa o 41% w grupie otrzymującej ranelinian strontu. Nie uzyskano danych o wpływie na złamania pozakręgowo „z powodu małej liczby”.

W wyniku badań histomorfometrycznych (133 biopsji talerza biodrowego) wykazano wzrost tworzenia prawidłowej tkanki kostnej, powierzchni osteoblastów, tworzenia nowej kości MAR. Nie wykazano efektu antyresorpcyjnego. Mikrotomografia komputerowa wykazała wzrost liczby i grubości beleczek, masy kości beleczkowej, wzrost łączliwości.

Wskazaniem do stosowania ranelinianu strontu jest osteoporoza u kobiet po 50 roku życia i osteopenia u kobiet.

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w powyższych wskazaniach: risedronian, ibandronian, ranelinian strontu, kalcytonina, SERM – raloxifen, PTH (1-34). Refundowany jest tylko alendronian w postaci generyków. Jest zatem jedynym w praktyce dostępnym lekiem dla pacjentów.

Podsumowując, ranelinian strontu hamuje resorpcję kości i stymuluje kościotworzenie, wpływa korzystnie na kość korową i gąbczastą. Skuteczność ranelinianu strontu w zapobieganiu złamań kręgosłupa i szyjki kości udowej jest podobna jak w leczeniu alendronianem, risedronianem, ibandronianem. Badania wykazały skuteczność ranelinianu strontu w osteopenii.

W Polsce jest zapotrzebowanie na ranelinian strontu. Są osoby (20%), które nie mogą zażywać alendronianu, ponieważ po pewnym czasie występuje u nich nietolerancja. Nie podaje się alendronianu dłużej niż 5 lat, gdyż istnieje ryzyko hiperremineralizacji kości, większej łamliwości kości. W Polsce jest on już 15 lat, dlatego chorzy, którzy długo stosują ten lek powinni zrobić przerwę lub zamienić go na inny.

Tereparatyd jest obecnie jedynym najlepszym lekiem odbudowującym kości.

6.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ranelinianu strontu (Protelos[®]) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w ramach wykazów leków refundowanych.

Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Zdaniem Rady należałoby rozważyć możliwość wprowadzenia programu terapeutycznego u kobiet z ciężką osteoporozą, które przebyły złamania kości i nie mogą być leczone bisfosfonianami.

Wynik głosowania: 5 za.

7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania temozolomidu (Temodal[®]) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu wykazujących wznowę lub progresję i w leczeniu nowozdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Joanna Gniewosz

Badania oceniające aktywność kliniczną temozolomidu w leczeniu nowozdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych się nie zmieniły. Wyniki badań RCT wskazują, że zastosowanie terapii łączonej temozolomid + radioterapia zwiększa medianę przeżycia o 2,5 miesiąca w porównaniu do samej radioterapii. Zwiększa również medianę czasu do progresji choroby o 2 miesiące. Procent pacjentów, którzy przeżyli okres 6-,12-,18- i 24 miesięcy jest wyższy w grupie leczonej terapią skojarzoną z temozolomidem w porównaniu do grupy otrzymującej tylko radioterapię.

Odnaleziono nowe publikacje świadczące o skuteczności klinicznej temozolomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego - opracowanie brytyjskie Garside 2007. Przedstawiona w nim analiza efektywności klinicznej jest identyczna z analizą poprzednią, natomiast analiza ekonomiczna jest inna - ICER i ICUR są niższe od przedstawionych przez wnioskodawcę.

Podczas okresu terapii i obserwacji, wahania w skalach HRQOL nie były znaczące i nie różniły się między grupami. Zyskanie dodatkowego roku życia (1 LYG) kosztuje ponad 230 tys. zł. Zyskanie dodatkowego roku życia bez progresji choroby (1 PFLYG) kosztuje ponad 300 tys. zł. Populacja docelowa według wnioskodawcy to 330 pacjentów rocznie z nowozdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym. Zastąpienie radioterapii leczeniem skojarzonym z temozolomidem obciąży budżet NFZ dodatkowym kosztem w wysokości ok. 16 mln zł. Według danych uzyskanych od ekspertów populacja może być dwukrotnie większa i koszt ten będzie wynosił ok. 30 mln zł.

Wszystkie kraje rekomendują stosowanie tej technologii jako jedynej lub z radioterapią z doprecyzowaniem populacji pacjentów. Są to pacjenci, których stan funkcjonalny według skali sprawności WHO wynosi 0 lub 1 punkt. Program terapeutyczny wnioskodawcy postuluje rozszerzenie populacji, kwalifikując do leczenia chorych z gorszym stanem zdrowia (2 wg WHO).

7.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski

Problem decyzyjny jest trudnym, gdyż istnieje bardzo dużo wątpliwości czy dane przedstawiające skuteczność leku są wiarygodne. Uważa się, że aby leczenie glejaków było skuteczne należy je rozpocząć od operacji, ponieważ jeżeli się nie usunie przynajmniej 95% guza to wpływ terapii na przeżycie jest znikomy. Po usunięciu prawie całego guza każde uzupełniające leczenie będzie bardziej efektywne. W terapii glejaków stosuje się też inne chemioterapie, które przedłużają przeżycie o 2-5 miesięcy.

Jeżeli w ogóle stosować temozolomid to u nowozdiagnozowanych i jednocześnie z radioterapią. Analiza efektywności klinicznej opiera się na jednym badaniu, bo badanie Athanasiou było badaniem znacznie mniejszym i zgłaszano do niego zastrzeżenia między innymi również ze względu na znacznie lepsze wyniki niż w badaniu Stupp. Badanie Stupp jest podstawowym badaniem. Pojawiają się informacje, że temozolomid znacznie poprawia jakość życia pacjentów, ale są one nieuzasadnione. Działania niepożądane mają głównie charakter toksyczności hematologicznej. Trombocytopenię i neutropenię opisywano nawet u 70% chorych.

W okresie od poprzedniej oceny wniosku przez AOTM pojawiła się jedna nowa publikacja Garside, w której dokonano analizy kosztów z punktu widzenia NICE/NHS. Koszt za zyskany rok życia wyniósłby 150-170 tys. zł. Według wnioskodawcy liczba osób spełniających kryteria włączenia terapii temozolomidem to 330, eksperci mówią o liczbie leczonych nawet dwukrotnie większej.

Opublikowano przeglądy, które pokazują, że inne rodzaje chemioterapii są również skuteczne. W opracowaniu (Wolff JE et al., J Neurooncol 88:57) podsumowującym wyniki 364 publikacji u ponad 24 tys. chorych ze złośliwymi glejakami leczonymi pochodnymi nitrozomocznika wykazano poprawę przeżycia o 5,3 miesiąca dla CCNU i 8,9 miesiąca dla ACNU. To nie są badania prospektywne, ale bardzo duża liczba chorych wskazuje, że dane nie są aż tak bardzo dalekie od rzeczywistości.

W rekomendacji z 2008 roku Rada Konsultacyjna odniosła się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowozdiagnozowanych i nawrotowych złośliwych glejaków i stwierdziła, że nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych, ponieważ leczenie temozolomidem przynosi niewielką korzyść zdrowotną przy wysokich kosztach, które znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Zwrócono wówczas również uwagę na brak badań porównujących leczenie z temozolomidem do leczenia z zastosowaniem innych chemioterapeutyków. Dostępne obecnie dane nie są istotnie odmienne. Koszt uzyskania korzyści zdrowotnych (LYG) jest nadal bardzo wysoki i znacznie przekracza zalecany przez WHO limit. Ważnym elementem oceny wnioskowanej technologii jest ogromna presja pacjentów na stosowanie temozolomidu w każdym glejaku, wynikająca ze złego rokowania oraz z optymistycznych informacji o działaniu leku połączonych z twierdzeniem o „braku efektywności” dotychczas stosowanych metod leczenia.

Istnieje grupa pacjentów z hypermetylacją MGMT, która prawdopodobnie mogłaby szczególnie zyskać na leczeniu temozolomidem, ale nie ma badań klinicznych, na podstawie których możnaby ograniczyć leczenie tylko do tej grupy pacjentów.

7.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Danuta Perek

Nowotwory mózgu są pierwszą przyczyną zgonu dzieci w chorobach nowotworowych. W ogólnopolskiej bazie danych prowadzonej przez IP CZD, gromadzone są dane wszystkich

pacjentów pediatrycznych z guzami mózgu w okresie 1.11.2002 – 15.11.2006, liczba tych pacjentów wynosi 751. Glejaki złośliwe stanowią 30%. Pacjentów zapewne jest więcej, gdyż mogą być niedorejestrowania. Opublikowane dotychczas, pozytywne, wyniki światowych badań nad skutecznością Temozolomidu opierają się tylko na monoterapii, a wiadomo, że monoterapia została zastąpiona politerapią, dlatego wyniki badań nie oddają w rzeczywistości efektu jaki ten lek może przynieść. Monoterapia jest mało skuteczna w nowotworach wysoce złośliwych, wrażliwych na chemioterapię. W nowotworach mózgu, w związku z upośledzonym przenikaniem leków przez barierę krew-mózg, konieczna jest chemioterapia wielolekowa, stosowana jako leczenie uzupełniające – adjuwantowe, np. w ependymoma anaplasticum (badanie IP CZD). Wielolekowa chemioterapia zastosowana przed i po radioterapii znamienne poprawiła wyniki leczenia u pacjentów po całkowitej lub prawie całkowitej resekcji, chociaż uważano, że w tym nowotworze jest ona nieskuteczna. Od 2003 roku rozpoczęto stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu glejaków złośliwych. Po wprowadzeniu temozolomidu do terapii EFS (przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń) po 5 latach wynosi 40,5%, $p < 0,07$. Przy leczeniu cisplatyną EFS wynosi 16,7%. Starsi pacjenci lepiej odpowiadają na leczenie. Glejaki złośliwe to nowotwory, które bardzo szybko rosną (progresja w każdym wymiarze $> 1\text{cm}$ w ciągu 5 dni u pacjenta z glioblastoma w badaniach obrazowych) i nie ma czasu na przejście przez procedurę uzyskiwania zgody na zastosowanie chemioterapii „niestandardowej”.

Po zastosowaniu cisplatyny z temozolomidem uzyskano największą liczbę odpowiedzi na leczenie w przypadku wystąpienia nawrotów. Przeżycie od wznowy jest najdłuższe u pacjentów, u których stosowano temozolomid z cisplatyną. W guzach pnia mózgu, tam gdzie była regresja, najczęściej odpowiedzi było w przypadku terapii temozolomidem z cisplatyną.

Aktualnie na świecie prowadzone są badania kliniczne u dzieci oceniające zastosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innym lekiem we wznowach Medulloblastoma. Wśród 5 badanych pacjentów w IP CZD w 4 przypadkach uzyskano bardzo dobrą odpowiedź.

Ważne jest, aby pacjent jak najszybciej po zabiegu, jeżeli to konieczne, rozpoczął leczenie uzupełniające.

7.5 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Paweł Nauman

U chorych z glejakiem wielopostaciowym średnie przeżycie po terapii temozolomidem wydłuża się do 17 miesięcy. Lek jest refundowany w Anglii, Kanadzie, Australii, USA. Notuje się ok. 1500 zachorowań rocznie z czego połowa to glejaki wielopostaciowe. Grupa wyjściowa do leczenia temozolomidem to chorzy, u których można wykonać całkowitą resekcję guza, a także podgrupa chorych z dodatnią hipermetylacją MGMT. MGMT jest genem odpowiadającym za mechanizm naprawy DNA. Przy tej mutacji, jak pokazują badania z 2005 roku, u 40% chorych z glejakami wielopostaciowymi zanotowano wydłużenie przeżycia od 7 do 24 miesięcy. Ta grupa powinna mieć dostęp do leku przy resekcji i przy biopsji. Obecnie nie ma standardowego, dostępnego testu kwalifikującego do leczenia. Oznaczenie to można wykonać niestandardowo izolując DNA z materiału mrożonego resekowanego guza bądź wykorzystując bloczek parafinowy (w tym wypadku prawdopodobieństwo izolacji nieuszkodzonego DNA to ok. 80%). Możliwość wykonania takiego oznaczenia w Polsce istnieje między innymi w Zakładzie Biologii Molekularnej Centrum Onkologii, koszt badania nie przekracza 500 zł.

7.6 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Maciej Krzakowski

Poprzednia opinia na temat temozolomidu nie uległa zmianie. Nie pojawił się żaden nowy dowód naukowy (publikacje w czasopismach lub zjazdowe doniesienia). Jedynym czynnikiem o znaczeniu predykcyjnym dla odpowiedzi na leczenie temozolomidem jest obecność hipermetylacji promotora genu MGMT, który odpowiada za syntezę enzymu MGMT uczestniczącego w naprawie uszkodzeń polekowych. Ocena stanu MGMT może być

kryterium selekcji chorych, ale nie jest dotychczas wykorzystywana w klinicznej praktyce. Identyfikacja wiarygodnych czynników predykcyjnych dla odpowiedzi na temozolomid nie jest łatwa. Metodę molekularnej oceny należy wystandaryzować, a uzyskiwane wyniki muszą być powtarzalne.

Przedstawione dowody uzasadniają stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z radioterapią u chorych z noworozpoznanym glejakiem wielopostaciowym.

7.7 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie temozolomidu (Temodal[®]) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanego przez WHO.

Wynik głosowania: 4 za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.

8. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania ranibizumabu (Lucentis[®]) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)

8.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

8.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Tomasz Garbaty

Skuteczność kliniczną preparatu Lucentis udowodniono w 3 badaniach RCT wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych. Z przeprowadzonych badań wynika, że stosowanie ranibizumabu przyczynia się do utrzymania ostrości widzenia, a nawet niekiedy powoduje poprawę ostrości widzenia. Stosowanie tego leku pozwala nie tylko na spowolnienie rozwoju choroby, ale również poprawia ostrość wzroku.

Działania niepożądane obserwowane wśród pacjentów otrzymujących ranibizumab to zapalenie wewnątrzgałkowe, wzrost ciśnienia śródgałkowego i bóle pleców po wlewie dożylnym.

W przypadku porównania terapii ranibizumab vs najlepsza terapia wspomagająca (MARINA MC-AMD i PIER) koszt za QALY nie przekroczył progu kosztu efektywności.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono trzy scenariusze. W scenariuszu aktualnym ranibizumab nie jest finansowany ze środków publicznych, liczba nowych przypadków z AMD wynosi 6 552 i wydatki na leczenie pacjentów z AMD w latach 2009 – 2011 wyniosą od 10,2 mln zł do 12,3 mln zł. W scenariuszu refundacyjnym 1. wszyscy pacjenci będą otrzymywać Lucentis i koszt inkrementalny wyniesie od 118 mln zł w pierwszym roku do 410 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu refundacyjnym 2., gdzie tylko część pacjentów ze wskazaniem otrzyma Lucentis (w pierwszym roku 15% pacjentów, w drugim i trzecim 25% pacjentów) koszt inkrementalny waha się od 9,0 mln zł do 72,9 mln zł.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają refundację leczenia ranibizumabem neowaskularnej postaci AMD. American Academy of Ophthalmology rekomenduje ranibizumab w podołkowej CNV. Royal College of Ophthalmology rekomenduje w postaci podołkowej i okołodołkowej CNV, a European Society for Retina we wszystkich angiograficznych typach CNV. Stosowanie ranibizumabu w dawce 0,5mg w leczeniu neowaskularnej postaci AMD rekomendują: National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Medical Consortium, Canadian Expert Drug Advisory Committee, Haute Autorité de Santé z ograniczeniem rekomendacji do podołkowej postaci wysiękowego AMD.

W dniu 6 marca 2008r. producent, firma Novartis przedłożyła Narodowemu Funduszowi Zdrowia propozycję współfinansowania kosztów terapii preparatem Lucentis na zasadach „Capping System”. W tym modelu ustalona, maksymalna liczba ampulek preparatu Lucentis refundowanych przez NFZ dla każdego pacjenta w ciągu 3 lat prowadzonej terapii wynosi 8 fiolek w I roku leczenia, 6 fiolek II roku leczenia i 4 fioleki w III roku leczenia. Model zakłada specjalną cenę preparatu Lucentis (1 PLN) dla ośrodków leczących pacjentów, którzy potrzebują więcej niż 8 fiolek w I roku, 6 fiolek w II roku i 4 fioleki w III roku prowadzenia terapii. Lista ośrodków mogących leczyć preparatem Lucentis w ramach programu terapeutycznego zostanie ustalona pomiędzy Krajowym Konsultantem ds. Okulistyki, a Narodowym Funduszem Zdrowia. Wszystkie ośrodki uczestniczące w programie muszą posiadać OCT (optyczną koherentną tomografię) konieczną do monitorowania efektów leczenia, a jednocześnie zapewniającą optymalizację kosztów leczenia preparatem Lucentis. Lista będzie aktualizowana co roku. Novartis Poland Sp. z o.o. przygotowuje w porozumieniu z NFZ i Konsultantem ds. Okulistyki oraz sfinansuje system monitorowania leczenia pacjentów preparatem Lucentis w ramach programu terapeutycznego. Po 36 miesiącach zostanie przeprowadzona retrospektywna analiza kosztów i efektów programu celem podjęcia decyzji o jego kontynuowaniu.

8.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Zyśk

Skuteczność kliniczna ranibizumabu nie budzi zastrzeżeń. Z uwagi na nieokreśloną częstość występowania remisji i czas ich trwania poziom opłacalności wnioskowanej technologii jest niepewny, co budzi również zastrzeżenia do analizy wpływu na budżet. Obecnie Ministerstwo Zdrowia nie zgadza się na podpisywanie takich umów jak „capping system”. Jakość wniosku jest niska, firma obniżyła cenę, ale prawdopodobnie związane jest to z zamianą większego opakowania na mniejsze. Wyniki analizy ekonomicznej nie są miarodajne ponieważ przyjęty został 10-letni horyzont czasowy.

Należałoby zasugerować wykonanie analizy porównującej efektywność kosztową Avastinu i Lucentisu.

8.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Jerzy Szaflik

AMD jest schorzeniem rozwojowym, główną przyczyną ślepoty po 65 roku życia na świecie. Odsetek chorych na AMD się zwiększa, statystyki mówią o wyższym odsetku w USA, Europie. Badania pokazują, że w Europie około 11% występowania tej jednostki chorobowej dotyczy ludzi po 75 roku życia. Zapadalność w Polsce po 50 roku życia wg badania Rotterdam wynosi 0,12%. Prawie 80% postaci wysiękowej AMD, to postać poddołkowa, która koniecznie wymaga leczenia, gdyż ogranicza samodzielne funkcjonowanie człowieka. W Europie ślepota dotyka około 0,3% populacji między 70, a 74 rokiem życia, natomiast dotyczy 5,5% populacji między 80, a 84 rokiem życia.

Wskazaniem do stosowania ranibizumabu jest wysiękowa postać AMD, w której rozpoznaje się wysiękową błonę aktywną. W schorzeniu można zastosować 3 preparaty: Lucentis i Macugen są zarejestrowane w tym wskazaniu, natomiast Avastin nie jest dopuszczony w leczeniu AMD, a głównym powodem jest fakt, że jest on ok. 20 razy tańszy od Lucentisu. W bogatych krajach Europy i w USA Avastin jest stosowany szeroko. W terapii AMD powinien być w Polsce zastosowany i Avastin i Lucentis.

Lucentis, który stosowany jest w całej Europie od 2000 roku jest najlepszym preparatem dającym najlepsze wyniki leczenia, posiada od 2006 roku rejestrację FDA, a od 2007 roku jest zarejestrowany w UE. Lucentis uważany jest nie tylko za skuteczny w powstrzymaniu choroby, ale w niewielkim zakresie poprawia także stan funkcjonowania narządu wzroku. Ważny jest właściwy dobór i nadzór pacjentów do terapii Lucentisem. Szacuje się, że na świecie liczba potencjalnych pacjentów do leczenia Lucentisem wynosi 6,5 tys. rocznie. Wydaje się, że racjonalnym byłoby przyjąć, iż 20-25% z nich powinno tę kurację uzyskać

(1200-1500 pacjentów). Weryfikacja pacjentów odbywa się na podstawie wielkości błony (wielkość błony przekracza 50%).

Firmy farmaceutyczne zaczynają badać preparaty zawierające ranibizumab i już 3-4 firmy przygotowują się do wprowadzenia ich na rynek. Stosowanie tego leczenia w dłuższej perspektywie nie musi być tak skuteczne jak na początku. Efekt działania profilaktycznego ujawni się za 20-30 lat.

Należy stworzyć racjonalną możliwość stosowania ranibizumabu w Polsce, ponieważ lek ten jest potrzebny pacjentom i byłoby wielkim zaniechaniem gdyby nie był stosowany. Należy dążyć do obniżenia ceny preparatu i pakownia go w mniejszą dawkę.

8.5 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Andrzej Stankiewicz

Najnowsze artykuły z sierpnia 2008 roku donoszą, że obecnie w USA 8 mln osób straciło widzenie na skutek AMD. Przepuszcza się, że w 2020 roku ta populacja będzie wyższa o 50%. Raport z Anglii mówi o liczbie 26,5 tys. zachorowań rocznie. Prowadzono analizę efektywności kosztowej, z której wynika, że leczenie Lucentisem jest w chwili obecnej jedynym skutecznym leczeniem wysiękowej postaci AMD, dającym poprawę widzenia u ponad 30% i jego stabilizację u ok. 70% systematycznie, zgodnie ze standardami leczonych chorych. Koniecznie należy zbadać efekt kosztowy i terapeutyczny leczenia Avastinem i Lucentisem. Koszt w USA preparatu Lucentis wynosi ok. 1860 \$, natomiast Avastin kosztuje ok. 30 \$.

Należałoby stworzyć finansowany przez NFZ program lekowy dla docelowej populacji pod kontrolą w odpowiednich ośrodkach. Początkowo liczba ośrodków może pozwolić na leczenie 1000-1500 pacjentów. Szacunki mówią o 6,5 tys. zachorowań rocznie, ale jest ich 2 razy więcej. Są inne metody leczenia wysiękowego AMD, lecz nieskuteczne, poprawa jest poniżej 5-6% na granicy błędu statystycznego. Większość metod tylko hamuje rozwój choroby. Laserokoagulacja szybko prowadzi do nieodwracalnej ślepoty nawet jeżeli na początku była poprawa.

8.6 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ranibizumabu (Lucentis[®]) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.

Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

W świetle opinii eksperckich oraz rekomendacji NICE z sierpnia 2008 wskazane byłoby rozważenie finansowania ze środków publicznych innych inhibitorów VEGF (np. bewacizumab).

9. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide[®]) w leczeniu astmy oskrzelowej.

9.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – wykład dla firmy GlaxoSmithKline.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide[®]).

9.2 Przedstawienie problemu decyzyjnego – Zbigniew J. Król i Tymoteusz Iwańczuk

Temat podobnego leku (Symbicort Turbuhaler) był omawiany 19 lutego 2008. Problem decyzyjny dotyczy umieszczenia w wykazie leków refundowanych preparatu dotychczas

nierefundowanego zawierającego β 2-mimetyk (salmeterol) oraz kortykosteroid (flutikazon). Obie składowe refundowane w Polsce w terapii astmy oskrzelowej i POChP (flutikazon – ryczałt, salmeterol – ryczałt + dopłata). Dawki zarejestrowane: Seretide Dysk 100, aerozol wziewny, zawiesina (100 mcg + 50 mcg), Seretide Dysk 250, aerozol wziewny, zawiesina (250 mcg + 50 mcg), Seretide Dysk 500, aerozol wziewny, zawiesina (500 mcg + 50 mcg), Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina (50 mcg + 25 mcg), Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina (125 mcg + 25 mcg), Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina (250 mcg + 25 mcg).

Seretide jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego β 2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego β 2-mimetyku, stosowanego doraźnie oraz u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β 2-mimetykiem. Seretide jest też wskazany do objawowego leczenia pacjentów z ciężką postacią POChP (FEV1 <50% wartości należnej) i z nawracającymi zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

W dniu 19 lutego 2008 Rady Konsultacyjna AOTM podjęła pozytywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych preparatu Symbicort Turbuhaler (budezonid/formoterol) w astmie oskrzelowej. Rekomendacja ta może być traktowana jako odpowiednia dla wniosku, który został złożony obecnie. Rekomendacja dotyczyła tylko jednego zarejestrowanego wskazania (astma), preparat również zarejestrowany jest w POChP, jednak analizy przedstawione przez Wnioskodawcę dotyczyły tylko astmy.

Analizy farmakoekonomiczne preparatu Seretide nie wnoszą nic nowego, dlatego nie ma powodu, aby potraktować ten lek inaczej niż Symbicort.

9.3 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β 2-mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie).

Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

10. Stanowisko w sprawie finansowania telmisartanu z hydrochlorotiazylem (Micardis Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

W dniu 11 sierpnia 2008 roku poinformowano MZ, że dnia 6 sierpnia Rada Konsultacyjna wydała rekomendację dotyczącą finansowania wszystkich połączeń telmisartanu z hydrochlorotiazylem oraz walsartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu. Dnia 31 lipca br. do AOTM wpłynął uzupełniony wniosek refundacyjny preparatu Micardis Plus, który również jest połączeniem telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Oba preparaty zawierają więc te same substancje czynne i są zarejestrowane w tym samym wskazaniu, a ponadto analizy farmakoekonomiczne preparatów Pretor Plus i Micardis Plus oraz wniosek o ustalenie ceny urzędowej zostały sporządzone łącznie na zlecenie obu producentów (Bayer i Boehringer Ingelheim). Z uwagi na termin wpłynięcia uzupełnionych analiz nie została przeprowadzona analiza weryfikacyjna wniosku refundacyjnego, ani nie był on poddany oddzielnej ocenie na posiedzeniu Rady

Konsultacyjnej. Rada uznała że, uchwała z dnia 6 sierpnia 2008 roku dotyczy również nowego wniosku.

11. Zakończenie posiedzenia

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:50.