



**Protokół z posiedzenia 15/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 16 października 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Anna Jabłecka
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński (obecny do punktu 7.4)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (obecny do punktu 9.4)
Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon
Prof. Tomasz Pasiński (obecny do punktu 7.0)
Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński
Lek. Rafał Zyśk (obecny od punktu 4.0)

Nieobecni członkowie Rady:

Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński
Dr n. med. Wojciech Giermaziak

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Mgr Dagmara Barłóg
Mgr Anna Wijata
Lek. Michał Farkowski
Mgr Anna Chodacka
Mgr Jadwiga Czczot
Mgr Tymoteusz Iwańczuk
Dr n. med. Zbigniew Król
Lek. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Mgr Aleksandra Zagórska

Osoby zaproszone

Prof. dr hab. Ewa Helwich	Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 9.4)
Prof. dr hab. Wiesław Jędrzejczak	Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktów 7.5 i 8.4)
Piotr Marusza	Narodowy Fundusz Zdrowia (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.0)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:30. Romuald Krajewski powitał nowych członków Rady - Ryszarda Kurzawę i Rafała Suwińskiego.

Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Romualda Krajewskiego.

2. Zatwierdzenie protokołów z poprzednich posiedzeń

Rada przyjęła protokół 09/2008 z posiedzenia w dniu 30 czerwca br., protokół 10/2008 z posiedzenia w dniu 21 lipca br. i protokół 11/2008 z posiedzenia w dniu 6 sierpnia br.

3. Wybór przewodniczącego i wiceprzewodniczącego Rady Konsultacyjnej

Przewodniczącym Rady Konsultacyjnej wynikiem 9 głosów „za” został Romuald Krajewski.

Wiceprzewodniczącym Rady Konsultacyjnej wynikiem 9 głosów „za” został Tomasz Pasiński.



4. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na:

- 28 października,
- 17 listopada,
- 28 listopada,
- 8 grudnia,
- 22 grudnia 2008 r.,
- 5 stycznia,
- 19 stycznia 2009 r.

na godzinę 10:30.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania kwasów omega 3 (Omacor[®]) w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca u chorych po zawale mięśnia sercowego.

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili potencjalnych konfliktów interesów.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Michał Farkowski

Wniosek dotyczy umieszczenia w wykazach leków refundowanych preparatu Omacor we wskazaniu: prewencja wtórna po zawale serca.

Zapadalność na zawał serca w Polsce wynosi ok. 100 000 na rok, około 30-40% osób umiera w ciągu pierwszej doby. Leczenie interwencyjne obejmuje angioplastykę wieńcową (PCI), natomiast w ramach prewencji wtórnej zawału mięśnia sercowego w standardach kardiologicznych stosuje się statyny, beta-blokery, inhibitory konwertazy angiotensynowej (ACE).

Preparat Omacor to kapsułki żelatynowe, zawierające mieszaninę kwasów omega-3: 460 mg estru etylowego kwasu eikozapentaenowego (EPA) i 380mg estru etylowego kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Cena producenta za opakowanie zawierające 28 kapsułek wynosi ok.100 zł. Jednym ze skutków działania kwasów Omega-3 jest zmniejszenie ryzyka występowania arytmii komorowej.

Analiza efektywności klinicznej, której poziom wiarygodności jest średni, jest metaanalizą 4 badań oceniających wpływ kwasów omega-3 na układ krążenia, ale tylko jedno badanie dotyczy preparatu Omacor (badanie OFAMI). Włączone badania różnią się długością trwania (12-40 miesięcy), dawką leku (850-4300) i jego składem procentowym. W poszczególnych wynikach analizy nie podano stopni heterogeniczności, testów statystycznych, a także zanizono wyniki w skali Jadad. Pojawiły się kontrowersje dotyczące autorów raportu, jeden z wymienionych analityków nigdy nie pracował przy tym zestawieniu, a jest wymieniony w procesie wyszukiwania danych. Samo wyszukiwanie i włączenie badań do analizy zostało przeprowadzone prawidłowo. W analizie efektywności klinicznej nie odniesiono się do badań obserwacyjnych oraz źródeł wtórnych. W bardzo dużych badaniach populacyjnych wykazano, że odpowiednia dieta bogata w ryby morskie zmniejsza śmiertelność.

Kontrowersje wzbudza największe badanie (open label) GISSI-P, które zostało opublikowane w 1996 roku. Należy zauważyć, że w tamtym okresie farmakoterapia różniła się od obecnej. Ponadto pomimo dużej grupy badanych wynik jest na granicy istotności statystycznej i ciężko jest odnieść rezultat tego badania do dzisiejszych standardów leczenia.

Odnaleziono odniesienie do niemieckiego badania, które jest obecnie w toku i ocenia wpływ suplementacji kwasami omega-3 u pacjentów, którzy są leczeni według terażniejszej

farmakoterapii. Liczne doniesienia pierwotne i wtórne potwierdzają kardioprotekcyjny wpływ kwasów omega-3 bez względu na ich źródło. Wyniki dla klinicznie istotnych punktów końcowych podane z 95% CI [RR, NNT]: śmiertelność ogólna RR 0,80 (0,69; 0,94) NNT 50, śmiertelność z przyczyn sercowych RR 0,65 (0,53; 0,80) NNT 50. Podawanie suplementów kwasów nie wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia zawału niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem, ani nie zmniejsza liczby procedur rewaskularyzacyjnych.

Suplementacja kwasami omega-3 wydaje się być procedurą bezpieczną, pozbawioną ciężkich działań niepożądanych. Wymieniane są jedynie dolegliwości żołądkowo – jelitowe. Raport nie odnosi się do ryzyka krwawienia związanego z kwasami omega-3.

Analiza ekonomiczna została oparta tylko na jednym badaniu GISSI-P. Poziom wiarygodności analizy jest średni, autorzy nie podają jasno jak długo miałyby trwać leczenie Omacorem, ponadto brak rozkładów zmiennych w analizie probabilistycznej, a zastosowanie różnych rozkładów zmienia wyniki. Autorzy podają, że ICUR wynosi 24 741,81 zł za rok życia skorygowany o jakość (QALY) w horyzoncie dożywočním, a 20 366,26 zł przy rozliczeniu według JGP.

W analizie wrażliwości efektywność kliniczna jest najważniejszą pojedynczą zmienną, która, jak wynika z analizy, jest obciążona dużą niepewnością. Analiza wrażliwości wykazała duży wpływ wahań efektywności klinicznej preparatu na ICER/ICUR w zakresie 260%/370%. Może się okazać, że przy minimalnej skuteczności Omacoru będzie się płacić 25 tys. zł za zyskany rok życia zamiast 100 tys. zł.

Poziom wiarygodności analizy wpływu na budżet jest niski. Brak danych na temat „starej” i „nowej” praktyki, oszczędności są podawane w procedurach medycznych, które nie są uzasadnione w analizie efektywności klinicznej. Cała analiza jest oparta na prognozie, że przez 5 lat przy 100% refundacji preparatu Omacor, jego sprzedaż wzrośnie tylko o 0,5% i 3,63% populacji kwalifikującej się do leczenia będzie przyjmowało ten preparat. W pierwszym roku od rozpoczęcia refundacji wydatki płatnika wyniosą 1 952 513,97 zł – 2 967 809,04 zł, a w piątym roku 16 152 310,59 – 24 556 477,25 zł.

Prof. Grzegorz Opolski widzi zasadność refundacji Omacoru w ramach kategorii leku specjalistycznego przepisywanego przez lekarza specjalistę kardiologa. Prof. Witold Rużyłło nie popiera finansowania Omacoru ze środków publicznych.

Bucher et al. 2002, Agency for Healthcare Research and Quality, Agency for Healthcare Research and Quality, American Health Association i American College of Cardiology, European Society of Cardiology są zgodne co do protekcyjnego wpływu kwasów n-PUFA3 na układ krążenia, rekomendują dietę śródziemnomorską i bogatą w ryby morskie. Podkreślają, że najważniejszy jest styl życia i odpowiednia dieta.

Zdaniem Anglików terapia Omacorem jest opłacalna, ale jeżeli nie stosuje się innych preparatów oprócz Omacoru („The use of a second supplement (Omacor) also appears to be cost effective compared with no supplementation; however it will not be cost effective when compared with the cheaper alternative”).

Preparat jest finansowany (stan na sierpień 2008) w Słowacji, Francji, Szkocji, Anglii. Nie jest finansowany w Australii, Szwajcarii, Finlandii, Kanadzie.

Wnioskodawca przekazał do Agencji HTA Audit i raport dotyczący zawartość metali ciężkich w oleju rybnym, jednak dokumenty te dostarczono po ukończeniu procesu analizy weryfikacyjnej, dlatego nie zostały w niej uwzględnione.

Odnaleziono badanie RCT GISSI-HF dotyczące jedynie niewydolności serca, które zostało pozytywnie ocenione przez prof. Andrzeja Rynkiewicza.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Jacek Sławiński

Przewodniczący Rady odczytał opinię nieobecnego Jacka Sławińskiego:

„Nie ma wątpliwości, że kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy stosowane w mieszaninie, ok. 50/50 w ilości 1 g dziennie są skuteczne w prewencji wtórnej u chorych po zawale mięśnia sercowego.

Korzystne wyniki stosowania w/w kwasów – ogólnie n-3 PUFA – zostały potwierdzone w kilku badaniach:

- Thies I wsp. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:477,
- Schrepf i wsp.: Immediate effect of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. Lancet 2004;363:1441,
- GISSI-HF investigators: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double blind, placebo controlled trial. Lancet 2008; August 3.

W najnowszym badaniu z 2008, stosowanie n-3 PUFA u chorych z niewydolnością serca NYHA II-IV, spowodowało niewielką, ale znamiennej statystycznie różnicę na korzyść n-3 PUFA w porównaniu do placebo dotyczącą twardych punktów końcowych: zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zgonów lub hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych. NNT dla uniknięcia jednego zgonu z przyczyn ogólnych i zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił 56 i 44, odpowiednio przy czasie trwania leczenia 3 i 9 lat.

N-3 PUFA okazały się produktem leczniczym, który skutecznie obniża śmiertelność u chorych z niewydolnością serca NYHA II-IV. N-3 PUFA, opierając się analizie przedstawionej przez producenta, są produktem bezpiecznym, którego stosowaniu towarzyszą działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

Na rynku znajduje się wiele suplementów diety zawierających w różnych proporcjach kwasy: eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Koszt zakupu tych produktów, obejmujących 20 tabletek zawierających 1 g kwasów, waha się od 12 do 30 zł. Najbardziej zbliżonym do Omacor jest suplement „Gold Omega 3” zawierający 600 mg EPA i 400 mg DHA, a koszt zakupu 60 kapsułek wynosi 23 zł. Koszt zakupu Omacor (20 kapsułek) wynosi 150 zł. Dokładna analiza wpływu na budżet, przedstawiona w analizie weryfikacyjnej, wskazuje, że po 5 latach stosowania łączne wydatki płatnika z uwzględnieniem oszczędności wynosiłyby ok. 15 do 23.5 mln zł.

Omawiane zagadnienie sprowadza się do tego, czy należy refundować produkt leczniczy w swoim podstawowym składzie bardzo zbliżony do łatwo dostępnego i ponad 6 razy tańszego suplementu diety. Produkt leczniczy podlega rejestracji, a suplement diety jej nie podlega. Wynikają z tego konsekwencje dotyczące jakości produktu. Jakość produktu rejestrowanego jest sprawdzana na podstawie przedstawionej dokumentacji. Takiego sprawdzianu dla suplementu diety nie ma. Można się więc spodziewać, że produkt leczniczy ma wyższą jakość od suplementu.

Wobec tego istota problemu polega na ocenie czy dla płatnika publicznego jest opłacalne refundowanie leku, którego jakość zweryfikowano na podstawie dokumentacji, a nie na podstawie badania próbek. W przeciwnym wypadku pacjent będzie stosował suplement diety o niepewnej jakości, a stąd i bezpieczeństwie.

Na podstawie następujących przesłanek:

- Omacor zawiera estry kwasów tłuszczowych omega-3, głównie: kwasu eikozapentaenowego [EPA] (460 mg) i kwasu dokozaheksaenowego [DHA] 380 mg. W żadnym dostarczonym dokumencie nie ma pełnego składu produktu Omacor, w tym także w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- nigdzie też nie znalazłem informacji na temat możliwych zanieczyszczeń produktu. Rozumiem, że produkt nie jest syntetyzowany i pochodzi z ryb, tymczasem

doniesiono, że rtęć i inne metale ciężkie są przyczyną zanieczyszczenia tłuszczu rybiego, co ma nawet zaburzać wyniki badań epidemiologicznych (Rissanen i wsp. Circulation 2000;102:2677).

- załączone materiały przedstawiono niestarannie,
- specjaliści kardiolodzy – ich opinie są załączone do analizy weryfikacyjnej – nie popierają wniosku o refundację. Konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii popiera, ale pod warunkiem „leku specjalistycznego”, którego w naszym prawie nie ma, a drugi specjalista w ogóle nie popiera refundacji,
- refundacja produktu, którego odpowiedniki są suplementami diety byłaby nieporozumieniem i uznaniem, że owe suplementy są niebezpieczne ze względu na aspekty jakościowe, stąd:

nie zalecam rekomendacji finansowania ze środków publicznych produktu Omacor we wskazaniu „prewencja wtórna po zawale serca”.

5.4 Dyskusja i ustalenia

Zdaniem Rady brak danych na wyższość omawianej technologii nad suplementami diety w odpowiedniej dawce. Poza tym nie ma danych na efektywność, skuteczność kliniczną preparatu Omacor w ramach obecnie zalecanej praktyki klinicznej. W farmakoterapii chorób niedokrwienych serca stosuje się kilka grup leków, które są finansowane. Wprowadzanie na listy refundacyjne preparatu, dla którego istnieje bezpieczna alternatywa w postaci właściwej diety, jest nieuzasadnione.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie kwasów omega-3 (Omacor[®]) w prewencji wtórnej po zawale serca w ramach wykazu leków refundowanych.

Wynik głosowania: 9 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel[®]), infliksimabu (Remicade[®]), adalimumabu (Humira[®]) jako terapii inicjującej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS).

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Tomasz Pasiński – wykład dla firmy Schering Plough.

Rada wyłączyła Tomasza Pasińskiego z głosowania w sprawie finansowania enterceptu (Enbrel[®]), infliksimabu (Remicade[®]) i adalimumabu (Humira[®]).

6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Michał Farkowski

Analiza weryfikacyjna przygotowana na polecenie Ministra Zdrowia dotyczy analizy minimalizacji kosztów przygotowanej przez NFZ, będącej podstawą do wyboru infliximabu jako „terapii inicjującej” w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w roku 2008.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) dotyczy 0,8-2% ogólnej populacji. Kobiety chorują 2-4 razy częściej niż mężczyźni. RZS charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem stawów, objawami ogólnymi. Jest jedną z przyczyn niepełnosprawności i ocenia się że po 5 latach 50% chorych jest niezdolnych do pracy, natomiast po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Etanercept stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Cena Enbrelu 200mg wynosi █████ zł.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokującą interakcję

z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Cena preparatu Humira 80mg wynosi ■■■■ zł.

Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α) ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNF β). Koszt brutto opakowania Remicade 100mg wynosi ■■■■ zł (■■■■ zł po obniżce).

Wszystkie ww. preparaty mają podobne wskazania jakimi są choroby autoimmunologiczne.

Korespondencja oficjalna dotycząca wnioskowanej technologii:

- 16.06.2008 r. i 25.08.2008 r. - pisma zlecające z Ministerstwa Zdrowia;
- 18.08.2008 - spotkanie z panem Piotrem Maruszą w Narodowym Funduszu Zdrowia, celem wyjaśnienia wątpliwości dotyczących wielu istotnych kwestii nie zawartych w dostarczonej analizie;
- 03.09.2008 - pismo do NFZ z pytaniami dotyczącymi przedstawionej analizy;
- 24.09.2008 - prośba Prezesa NFZ o nadanie priorytetu Analizie Weryfikacyjnej „terapii inicjującej” w RZS;
- 25.09.2008 - odpowiedź NFZ na pismo z 03.09.2008;
- 25.09.2008 - zaakceptowanie planu posiedzenia Rady Konsultacyjnej przez Dyrektora AOTM;
- 01.10.2008 - prośba z Komendy Wojewódzkiej Policji w Katowicach o udostępnienie dokumentacji związanej z Analizą Weryfikacyjną;
- 06.10.2008 - przekazanie dokumentów na posiedzenie Rady Konsultacyjnej.

Korespondencja uzupełniająca:

- firma Wyeth przysłała zmodyfikowany raport HTA dotyczący leczenia RZS etanerceptem i zadeklarowała się do obniżenia ceny w 2009 roku, poza tym złożyła zarzuty dotyczące wyboru infliximabu jako „terapii inicjującej”;
- firma Schering-Plough złożyła audyt pierwotnej wersji raportu HTA dotyczący leczenia RZS etanerceptem;
- firma Abbott przekazała przegląd systematyczny odnoszący się do leczenia RZS inhibitorami TNF α i deklarację przygotowania pełnego raportu HTA.

Wszystkie działania ww. firm dotyczą 2009 roku.

Firma Bristol-Myers Squibb zwróciła się z prośbą o ponowną ocenę preparatu Orencia i zadeklarowała obniżenie ceny o 10%. Prof. Piotr Wiland również zwrócił się z prośbą o ponowną ocenę preparatu Orencia.

Poziom wiarygodności analizy efektywności klinicznej jest średni. NFZ przyjął jako podstawę analizy wytyczne NICE TA 130. Raport NICE jest przeglądem systematycznym badań RCT dotyczących efektywności klinicznej inhibitorów TNF α w leczeniu RZS, w którym brak porównania przez wspólną referencję, brak DAS28 w wynikach badań włączonych do analizy. Raport uznaje równoważność inhibitorów TNF α w zakresie efektywności klinicznej i przyznaje lekarzowi prowadzącemu wybór najlepszej i najtańszej terapii dla pacjenta. NFZ przyjął w analizie jako miarę efektywności klinicznej inhibitorów TNF α wynik rejestru British Society of Rheumatology, gdzie 18% pacjentów miało dobrą odpowiedź według EULAR po 6 miesiącach leczenia.

Dane EMEA (European Medicines Agency) i FDA (Food and Drug Administration) wskazują na podobny profil bezpieczeństwa analizowanych substancji. Do podstawowych działań

niepożądanych należą: obniżenie odporności, poważne infekcje w tym oportunistyczne, gruźlica, zaburzenia neurologiczne, objawy toczniopodobne. Infliksimab jako jedyny wywołuje reakcje nadwrażliwości. Brak wystarczających danych o wpływie preparatów na nowotwory układu odpornościowego i choroby autoimmunologiczne. FDA wskazuje na potrzebę dalszych badań nad wpływem analizowanych substancji na układ immunologiczny.

Analiza ekonomiczna jest niskiej jakości. Niejasny jest cel analizy, brak przeglądu systematycznego źródeł. Analiza została oparta na jednym raporcie TA130, w którym nie jest jasny algorytm włączania pacjentów do programu. Efektywność kliniczna leczenia anty TNF α została przyjęta na podstawie rejestru British Society of Rheumatology zawartym w raporcie NICE, nie zaś na podstawie badania RCT, ani metaanalizy. Jest oparta na sztywno przyjętej wartości bez przedziałów ufności. W analizie nie uwzględniono innych kryteriów zakończenia udziału chorego w programie, założono stałą odpowiedź pacjentów przez 2 lata na leczenie (w samym TA130 podano zmniejszającą się odpowiedź już po 1 roku leczenia), nie uwzględniono pacjentów wracających do programu z powodu remisji. Pominięto możliwość monoterapii, która nie jest dozwolona w przypadku infliximabu (brak wskazań rejestracyjnych), motywując to „niskim kosztem metotreksatu”. Koszty są policzone tylko dla pacjenta o wadze 70 kg. Tylko dla infliximabu jest rabat 11%. Poza tym zjawisko „vial wastage” nie zostało uwzględnione w analizie NFZ, a umotywowano to perspektywą analizy oraz planowanym charakterem leczenia. Ponadto brak analizy wrażliwości. Żadna ze zmiennych nie była testowana w analizie wrażliwości i nie wiadomo jak ich zmiany wpłynęły by na ostateczny wynik analizy. Według obliczeń analityka mimo wszystko wynik nie zmienia się w szerokich granicach zmiennych, a najważniejszą z nich jest cena preparatu. Zgodnie z przedstawioną analizą dla większości pacjentów infliksimab byłby najtańszą opcją terapeutyczną. Dwuletni koszt leczenia (z świadczeniami i rabatem) adalimumabem wyniesie 113 918 400 zł, infliksimabem 87 383 586,45 zł, a etanerceptem 117 027 950,40 zł. Według raportu AHRQ z 2006 przygotowanego dla Medicare również infliksimab jest najbardziej opłacalny spośród trzech analizowanych substancji.

Nie przedstawiono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne jest przeciwne wprowadzaniu „terapii inicjującej” jako takiej, gdyż ogranicza ona wolność lekarza i pacjenta w wyborze najlepszej opcji terapeutycznej.

NICE oraz ACR uznają równoważność inhibitorów TNF α i pozostawiają lekarzowi wybór najlepszej i najtańszej metody leczenia indywidualnego pacjenta.

Wszystkie trzy preparaty są finansowane w Szwajcarii, Słowacji, natomiast we Francji i Finlandii spośród trzech tylko Remicade nie jest finansowany (stan na wrzesień 2008).

6.3 Przedstawienie stanowiska - Piotr Marusza

Dopuszcza się możliwość zastosowania terapii inicjującej, gdy nie można podać metotreksatu, a infliksimab musi być podany z metotreksatem. Przedstawione analizy są mocno uproszczone. Program jest czystą interpretacją TE130 NICE, analiza minimalizacji została wykonana w najbardziej uproszczonym modelu. TE 130 mówi o równoważności enterceptu, infliksimabu i adalimumabu. Należało stwierdzić tylko, który lek będzie najtańszy. Infliksimab od momentu otwarcia fiolki ma 24 godziny stabilności. Lek jest podawany co 8 tygodni.

6.4 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Obecnie stosuje się wiele leków biologicznych i niebiologicznych, z których podstawowe znaczenie mają metotreksat, a w przypadkach opornych leki hamujące działanie TNF α . W leczeniu RZS stosuje się fizjoterapię oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne i analgetyki. U niektórych chorych, w przypadku zapalenia błony maziowej trwającego ponad 6 tygodni,

można stosować depot metyloprednisolon dostawowo. W przypadkach opornych na wymienione leczenie, stosuje się sulfasalazynę lub metotreksat. W przypadku braku poprawy przez 6-12 tygodni, stosuje się kombinację obu ww. leków. W braku poprawy można stosować złoto, d-penicylaminę, glikokortykosteroidy lub leflunomid. Rzadziej obecnie stosowane są leki antymalaryczne (chlorochina), które wywołują retinopatię. Obecnie rzadko stosowane są azatiopryna i cyklosporyna. Coraz częściej stosuje się metotreksat w połączeniu z inhibitorami TNF alfa (etanercept, infliksimab i adalimumab), które hamują powstawanie nadżerek u 70% chorych z RA a u części mogą spowodować cofanie się obecnych nadżerek. Trwają próby stosowania rekombinowanego przeciwciała blokującego receptor IL-1 (anakinra). Są też próby kliniczne blokowania antygeny 4 związanego z cytotoksycznymi limfocytami T (anty CTLA-4) i rituksymabu (anty CD 20).

Z rekomendacji NICE, Amerykańskiego College of Rheumatology oraz British Society of Rheumatology (BSR) wynika, że wszystkie 3 preparaty inhibitorów TNF wykazywały podobną, dużą skuteczność w porównaniu do placebo w RZS. Brakuje obecnie badań head-to-head, nie przeprowadzono również porównania ze wspólnym komparatorem. W rejestrze BSR, w 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, 18% odpowiedzi na leczenie było sklasyfikowanych jako dobra, 49% - umiarkowana i 32% - słaba. Po roku leczenia wynosiły one odpowiednio: 17%, 38% i 44%. Jeżeli u pacjenta po 6 miesiącach terapii nie widać efektu to stosowanie jest nieuzasadnione.

Z przeprowadzonych badań wynika, że inhibitory TNF α stosowane w RZS poprawiają jakość życia, hamują aktywność choroby i zmniejszają postęp zmian radiologicznych oraz mogą powodować ustępowanie obecnych nadżerek. Niewiele jest danych dotyczących efektywności leczenia w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o przebiegu agresywnym. Są to leki mało przebadane w dobrze zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych; wymagają dalszych badań i obserwacji. Do częstych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem etanerceptu (Enbrel) należą: infekcje, reakcje alergiczne oraz gorączka. Często notowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Do najczęstszych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących adalimumabu (Humira) należały: bóle i zawroty głowy, infekcje, kaszel, biegunki, wysypki, rzadziej wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Do najczęściej wykazywanych działań niepożądanych infliximabu (Remicade) należały: reakcje związane z infuzją leku (duszność, pokrzywka i ból głowy), a także infekcje, zaburzenia układu immunologicznego, biegunki oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Etanercept dodatkowo może powodować: zmiany demielinizacyjne, drgawki, aplazję szpiku, objawy toczniopodobne, infekcje oportunistyczne i gruźlicę. Może wywołać inne infekcje, takie jak : zapalenie płuc i posocznicowe zapalenie stawów oraz infekcje protez stawowych. Stosowanie anty TNF α może się także wiązać z perforacją jelita. Dlatego ww. leki powinny być stosowane pod kontrolą czyli w programie terapeutycznym.

Skuteczność leków blokujących działanie TNF α jest duża, a ich stosowanie w RZS jest uzasadnione, pomimo możliwych i mało przebadanych działań niepożądanych, szczególnie nowotworów złośliwych, infekcji i reaktywacji tbc, które wymagają dalszego monitorowania.

Oceniane leki dają podobny efekt kliniczny, a różnice między nimi wymagają dalszych badań. Wobec równoważności efektów klinicznych inhibitorów TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab) NICE rekomenduje stosowanie jednego z nich w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadkach opornych na leczenie co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs) przez 6 miesięcy. W przypadkach nietolerancji lub przeciwwskazań do metotreksatu NICE rekomenduje monoterapię adalimumabem lub etanerceptem.

W świetle obecnie dostępnych badań należy sugerować możliwość stosowania, w ramach dobrze zaprojektowanego i odpowiednio monitorowanego programu terapeutycznego NFZ, wszystkich inhibitorów TNF alfa, pod warunkiem obniżenia ceny drogich preparatów do poziomu najtańszego z nich.

6.5 Dyskusja i ustalenia

Zdaniem Rady efektywność kliniczna i bezpieczeństwo etanerceptu, infliksimabu i adalimumabu są zbliżone, dlatego należy wybrać preparat, który jest najtańszy. Wyniki analizy weryfikacyjnej wskazują, że obecnie najtańszą terapią jest infliksimab.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.

Wynik głosowania: 7 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie

7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w oporności lub nietolerancji uprzedniego leczenia, w tym leczenia imatynibem.

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Ryszard Kurzawa – udział w badaniu klinicznym firmy Novartis dotyczącym oceny efektywności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Xolair.

Rada wyłączyła Ryszarda Kurzawę z głosowania w sprawie finansowania nilotynibu (Tasigna®).

7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Aleksandra Zagórska

Problem decyzyjny dotyczy wniosku o włączenie nilotynibu (Tasigna®) do programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”, złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia. W ramach ww. programu jest stosowany imatynib jako leczenie I rzutu oraz dazatynib dla pacjentów nietolerujących lub opornych na leczenie imatynibem (leczenie II rzutu).

Decyzją EMEA z dnia 22.05.2006 nilotynib został wpisany na listę leków sierocych. Produkt Tasigna jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje chromosom Philadelphia, mających przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania tego preparatu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (PBS) w przełomie blastycznym, lek nie jest zarejestrowany w tej fazie. Nilotynib otrzymał centralną rejestrację w EMEA EU/1/07/422/001 19 listopada 2007 roku.

PBS stanowi ok. 15% wszystkich białaczek, a zachorowalność w populacji polskiej ocenia się na 1-1,6:100 000/rok. Należy podkreślić, że szacowane przez ekspertów klinicznych wartości chorobowości i zapadalności na PBS różnią się. Choroba rozpoznawana jest najczęściej u osób w piątej dekadzie życia, średnia wieku pacjentów waha się między 45 a 55 lat. PBS może wystąpić również u dzieci (stanowi 2-3% białaczek dziecięcych).

Nilotynib, jest silnie działającym inhibitorem kinazy tyrozynowej Abl onkoproteiny Bcr-Abl, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z PBS. Oporność na imatynib może być m.in. wynikiem mutacji genowej BCR/ABL, T315I (kinase domain mutation), której obecność oznacza także oporność na nilotynib. Sugerowana cena opakowania zawierającego 28 tabletek i 112 tabletek po 200 mg wynosi odpowiednio 3 427,20 zł i 13 708,80 zł, a roczny koszt - 178 704 zł.

Komparatorem bezpośrednim nilotynibu jest dazatynib (Sprycel®) mający to samo wskazanie tylko rozszerzone o fazę blastyczną. Komparatorami pośrednimi są: imatynib (wysokie dawki - 600 lub 800 mg), allogeniczny przeszczep szpiku (tylko w wybranych przypadkach można tego przeszczepu dokonać), hydroksykarbamid (chemioterapia paliatywna), interferon alfa, cytarabina.

W odniesieniu do analizy efektywności klinicznej dostępne są tylko badania rejestracyjne II fazy, które są jedynie badaniami obserwacyjnymi, nie ma bezpośredniego porównania nilotynibu z dazatynibem. Dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie leku są ograniczone do jednego niekontrolnego badania w każdej fazie choroby oraz jednego badania włączającego pacjentów we wszystkich fazach. Punktami końcowymi są surogaty, takie jak odpowiedź cytogenetyczna. Brak danych potwierdzających związek pomiędzy odpowiedzią cytogenetyczną a przeżyciem pacjentów ze względu na krótki okres trwania badań dla nilotynibu. Nie ma informacji dotyczącej wpływu tego leku na przeżycie.

W badaniach rejestracyjnych możliwe było zwiększenie dziennej dawki do 600 mg dwa razy dziennie, podczas gdy zarejestrowano tylko dawkę 400 mg dwa razy dziennie. Punktami końcowymi ocenianymi w badaniach były: całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), znacząca odpowiedź cytogenetyczna (MCyR), całkowita odpowiedź hematologiczna, ogólne przeżycie po 12 miesiącach. Oceniając częstość występowania ww. punktów końcowych można wnioskować o wyższej skuteczności nilotynibu u pacjentów z PBS w fazie przewlekłej niż w fazie akceleracji oraz o wyższej skuteczności u pacjentów w fazie przewlekłej z nietolerancją imatynibu niż z opornością na imatynib.

Porównując wyniki badań START-C i 2101-CP u pacjentów w fazie przewlekłej, można zaobserwować występowanie MCyR na poziomie 52% (wynik ITT – *intention to treat*) u leczonych nilotynibem i dazatynibem. Ze względu na przyjęcie różnych definicji nietolerancji na imatynib, porównanie dazatynibu i nilotynibu w tej grupie pacjentów jest nieuzasadnione. W fazie akceleracji (wyniki badań 2101-AP i START-A) uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i MCyR dla dazatynibu 22% i 31% i dla nilotynibu odpowiednio 16% i 31%.

Według charakterystyki produktu leczniczego terapia nilotynibem może wiązać się z zahamowaniem czynności szpiku oraz wydłużeniem odstępu QT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: wzrost poziomu bilirubiny, enzymów AspAT, ALAT i lipazy, bóle głowy, biegunka, zmęczenie, wysypka, mdłości. Najczęstsze hematologiczne działania niepożądane w stopniu III i IV: trombocytopenia (19%), neutropenia (13%), anemia (4%). Występowanie hematologicznych działań niepożądanych w stopniu III i IV podczas leczenia nilotynibem było zdecydowanie niższe w fazie przewlekłej, jak i w fazie akceleracji w porównaniu do leczenia dasatynibem (49% - neutropenia, 47% - trombocytopenia, 22% - anemia).

W związku z wprowadzeniem jednorodnych grup pacjentów w procesie rozliczania świadczeń pomiędzy Narodowym Funduszem Zdrowia a świadczeniodawcą dane kosztowe przedstawione w analizie ekonomicznej są nieaktualne, wyliczono koszt komparatora wg nowych danych.

Roczny koszt terapii dazatynibem uwzględniony w analizie wpływu na budżet, jest nieaktualny i w porównaniu do obecnego (zgodnego z załącznikiem 1h do zarządzenia 36/2008 DGL Prezesa NFZ) zawyżony o 11,7%. Według analizy Instytutu Arcana roczny koszt leczenia dazatynibem wynosi 212 985,84 zł, a według zarządzenia 36/2008 DGL wynosi 188 048,00 zł.

W analizie użyteczności dokonano porównania 3 schematów leczenia:

- nilotynib (Nil), a w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na nilotynib+ opieka paliatywna(OP),

- dazatynib (Daz), a w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na dazatynib + opieka paliatywna,
- nilotynib + dazatynib, a w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na nilotynib+ opieka paliatywna.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że ze schematem Nil+OP wiążą się mniejsze koszty (191 020,45 zł) oraz mniejsze efekty (0,8434 QALY) w porównaniu ze schematami Daz+OP (odpowiednio: 241 629,40 zł, 0,9058 QALY) i Nil+Daz+OP (odpowiednio: 232 255,23 zł, 0,9735 QALY). W porównaniu schematu Daz+OP ze schematem Nil+OP uzyskanie dodatkowego efektu QALY przy zastąpieniu schematu Nil+OP schematem Daz+OP kosztuje płatnika 811 040,87 zł. Natomiast przy zastąpieniu Nil+OP schematem Nil+Daz+OP uzyskanie dodatkowego efektu QALY kosztuje płatnika 316 946, 80 zł.

Według analizy wnioskodawcy stosowanie dazatynibu łączy się z uzyskaniem 1,2487 lat życia, a nilotynibu 1,0907. Różnica wynosi więc 0,158 lat życia przy porównaniu obu terapii na korzyść dazatynibu. ICER wynosi 320 309,81 zł/LYG (ICUR: 811 040,87 zł/QALY).

Licząc koszty dla dazatynibu zgodnie z zarządzeniem 36/2008DGL Prezesa NFZ roczny koszt leczenia 1 pacjenta zmniejszy się o 24 936,8 zł, pomniejszony koszt całkowity dla schematu DAZ+OP wynosi: 216 692.6 zł. Na tej podstawie koszty różniące: 25 672.15 zł i ICUR: 411 412.7 zł/QALY oraz ICER: 162 481.96 zł/LYG.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wpływ na współczynnik ICUR miały zmiany cen nilotynibu i dazatynibu.

W analizie wpływu na budżet pojawił się problem z określeniem populacji. Według analizy szacunkowa liczba nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową wyniesie 540 w 2008 r., 556 w 2009 r. i 573 w 2010 r. Według NFZ w 2006 r. zachorowało 841 pacjentów, w 2007 r. – 1038 pacjentów, a w 2008 r. – 978 pacjentów (dane do sierpnia 2008).

Szacunkowa populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia nilotynibem według analizy wyniesie 44 w 2008 r., ok. 60 w 2009 r., 70-90 w 2010 r.; 70-110 w 2011 r.; 70-140 w 2012 r., natomiast według ekspertów: 80 – 400. Pacjenci włączeni do programu leczenia Sprycelem: 2007 - 80; 2008 r. – 121 (dane na dzień 8 sierpnia 2008).

Założenia dotyczące epidemiologii są niedoszacowane. Nie uwzględniono pacjentów leczonych w 2007 r. którzy będą kontynuować leczenie w 2008 r. Nie wzięto pod uwagę pozycji rynkowej leku Sprycel, założono 100% przejęcie rynku przez Tasignę.

W analizie wrażliwości największy wpływ na całkowity koszt wprowadzenia programu terapeutycznego leczenia PBS nilotynibem w obu rozważanych fazach ma zmiana parametrów dotyczących wielkości populacji chorych. Według wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę w najbardziej prawdopodobnym scenariuszu podstawowym, wpływ na budżet płatnika refundacji programu terapeutycznego leczenia PBS nilotynibem (z uwzględnieniem leczenia działań niepożądanych oraz kosztów monitorowania) po 5 latach wyniesie ok. 25 mln zł.

Zdaniem PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) pod względem efektywności w fazie przewlekłej, zarówno nilotynib jak i dazatynib są bardzo aktywne w leczeniu choroby odpornej na imatynib. W fazie akceleracji dane są niewystarczające, aby uznać, że nilotynib jest tak samo efektywny jak dazatynib. PBAC uważa, że dane są niewystarczające, aby poprawę zdrowia pacjentów (nie reagujących na dasatynib) przypisywać działaniu nilotynibu, jako leku 3 rzutu.

European Leukemia Net: nilotynib znajduje się na liście opcji terapeutycznych (obok wysokiej dawki imatynibu lub dazatynibu) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej po niepowodzeniu leczeniem imatynibem.

Prof. Andrzej Hellmann twierdzi, że ”w przypadku oporności na leczenie I linii hematolog powinien mieć do wyboru obydwie inhibitory II generacji tj. dasatynib i nilotynib. Ostateczna decyzja winna być oparta o profil bezpieczeństwa obydwu leków oraz ewentualny wynik mutacji BCR/ABL.”

Preparat jest finansowany w Australii, Francji (100%), Szkocji, Szwajcarii, Słowacji (100%), Szwecji.

Nie odnaleziono analizy NICE.

7.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Zyśk

Większość krajów rekomenduje finansowanie nilotynibu. Według najnowszej informacji aktualnie finansuje się dasatynib dla 80 pacjentów, którzy są oporni lub mają nietolerancję na imatynib. Należy się zastanowić czy nilotynib miałby być z dasatynibem lekami II rzutu, czy należałoby rekomendować jego finansowanie w III rzucie. Różnica pomiędzy kosztami terapii rocznej nilotynibu i dasatynibu jest niewielka i wynosi ok. 4 tys. zł. Rada może rekomendować finansowanie nilotynibu pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, co dla NFZ może być podstawą do negocjacji ceny leczenia nilotynibem.

7.4 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski

Skuteczność kliniczna nilotynibu i dasatynibu jest porównywalna. Nie ma danych wskazujących, że w przypadku nieskuteczności jednego z leków, zastosowanie drugiego przyniesie jakiś efekt. Ocena wyników działania nilotynibu jest utrudniona przez używanie wielu punktów końcowych, które mają głównie charakter punktów pośrednich (surogatów). Poza tym koszt QALY i LYG zarówno nilotynibu, jak i dasatynibu przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Jednak dasatynib jest finansowany ze środków publicznych i koszt nilotynibu jest do zaakceptowania, ponieważ istnieje niewielka grupa pacjentów, która wymaga leczenia nilotynibem, chociaż są jeszcze inne możliwości terapii - interferony, chemioterapia, przeszczepienie szpiku (ryzyko śmiertelności 20-23%.) Skoro jest finansowany dasatynib, powinien także być dostępny nilotynib. Są to leki konkurujące w leczeniu II rzutu, przy I rzucie leczenia imatynibem.

7.5 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Wiesław Jędrzejczak

Rewolucją w terapii białaczki szpikowej było wprowadzenie imatynibu, który powoduje remisję całkowitą pod warunkiem przyjmowania leku przez wiele lat, a także powoduje co najmniej 3-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu do innych środków leczniczych. U niewielkiej liczby chorych (nieprzekraczającej 5%, a nawet zmniejszającej się do 2% przez 5-6 lat leczenia) rozwija się oporność na imatynib. Oporność na imatynib może być wynikiem mutacji genowej T315i, która jest opornością na wszystkie leki o podobnej budowie. Większość chorych jednak ma mutacje, które reagują na inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji, do których zalicza się nilotynib i dasatynib. Dasatynib jest już w programie lekowym. Nilotynib ma skuteczność kliniczną podobną do dasatynibu, ma nieco węższe działanie na inne punkty docelowe, ma wyższą aktywność jeżeli chodzi o hamowanie enzymów. Z punktu widzenia systemowego, jak i indywidualnych chorych wprowadzenie nilotynibu do programu nie zwiększy kosztów programu, natomiast poszerzy możliwości lecznicze w PBS. Wprowadzenie konkurencji może skłonić producentów do zmniejszenia ceny leku.

Nilotynib powinien być na równi stosowany z dasatynibem, a lekarz zdecyduje, który z nich będzie podawany w terapii II rzutu PBS.

Mutacja T315i dyskwalifikuje pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, jednak badania potwierdzające obecność mutacji nie są finansowane przez NFZ.

7.6 Dyskusja i ustalenia

Zdaniem Rady nilotynib i dazatynib są równoważne pod względem efektywności klinicznej, jednak koszty uzyskania efektów zdrowotnych w przypadku tych leków są bardzo wysokie, dlatego konieczne jest obniżenie kosztów terapii.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie nilotynibu (Tasigna[®]) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie, w tym imatynibem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego prowadzonego przez NFZ, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

8. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid[®]) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

8.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili konfliktów interesów.

8.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Jadwiga Czeczot

Problem decyzyjny dotyczy przekazanego przez Ministerstwo Zdrowia wniosku o umieszczenie produktu leczniczego lenalidomid (Revlimid[®]) na liście leków refundowanych wydawanych bezpłatnie w chorobach nowotworowych. W trakcie prezentacji zwrócono jednak uwagę, iż w późniejszej korespondencji do MZ, przekazującej uzupełnienie dokumentów do wniosku, wnioskodawca zasugerował modyfikację istniejącego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)”, tj. uzupełnienie programu o możliwość wdrożenia terapii lenalidomidem u pacjentów z trzecim nawrotem choroby lub w drugim rzucie u chorych z objawami polineuropatii polekowej.

Wskazanie we wniosku refundacyjnym jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMEA: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Dnia 12 grudnia 2003 r. Revlimid otrzymał status leku sierocego w leczeniu szpiczaka mnogiego (EU/3/03/177).

Eksperti kliniczni podkreślili w swoich stanowiskach istotną rolę stosowania lenalidomidu w rzadkiej odmianie zespołu mielodysplastycznego - zespole 5q (wskazanie jest zgodne z rejestracją FDA).

Szpiczak mnogi jest nieuleczalną, postępującą chorobą, wywołaną przez nowotworowy rozrost komórek plazmatycznych. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi ok. 4,5 na 100 000 osób i występuje nieco częściej u mężczyzn. Choroba może wystąpić w każdym okresie życia, szczyt zachorowań przypada na 6 dekadę życia. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych leczonych wysokodawkową, wspomagającą chemioterapią wynosi 20%.

Lenalidomid jest lekiem z grupy leków immunomodulujących (Kod ATC: L04 AX04), ma działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropaetyczne, immunomodulacyjne. Dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 (cykl 28 dni). Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Należy podkreślić, że lenalidomid jest analogiem talidomidu, który ma udowodnione działanie teratogenne.

Zdaniem ekspertów komparatorami są: bortezomib i schematy zawierające talidomid. Zgodnie z rejestracją EMEA talidomid w połączeniu z melfalanem i prednizonem

przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Dostępne są również schematy chemioterapii uwzględniające następujące leki: melfalan, prednizon, deksametazon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna. Eksperti potwierdzili, że brak standardowego schematu postępowania klinicznego w nawracającym/opornym szpiczaku mnogim. W praktyce klinicznej stosowane są bardzo indywidualne protokoły leczenia. Wybór jednego spośród wymienionych schematów uwzględnia indywidualną charakterystykę chorych (szczególnie przeciwwskazania do stosowania wymienionych leków).

Przedstawiona analiza efektywności klinicznej zakłada ocenę efektywności klinicznej zarejestrowanego lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Len/Dex) w porównaniu z deksametazonem w skojarzeniu z placebo (placebo/Dex) u chorych ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

W toku niezależnego wyszukiwania dowodów na potrzeby analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono opracowań wtórnych – raportów HTA, przeglądów systematycznych oceniających ten temat, innych badań pierwotnych dotyczących tematu niż włączone do analizy wnioskodawcy. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem z innymi terapiami, jak np. wskazywane przez ekspertów klinicznych schematy zawierające bortezomib czy talidomid.

Analiza efektywności klinicznej została oparta o wyniki dwóch zidentyfikowanych w toku przeglądu systematycznego, dobrej jakości badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (MM 009 i MM 010), oceniające efektywność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu z deksametazonem skojarzonym z placebo, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w nawrocie lub progresji, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Badania mają te same kryteria włączenia pacjentów, różnią się natomiast lokalizacją: jedno przeprowadzono w USA i Kanadzie, drugie w Europie, Australii i Izraelu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badań był czas do progresji choroby (TTP – time to progression). Wyniki analizy skuteczności wykazały, że w porównaniu do terapii deksametazonem i placebo, terapia Len/Dex:

- znamienne wydłuża medianę czasu do progresji choroby – 11 m-cy vs 4,7 m-cy : HR = 0,35 (95% CI: 0,27; 0,47) i HR = 0,35 (95% CI: 0,27; 0,46) odpowiednio w badaniu w MM009 i MM010;
- znamienne zmniejsza prawdopodobieństwo zgonu niż w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej – HR = 0,44 (95% CI: 0,3; 0,65) i HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,96), odpowiednio dla badania MM009 i MM010 - mimo utrudnień interpretacji związanych z przechodzeniem po odślepieniu badania, pacjentów grupy kontrolnej po progresji choroby na terapię len/dex (Mediany przeżycia w badaniu MM 009 wyniosły: 29,6 m-ca w grupie Len/Dex i 20,2 w kontrolnej; zaś w próbie klinicznej MM 010 mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie lenalidomidu, natomiast w grupie z placebo wyniosła ona 20,6 m-ca.);
- zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ogółem 2,76 (95% CI: 2,23; 3,42), NNT = 6 (95% CI: 3,93, 7,62) (zarówno całkowitej, niecałkowitej, jak i częściowej odpowiedzi rozpatrywanych osobno).

Badania MM009 i MM010 wykazały, że w grupie chorych leczonych Len/Dex, istotnie częściej odnotowywano działania niepożądane 3 i 4 stopnia jak hematologiczne działania niepożądane 3 i 4 stopnia (neutropenia 3 i 4 stopnia, trombocytopenia 3 stopnia, gorączka neutropeniczna w grupie placebo nie występowała), działania niepożądane ze strony układu naczyniowego (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), infekcje 3 stopnia. Stwierdzono pojedyncze przypadki występowania

zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) oraz rumienia wielopostaciowego (EM) związanych ze stosowaniem lenalidomidu. Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie innych działań niepożądanych (nudności, biegunki, zaparcia, zmęczenie, obrzęki obwodowe).

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie opłacalności leczenia (Len/Dex) w porównaniu do leczenia placebo/Dex pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Źródła danych dotyczące efektywności klinicznej głównie są oparte o wyniki badań włączonych do części klinicznej, oraz o „dane niepublikowane dostępne w firmie Celgene” (nie wyszczególniono, które dane pochodziły od firmy). Przyjęty horyzont czasowy jest różny dla kosztów i efektów zdrowotnych: koszty - 2 lata, efekty – czas do zgonu. Perspektywa przyjęta to perspektywa płatnika publicznego –NFZ, (w analizie wyróżniono tylko koszty bezpośrednie medyczne). Analiza została oparta o model - symulacja zdarzeń dyskretnych (DES), zastosowano dyskontowanie 5% dla kosztów i efektów.

W wyniku niezależnego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej nie stwierdzono innych opracowań wtórnych, z którymi można by porównać oceniane opracowanie. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie spełnia wymogów wytycznych oceny technologii medycznych AOTM w odniesieniu do następujących punktów krytycznych: analiza ekonomiczna nie została oparta o wyniki przeglądu systematycznego, horyzont czasowy różny dla pomiaru kosztów (2 lata) i wyników (obejmujący czas do zgonu), w analizie nie określono zakresu zmienności parametrów ani na podstawie przeglądu literatury, ani opinii ekspertów, ani w oparciu o przedział ufności wokół średniej. Nie wszystkie założenia są testowane, w szczególności uwaga ta odnosi się do założeń dotyczących wartości użyteczności. Ponadto niejasne jest czy koszty jednostkowe używane w analizie są określone zgodnie z perspektywą badania (tj. perspektywą płatnika publicznego). Dane dotyczące szacowania kosztów nie zostały przedstawione w sposób przejrzysty, pozwalający na weryfikację poprawności obliczeń, kwestia szczególnie dotyczy szacowania kosztów działań niepożądanych. Ponieważ wnioskodawca nie udostępnił modelu weryfikacja jakie dane zostały wprowadzone ostatecznie do modelu nie była możliwa.

Wyniki analizy ekonomicznej porównującej terapię skojarzoną Len/Dex do monoterapii deksametazonem dla przypadku bazowego wykazały, że inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wynosi ok. 132 tys. zł za dodatkowy rok życia (LYG) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności na poziomie 190 tys. zł za dodatkowy rok życia w pełnej jakości (QALY).

Celem przedstawionej analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika (NFZ) na finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w leczeniu pacjentów z nawracającym/opornym szpiczakiem mnogim. Nie sprecyzowano problemu decyzyjnego, na który przedstawiona analiza BIA ma odpowiadać. Nie udostępniono analizy finansowej w wersji elektronicznej co znacznie ograniczało możliwość weryfikacji obliczeń (zastosowanych danych oraz formuł). Przedstawiona analiza nie spełnia krytycznych wymogów wytycznych oceny technologii medycznych AOTM. Populacji badanej nie stanowią wszyscy chorzy, u których lenalidomid może być zastosowany, a analizę tę przeprowadzono dla dwóch subpopulacji pacjentów ze współistniejącą polineuropatią (w tym po bortezomibie) oraz pacjentów leczonych wcześniej bortezomibem z dwiema lub więcej wcześniejszymi terapiami. Przedstawiono jedynie inkrementalny wpływ na budżet oszacowany dla 2-letniego horyzontu czasowego (2009 r. i 2010 r.) na podstawie: kosztu lenalidomidu (jako różniącego), inkrementalnego kosztu leczenia działań niepożądanych oraz monitorowania (oszacowanego zgodnie z analizą ekonomiczną jako różnice kosztów pomiędzy Len/Dex a placebo/Dex). Ponadto brak przejrzystego opisu założeń (z opisu analizy wpływu na budżet nie wynika jak wygląda „istniejąca praktyka” czy też „rozpatrywane scenariusze”), nie szacowano pozycji rynkowej danej technologii. Korzystając z kosztów różniących między Len/Dex a placebo/Dex (dane z analizy kosztów-efektywności) analizę

wpływu na budżet przeprowadzono dla założonej przez wnioskodawcę populacji. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla innych kluczowych parametrów np. średniej długości terapii, kosztu leku, zmiany kosztów leczenia działań niepożądanych.

Według oszacowań w analizie wnioskodawcy przewidywane inkrementalne nakłady NFZ przy podjęciu decyzji o finansowaniu terapii lenalidomidem u pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim i współistniejącą polineuropatią (60 osób w pierwszym roku i 90 osób w drugim roku) wyniosą ok. 11,7 mln zł i 18,4 mln zł odpowiednio w 2009 i 2010 roku (przy założeniu wprowadzenia refundacji lenalidomidu na początku 2009 roku).

Przewidywane inkrementalne nakłady NFZ przy podjęciu decyzji o finansowaniu terapii lenalidomidem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonym wcześniej bortezomibem z 2 lub więcej wcześniejszymi terapiami (35 osób w pierwszym roku i 70 osób w drugim roku) wyniosą ok. 15,75 mln zł w 2009 r. i 22,9 mln zł 2010 roku. Przy założeniu scenariusza wolnorynkowego (wartości przyjęte w tym scenariuszu zostały na podstawie danych zebranych na rynku niemieckim) według oszacowań w analizie wnioskodawcy przewidywane w kolejnych 2 latach inkrementalne nakłady NFZ wyniosą 13,6 mln zł i 33,7 mln zł odpowiednio w 2009 i 2010 roku. Przy założeniu scenariusza maksymalnego, w którym przyjęto objęcie przez wnioskowaną technologię 100% udziałów rynku pacjentów po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie leczenia już w pierwszym roku od wprowadzenia finansowania, przewidywane inkrementalne nakłady NFZ wyniosłyby ok. 130,1 mln zł oraz 258,2 mln zł odpowiednio w 2009 i 2010 roku.

Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, prof. Wiesława Jędrzejczaka lek powinien być dostępny dla wybranych chorych w ramach procedury. Chodzi przede wszystkim o młodych chorych, reagujących na talidomid, ale z toksycznością III lub IV stopnia, którym zastąpienie talidomidu lenalidomidem powinno umożliwić uzyskanie stanu zdrowia umożliwiającego transplantację.

W opinii Prezesa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, prof. Andrzeja Hellmanna lenalidomid powinien być stosowany jako leczenie II lub III rzutu w wybranych przypadkach, zwłaszcza opornych na talidomid lub z objawami neurotoksyczności po talidomidzie.

Dyrektor Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, prof. Krzysztof Warzocha twierdzi, że lenalidomid powinien być stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego i zespołu mielodysplastycznego (MDS) przebiegającego z anomalią cytogenetyczną 5q- (gdzie lenalidomid jest jak dotąd jedynym skutecznym lekiem w tej chorobie).

Według European Society for Medical Oncology 2007 (ESMO) w leczeniu nawrotów szpiczaka mnogiego schematy podobne do stosowanych początkowo mogą wywołać drugą remisję: VAD jest standardową opcją dla pacjentów, u których nieskuteczne jest początkowe leczenie lekami alkilującymi albo, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie terapii; talidomid w monoterapii albo w połączeniu z wysokimi dawkami deksametazonu albo bortezomib może być bardzo efektywną terapią dla pacjentów z nawrotem choroby albo opornym szpiczakiem; lenalidomid nowy lek immunomodulujący (analog talidomidu) jest lepiej tolerowany niż talidomid.

Według La Revue Prescrire 2008 w praktyce klinicznej stosowanej w leczeniu opornego szpiczaka mnogiego bortezomib jest stosowany po dokładnym rozpatrzeniu bilansu ryzyka licznych i czasem ciężkich działań niepożądanych do wydłużenia przeżycia o kilka miesięcy. Talidomid w monoterapii zarezerwowany jest natomiast dla sytuacji, w której wyczerpano większość możliwości terapeutycznych. Ze względu na brak dostępnych badań head-to-head nie można jednoznacznie stwierdzić czy bilans ryzyka do korzyści lenalidomidu jest lepszy od bortezomibu. Działania teratogenne lenalidomidu nie zostały wystarczająco zbadane. Zwrócono również uwagę, że preparat Revlimid jest droższy o 40% od preparatu Velcade.

Zgodnie z rekomendacją HAS (Haute Autorité de Santé) we Francji Revlimid ma zastosowanie w leczeniu paliatywnym jako leczenie II i dalszego rzutu. Istnieją alternatywy terapeutyczne dla stosowania lenalidomidu. Połączenie Len/Dex zostało uznane jako średnio innowacyjne dla grupy pacjentów, którzy przeszli przynajmniej jeden rzut leczenia.

Szwecja rekomenduje stosowanie lenalidomidu tylko w przypadku pacjentów, u których występują przeciwwskazania do leczenia bortezomibem (Velcade).

Negatywną decyzję o finansowaniu podjęła Szkocja - Scottish Medicines Consortium stwierdzając, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody oraz uzasadnienie kosztów leczenia w porównaniu do korzyści zdrowotnych uznano za niewystarczające by uzyskać akceptację SMC.

W Australii, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) odrzucił wniosek na podstawie jakości dostępnych danych, niepewności klinicznych wniosków i niekorzystnego stosunku kosztów do efektywności.

Preparat także nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w Słowacji i Finlandii.

Zaznaczono, iż w chwili rozpatrywania przez Radę Konsultacyjną złożonego w MZ wniosku, proces oceny klinicznej i kosztowej efektywności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem stosowanego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia przez National Institute for Clinical Excellence w Wielkiej Brytanii był w toku. W październiku 2007 NICE zarekomendowało stosowanie w ramach NHS bortezomibu w monoterapii jako opcji terapeutycznej w leczeniu progresywnego szpiczaka mnogiego u pacjentów, u których wystąpił pierwszy rzut choroby po otrzymaniu jednej wcześniejszej terapii i którzy przeszli lub się nie kwalifikują do transplantacji szpiku kostnego w ramach propozycji Risk Sharing Scheme.

Z informacji wnioskodawcy wynika, że lenalidomid jest refundowany w 100% w Holandii, Grecji, Hiszpanii, Irlandii, Luxemburgu, Norwegii, Danii, Niemczech i w Wielkiej Brytanii.

8.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski

Lenalidomid jest niewątpliwie lepszym lekiem niż talidomid, ma mniej działań niepożądanych i dodatkowo wykazano, że chorzy, którzy nie wykazują reakcji na talidomid niekoniecznie nie reagują na lenalidomid. Można stwierdzić, że lenalidomid jest bardzo skuteczny, ponieważ jest stosowany u chorych, którzy nie mają zbyt dobrego rokowania. Niestety cena leku jest bardzo wysoka, a koszty płatnika mogą być wyższe niż założono. Jest to praktycznie standardowy lek w leczeniu szpiczaka mnogiego, są pacjenci, którzy mogą skorzystać z terapii tym preparatem i powinni mieć do niego dostęp.

8.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego - Wiesław Jędrzejczak

Talidomid skutecznie powoduje remisję w szpiczaku mnogim. Jego stosowanie w Polsce nie wzbudzało obaw, że może mieć działanie teratogenne ponieważ większość chorych jest w wieku poreprodukcyjnym. W przypadku, gdy szpiczak mnogi dotyczy osób po 30 roku życia podczas stosowania talidomidu używa się dodatkowe zabezpieczenia. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem talidomidu należą neurotoksyczność, a także większe zagrożenie powikłań zakrzepowych, dlatego znaleziono bezpieczniejszy mniej neurotoksyczny analog talidomidu - lenalidomid. Lenalidomid jest dobrze tolerowany i obecnie jest podawany przewlekle ok. 100 chorym w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pojawiły się dane wskazujące, że lenalidomid może być nieco bardziej skuteczny niż talidomid, jednak nie ma wyników badań head-to-head. Lenalidomid wykazuje bardzo dużą skuteczność w skojarzeniu z bortezomibem. Poza tym lenalidomid ma aktywność, której nie posiada talidomid tj. ma zastosowanie w bardzo rzadkim nowotworze układu krwiotwórczego – zespole mielodysplastycznym (zespół 5q-), który jest

rozpoznawany wyłącznie poprzez badanie cytogenetyczne. Ponieważ zespół ten rzadko jest „czysty”, EMEA odmówiła rejestracji lenalidomidu w ww. wskazaniu.

Obecnie celowe jest finansowanie lenalidomidu dla niewielkiej grupy chorych, którzy nie tolerują talidomidu, a reagują na lenalidomid. Lenalidomid, ze względu na wysoką cenę, nie ma szans konkurować z talidomidem. Jest mało danych uzasadniających wpisanie leku na listę leków refundowanych. Lenalidomid może być stosowany sekwencyjnie lub w skojarzeniu z bortezomibem. Najnowsze dane mówią, że jeżeli talidomid lub lenalidomid zostaną zastosowane w I linii to można uzyskać nawet 90% remisji całkowitej. Istnieją też badania pokazujące, że lenalidomid przynosi efekty po niepowodzeniu terapią talidomidem, jednak dane są zbyt słabe, aby można było wprowadzić ten sposób postępowania do praktyki.

Lenalidomid mógłby być finansowany w ramach programu terapeutycznego, w którym powinny zostać uwzględnione także inne leki stosowane w skojarzeniu z lenalidomidem z określeniem bardzo ścisłych wskazań tj. wcześniejsze leczenie talidomidem i neurotoksyczność talidomidu nie dająca się tolerować.

8.5 Dyskusja i ustalenia

Zdaniem Rady przedstawione dane wskazują, że lenalidomid jest skuteczny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, poza tym ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do talidomidu w zakresie neurotoksyczności. Jednak lek jest nieefektywny kosztowo przy cenie zaproponowanej przez wnioskodawcę – efektywność kosztowa znacznie przekracza próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO.

Rada przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z dexametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.

Wynik głosowania: 7 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

9. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania palivizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS

9.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili konfliktów interesów.

9.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Dagmara Barłóg i Joanna Gniewosz

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych paliwizumabu (Synagis®). Wniosek dotyczy uruchomienia programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia w profilaktyce zakażeń RSV (Respiratory Syncytial Virus).

Kryteria włączenia do programu obejmują niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz niemowlęta, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia.

Wirus RS jest dominującym czynnikiem etiologicznym poważnych zakażeń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i małych dzieci. Najbardziej zagrożone ciężkim przebiegiem zakażenia (wymagającym hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii i stosowania wentylacji mechanicznej) są: wcześniaki, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, istotnymi hemodynamicznymi wadami serca i niedoborami odporności. Zakażenie wirusem RS może być również przyczyną późnych powikłań ze strony układu oddechowego. Brak jest

przyczynowego leczenia zakażeń wirusem RS, nie udało się także uzyskać skutecznej szczepionki przeciw temu zakażeniu. RSV jest odpowiedzialny za ok. 50% hospitalizacji z powodu zakażenia oskrzelików u dzieci oraz 25% hospitalizacji z powodu zapalenia płuc. Około 80% niemowląt hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV to dzieci urodzone przed 35 tygodniem ciąży. Według danych WHO wśród zdrowych dzieci szacuje się 37 zakażeń RSV na 1000 dzieci w pierwszych dwóch latach życia (45 na 1000 dzieci poniżej 6 miesiąca życia). Ryzyko hospitalizacji wynosi 6 przypadków na 1000 na rok wśród dzieci do 2 roku życia oraz 11 przypadków na 1000 na rok wśród dzieci do 6 miesiąca życia.

Wnioskodawca proponuje stworzenie programu terapeutycznego ściśle precyzując populację mającą zostać objętą programem. Liczebność takiej populacji szacowana jest razem na 780 dzieci w czasie jednego sezonu infekcji tj. od października do marca kolejnego roku.

Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1 κ skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). Dawkowanie paliwizumabu jest zależne od masy ciała (15mg/kg m.c.), podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Problematiczne definiowanie sezonu zakażeń: listopad-kwiecień (analiza efektywności klinicznej, zalecenia Konsultantów Krajowych), październik-marzec (Budget Impact Analysis).

Paliwizumab jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez RSV u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV czyli u dzieci:

- urodzonych w 35 tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- poniżej 2 roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- poniżej 2 roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Wnioskodawca przedstawił 3 badania kliniczne w tym jedno dotyczące tylko bezpieczeństwa. Efektywność kliniczna jest oceniona na podstawie badań III fazy IMPact-RSV i Feltes 2003, które zostały przeprowadzone na dużej populacji, trwały 3 miesiące i różniły się tylko populacjami. W badaniu IMPact-RSV obserwowano wcześniaki urodzone przed 35 tygodniem ciąży w wieku do 6 miesięcy oraz dzieci z BPD w wieku do 24 miesięcy. Populację w badaniu Feltes 2003 stanowiły dzieci z wrodzoną, hemodynamicznie istotną wadą serca w wieku do 2 lat. Rozbieżności w populacjach miały konsekwencje w metaanalizach wykonywanych przez wnioskodawcę.

W badaniach wykazano, że paliwizumab powodował spadek redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu zakażeń RSV (ten punkt końcowy również uwzględniał zgony z powodu zakażeń), nie skracał czasu pobytu na oddziale intensywnej opieki, nie skracał wentylacji mechanicznej pacjentów i nie wpływał na zgony związane z zakażeniem.

Profil bezpieczeństwa paliwizumabu był zbliżony do profilu placebo. Działania niepożądane były podobne w obydwu grupach badanych. W badaniu Feltes 2003 poważne działania niepożądane częściej występowały w grupie placebo (63,12% placebo vs 55,40% paliwizumab, $p = 0,005$) Istotnie częściej u stosujących profilaktykę paliwizumabem, występowały: infekcje (bad. Feltes 2003): 5,6% vs 2,9% ($p = 0,019$), wzrost aminotransferazy asparaginianowej (IMPact-RSV): 3,6% vs 1,6%.

Analizę ekonomiczną wykonano dla niemowląt w wieku metrykalnym od 3 do 24 miesięcy. Koszty efektywności analizowano w podgrupach określonych: wiekiem urodzeniowym (przed 34 tygodniem ciąży), wiekiem metrykalnym (do 24 miesięcy), występowaniem przewlekłej choroby płuc, posiadaniem rodzeństwa w wieku szkolnym. Wykonano

wielokierunkową analizę wrażliwości dla zmiany wielkości redukcji prawdopodobieństwa hospitalizacji, prawdopodobieństwa zgonu, odsetka hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, liczby lat obniżonej użyteczności zdrowia, wielkości stopy dyskontowej. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, z tego powodu w analizie zostały uwzględnione jedynie koszty bezpośrednie, do których należą koszty leku oraz koszty procedur związanych z leczeniem chorych. W grupie z przewlekłą chorobą płuc nieposiadającą rodzeństwa uzyskanie 1 LYG przy zastosowaniu paliwizumabu kosztuje od 26 tys. zł (wiek metrykalny \leq 3 mies. oraz wiek urodzeniowy \leq 24 tyg.) do 78 tys. zł (wiek metrykalny 3-6 mies. oraz wiek urodzeniowy 24-26 tyg.). Uzyskanie 1 QALY kosztuje od 19 tys. zł (wiek metrykalny \leq 3 mies. oraz wiek urodzeniowy \leq 24 tyg.) do 73 tys. zł (wiek metrykalny 3-6 mies. oraz wiek urodzeniowy 24-26 tyg.). W grupie z przewlekłą chorobą płuc posiadającą rodzeństwo uzyskanie 1LYG przy zastosowaniu paliwizumabu kosztuje od 20 tys. zł (wiek metrykalny \leq 3 mies. oraz wiek urodzeniowy \leq 24 tyg.) do 85 tys. zł (wiek metrykalny \leq 3 mies. oraz wiek urodzeniowy 30-32 tyg.), natomiast uzyskanie 1 QALY kosztuje od 15 tys. zł (wiek metrykalny \leq 3 mies. oraz wiek urodzeniowy \leq 24 tyg.) do 80 tys. zł (wiek metrykalny 6-9 mies. oraz wiek urodzeniowy \leq 24 tyg.). Stosowanie paliwizumabu jest kosztowo efektywne (koszt QALY poniżej granicy opłacalności na poziomie 84 tys. zł) w grupie niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, (i) które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia, (ii) które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia oraz w grupie niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które posiadają rodzeństwo, (i) które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 34 tygodnia, (ii) które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia, (iii) które nie ukończyły 9 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 24 tygodnia.

Całkowity koszt stosowania paliwizumabu dla populacji 780 pacjentów w czasie trwania 1 sezonu zakażeń RSV, spełniających kryteria włączenia do programu wynosi od 3,2 mln zł w roku 2008 (przy założeniu, że program rozpoczynałby się w październiku) do 7,5 mln zł w roku 2009 oraz 2010. Potencjalne oszczędności wynikające z redukcji hospitalizacji i pobytów w oddziale intensywnej terapii wyniosłyby 85 tys. zł w 2008 r. oraz 260 tys. zł (zakres od 160 do 330 tys. zł) w kolejnych latach. Przy scenariuszu alternatywnym obejmującym 1100 (od 1038 do 1113) niemowląt w czasie trwania 1 sezonu zakażeń RSV całkowity koszt stosowania paliwizumabu wynosi od 5,8 mln zł (od 5,5 do 5,9 mln zł) w roku 2008 przy założeniu, że program rozpoczynał by się w październiku do 12,6 mln zł (od 12,1 do 13 mln zł) w roku 2009 oraz 2010. Potencjalne oszczędności wynikające z redukcji hospitalizacji i pobytów w oddziale intensywnej terapii wyniosłyby 104 tys. w 2008 r. oraz 309 tys. zł (od 298 - do 321 tys. zł) w kolejnych latach.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące finansowania (HAS, PBAC) oraz 5 rekomendacji klinicznych, które zalecane są w ściśle określonych populacjach dzieci:

- poniżej 2 roku życia z ciężkimi przewlekłymi chorobami płuc leczonymi tlenem w warunkach domowych (JCVI - Joint Committee on Vaccination and Immunisation),
- poniżej 6 miesiąca życia z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca (JCVI),
- poniżej 2 miesiąca życia z ciężkim wrodzonym upośledzeniem odporności (JCVI),
- poniżej 3 miesiąca życia urodzonych przed 35 Hbd (NGC), z przewlekłymi chorobami płuc, wrodzonymi wadami serca, zespołem niedoboru odporności (NGC),
- dzieci urodzone przed 35. Hbd, dzieciom z przewlekłymi chorobami serca i dzieciom z wrodzonymi wadami serca (American Academy of Pediatrics),

- urodzonych ≤ 32 Hbd, które nie ukończyły 6 miesiąca życia (z/bez dysplazji oskrzelowo-płucnej - BPD) (PHAC),
- urodzonych między 32 a 35 Hbd mieszkających w okolicach z trudnym dostępem do szpitala (PHAC),
- urodzonych ≤ 24 Hbd z BPD wymagających domowej tlenoterapii w ciągu 6 mies. (PHAC),
- poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną siniczą bądź niesiniczą wadą serca (PHAC),
- w 1 roku życia bez dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) urodzonych przed 28 Hbd (Zalecenia Konsultanta Krajowego),
- urodzonych między 28 i 32 Hbd do 6 miesiąca życia (Zalecenia Konsultanta Krajowego),
- poniżej 6 miesiąca życia, urodzonych między 33 i 35 Hbd, narażonych na środowiskowe czynniki ryzyka (Zalecenia Konsultanta Krajowego),
- do 12 roku życia z BPD (Zalecenia Konsultanta Krajowego),
- poniżej 2 roku życia u dzieci z BPD leczonych tlenem, kortykosteroidami, diuretykami lub lekami rozszerzającymi oskrzela (Zalecenia Konsultanta Krajowego).

PBAC nie wydał pozytywnej rekomendacji, twierdząc, że lek nie spełnia kryteriów leku wysoce specjalistycznego i wykazana efektywność kliniczna leku nie równoważy kosztów w stopniu uzasadniającym efektywność kosztową.

Podsumowując, stosowanie paliwizumabu istotnie obniżało ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (również w złożonym punkcie końcowym uwzględniającym zgodny z powodu zakażenia). Nie wpływało natomiast na ryzyko konieczności pobytu na oddziale intensywnej opieki w populacji hospitalizowanych z powodu infekcji RSV, konieczność wentylacji mechanicznej oraz zgony. W badaniach klinicznych, profil bezpieczeństwa paliwizumabu był zbliżony do profilu placebo. Działaniami niepożądanymi, które występowały statystycznie istotnie częściej u stosujących profilaktykę paliwizumabem były infekcje i wzrost aminotransferazy asparaginianowej. Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania (HAS) oraz 5 rekomendacji klinicznych. Wszystkie zalecają stosowanie paliwizumabu jednak ściśle precyzują populacje mającą zostać objętą programem profilaktycznym. Stosowanie paliwizumabu jest kosztowo efektywne (koszt QALY poniżej granicy opłacalności na poziomie 84 tys. zł) w grupie niemowląt z przewlekłą chorobą płuc: które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia, a także które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia. Całkowity koszt stosowania paliwizumabu w populacji 780 (od 760 do 810) pacjentów w czasie trwania 1 sezonu zakażeń RSV, spełniających kryteria włączenia do programu wynosi: od 3,2 mln zł (od 3 - do 3,3 mln zł) w roku 2008 (przy założeniu, że program rozpoczynałby się w październiku) do 7,5 mln zł (7,4 - do 7,8 mln zł) w roku 2009 oraz 2010.

9.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Anna Jabłecka

Przebieg zakażenia RSV jest bardzo ciężki u niemowląt z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, wrodzonymi wadami serca, z wcześniactwem w wywiadzie lub innymi ciężkimi chorobami układowymi i zaburzeniami odporności. Niemowlęta z wcześniactwem są 10-krotnie bardziej narażone na zakażenia dolnych dróg oddechowych w porównaniu z urodzonymi o czasie. Około 80% udokumentowanych zakażeń RSV u niemowląt hospitalizowanych podczas sezonu RSV występuje u tych, które były urodzone przed 32 tygodniem ciąży. Istotne jest, że przebieg zakażenia w wymienionych grupach jest bardzo ciężki, wymagający zazwyczaj leczenia w warunkach intensywnej terapii oraz stosowania

wentylacji mechanicznej. Według danych europejskich śmiertelność dzieci z grup wysokiego ryzyka z potwierdzonym zakażeniem RSV wynosi 1-3%. Zakażenie wirusem RS może być także przyczyną istotnych powikłań ze strony układu oddechowego i istnieje duże prawdopodobieństwo, że koreluje z wystąpieniem astmy oskrzelowej.

Zakażenie RSV leczy się objawowo (bronchodilatatory, kortykosteroidy), a jego przebieg determinowany jest wiekiem oraz stanem klinicznym dziecka. Należy stwierdzić, że w odniesieniu do placebo, stosowana farmakoterapia objawowa nie wykazuje wyższej skuteczności w kontrolowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Brak przyczynowego leczenia zakażeń RSV skutkuje koncepcją kliniczno-terapeutyczną zastosowania metody lub metod zapobiegających wystąpieniu zakażenia RSV. Należą do nich postępowanie nefarmakologiczne oraz farmakologiczne. Postępowanie nefarmakologiczne to odpowiednia edukacja rodziców, opiekunów, personelu medycznego dotycząca zmniejszenia ryzyka ekspozycji i przenoszenia wirusa RS. W czasie trwania sezonu zakażeń RSV (w Polsce od listopada do kwietnia) należy stosować się do prostych zaleceń jak częste mycie rąk, unikanie kontaktu ze starszymi dziećmi, zakaz ekspozycji na dym tytoniowy, nie uczęszczanie do żłobka dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia, szczególnie w 1 roku życia, stosowanie odpowiedniej diety, szczególnie u noworodków z niską masą urodzeniową.

Zgodnie z oceną Amerykańskiej Akademii Pediatrii oraz grupy ekspertów europejskich, jedynym swoistym postępowaniem profilaktycznym jest stosowanie humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciwko RSV – paliwizumabu (Synagis®).

Metaanaliza efektywności klinicznej AOTM (listopad 2007) wykazała brak istotnego statystycznie wpływu paliwizumabu na ryzyko zgonu niemowląt ogółem oraz zgonu związanego z infekcją RSV. Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu zmniejsza o 51% ryzyko hospitalizacji niemowląt z powodu zakażenia RSV. W porównaniu z placebo, stosowanie profilaktyczne paliwizumabu zmniejsza o 50% ryzyko hospitalizacji niemowląt w oddziale intensywnej terapii.

Całkowity koszt refundacji programu terapeutycznego profilaktyki paliwizumabem jest zbyt wysoki. W Polsce profilaktyka paliwizumabem finansowana była przez NFZ w ramach procedury farmakoterapii niestandardowej do 2007 r. W rekomendacji z listopada 2007 Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych profilaktycznego w ramach tej procedury, stosowania paliwizumabu uzasadniając, że wykazana efektywność kliniczna (w tym przede wszystkim brak wpływu na redukcję śmiertelności, tylko przypuszczalnie wpływa na częstość powikłań związanych z zakażeniem RSV) nie równoważy kosztów, które uzasadniałyby dalsze jej stosowanie. Ważnymi elementami, które należy brać pod uwagę dla ponownie ocenianej technologii są:

- brak przyczynowego leczenia zakażeń RSV,
- stosowana obecnie farmakoterapia objawowa zakażenia RSV wykazuje porównywalną skuteczność w kontrolowanych wieloośrodkowych badaniach klinicznych z placebo,
- skuteczność kliniczna paliwizumabu jest bezdyskusyjna ponadto refundacja dotyczy dzieci i istnieje społeczna presja ponieważ wynika z możliwości złego rokowania (zgon, powikłania).

Dając indywidualnie pod rozwagę decyzję o finansowaniu bądź nie finansowaniu, należy postawić pytanie czy Rada może nie rekomendować leku bez szczepionki, która zapobiega zakażeniom (śmiertelność w Europie i w Polsce 1-3%), dla której nie ma skutecznej farmakoterapii, a tę, którą dysponujemy możemy uznać za placebo? Brak pozytywnej rekomendacji może być uzasadnione tylko tym, że obywateli na to nie stać. Należy dzieciom tę szczepionkę podawać, bo nie ma skuteczniejszej i lepszej porównywalnej alternatywy.

9.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Ewa Helwich

Problem dotyczy populacji noworodków, które jeszcze kilka lat temu nie przeżywały z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych. Dzieci te wymagają specjalnej ochrony, spędzają wiele miesięcy w szpitalach na oddziale intensywnej opieki medycznej i pomimo wsparcia oddechowego (respiratorów), nie udaje się uniknąć dezorganizacji dojrzewania płuc. Szczególnie w 1 i 2 roku życia dzieci są bardziej narażone na infekcje dróg oddechowych, a konsekwencje takich infekcji są niezmiernie poważne. Zakażenie wirusem RS może nawet skończyć się gonem dziecka, ponieważ w bardzo wąskich drogach oddechowych noworodka wirus może wywołać skurcz oskrzeli i dziecko dusi się. Jeszcze niedawno nie dało się wykazać efektywności kosztów podjętych przy podawaniu dzieciom preparatów, które mają zapobiegać ciężkim zachorowaniom, ale dzięki ukazaniu się w zeszłym roku raportu brytyjskiego, można wykazać, że efektywność kosztowa istnieje. Koszt ratowania życia i zdrowia noworodka przedwcześnie urodzonego jest wysoki. Aby skutecznie zapobiec zachorowaniom na RSV paliwizumab musi być podawany przed rozpoczęciem sezonu od listopada do kwietnia, czyli w pięciu dawkach. Synagis jest preparatem przewidzianym do podawania noworodkom i niemowlętom z wrodzoną chorobą serca, która z jakiś powodów nie może być natychmiast leczona chirurgicznie, przy czym liczba tych dzieci jest znacznie mniejsza niż populacja ze wskazania we wniosku. Podawanie paliwizumabu jest sposobem najbardziej efektywnym w profilaktyce zakażeń RSV. Ważne jest czy dziecko posiada rodzeństwo, które chodzi do szkoły, bo stanowi ono potencjalny czynnik ryzyka zakażenia. Poza tym w obecności takiego noworodka nie wolno palić papierosów, dziecko nie może uczęszczać do żłobka, przedszkola, jednak to są tylko półśrodki, które nie przynoszą efektu. Po zaszczepieniu ryzyko zachorowania jest istotnie obniżone, a nawet o 100% w przypadku 5-krotnego podania. Z doniesień z Europy Zachodniej, USA wynika, że po terapii paliwizumabem stopień ryzyka rozwinięcia w późniejszym okresie objawów astmy oskrzelowej jest obniżony nawet do 40%. Wskazana we wniosku grupa docelowa jest najlepsza do leczenia Synagisem, ponieważ jest to populacja ze znacznie obniżoną odpornością. Nie ma specyficznego leczenia zakażeń dolnych dróg oddechowych, dlatego ważne jest żeby te dzieci nie zachorowały. Dysplazja oskrzelowo-płucna ma szansę zniknąć przez rok lub dwa, pod warunkiem że zapewni się dziecku odpowiednie leczenie. Zdarza się tak, że twarde dane mówią o tym, że lek jest nieskuteczny, a *in vivo* okazuje się, że jest inaczej. Terapia paliwizumabem jest przyjęta standardowo w krajach europejskich i lekarze, którzy stosowali Synagis obserwują bardzo dobre efekty jego działania.

9.5 Dyskusja i ustalenia

Podczas dyskusji wymieniono następujące argumenty:

- W wynikach badań nie tylko nie było różnic w śmiertelności, ale także nie było różnic w liczbie istotnych interwencji medycznych (przyjęcie do OIT, wentylacja mechaniczna). Badania kliniczne nie wskazują na to, że istotne interwencje medyczne ulegają redukcji po zastosowaniu paliwizumabu. Punkt końcowy typu „hospitalizacja” jest bardzo trudny do interpretacji. Analiza, która została wykonana *post hoc* wskazuje na istnienie subpopulacji pacjentów zagrożonych infekcją wirusa RS. Z rachunku prawdopodobieństwa wynika, że zawsze można znaleźć podgrupę, w której badanie wykaże wyższą skuteczność danego preparatu, więc jeżeli analiza została wykonana po zakończonym badaniu (*post hoc*) ma ona wyłącznie charakter spekulacyjny. Dopóki nie będzie nowych twardych dowodów naukowych nie można rekomendować finansowania paliwizumabu.
- Brak jest dowodów na redukcję ryzyka zgonu.
- Rada Konsultacyjna AOTM jest ciałem merytorycznym i powinna ograniczać wpływy polityczne i emocjonalne na decyzje Rady. Rada powinna opierać się tylko na tym co wykazują badania kliniczne. Nie jest wykluczone, że kolejne badanie udowodni, iż w jakiejś podgrupie terapia paliwizumabem jest skuteczną immunoprofilaktyką. Niestety obecnie takich dowodów nie ma. Kosztów za LYG i QALY nie oceniano

w badaniach, te punkty zostały wymodelowane na zlecenie firmy w ramach modelu statystycznego.

- Argumenty z rozumowania klinicysty są bardzo ważne, ale Rada ma podejmować decyzje na podstawie twardych dowodów, a w tym przypadku te dowody są bardzo niskiej jakości.
- Farmakoterapia ma w standardach leczenia leki, które nie mają twardego punktu w zakresie zmniejszania śmiertelności, a jednak są stosowane, ponieważ z praktyki klinicznej wynika, że są skuteczne np. digoksyna, dlatego dla wąskiej grupy dzieci wczesnie urodzonych z dysplazją oskrzelowo-płucną paliwizumab powinien być dostępny.
- Można rekomendować finansowanie warunkowe do czasu przedstawienia dowodów naukowych.
- Większość europejskich krajów mimo niskich dowodów na skuteczność paliwizumabu stosuje ten preparat, bo nie ma innej opcji terapeutycznej.
- Skoro bogatsze kraje odrzucają propozycję finansowania uzasadniając to brakiem twardych dowodów i koniecznością dalszego zbadania, to Polska jako biedny kraj tym bardziej nie może sobie pozwolić na finansowanie tak kosztownej technologii. Można tylko się zgadzać na finansowanie technologii, które mają zadowalający poziom dowodowy. W tym przypadku istnieją argumenty typu klinicznego i społecznego, jednak w żadnym wypadku nie można pomijać kwestii kosztów, które są bardzo wysokie.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS.

Wynik głosowania: 3 za, 1 przeciw, 2 wstrzymały się. Wniosek przeszedł.

10. Zakończenie posiedzenia

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 17:15.