

**Protokół z posiedzenia 05/2007 Rady Konsultacyjnej  
4 października 2007 roku  
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**Obecni członkowie Rady Konsultacyjnej:**

Romuald Krajewski (do pkt. 31)  
Michał Myśliwiec  
Rafał Niżankowski  
Jacek Splawiński  
Krzysztof Łanda

**Osoby obecne, niebędące członkami Rady  
Konsultacyjnej:**

Rafał Zyśk  
Norbert Wilk  
Łukasz Andrzejczyk

**Nieobecni członkowie Rady Konsultacyjnej:**

Wojciech Bołoz  
Maciej Piróg  
Marek Wichrowski

**Wyszczególnienie osób obecnych (nie wyszczególnionych w poprzednich protokołach)**

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Majkowski	Założyciel Fundacji Epileptologii Prof. Jerzego Majkowskiego
Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień	Kierownik Kliniki Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie
Prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska	Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii I Diabetologii Instytut Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

**Przebieg spotkania:**

1. Rozpoczęcie spotkania - powitanie członków Rady Konsultacyjnej i innych uczestników posiedzenia przez Rafała Niżankowskiego.
2. Rafał Niżankowski przedstawił propozycję porządku posiedzenia. Zaproponował przesunięcie wyboru wiceprzewodniczącego Rady na kolejne posiedzenie, jak również omówienie konfliktów interesu bezpośrednio przed omawianymi zagadnieniami. Rada przyjęła porządek posiedzenia.
3. Rafał Niżankowski przedstawił Rafała Zyśk, jako nowego członka Rady Konsultacyjnej wskazanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia do uczestnictwa w pracach Rady w miejsce Krzysztofa Łandy. Wyjaśnił, że z uwagi na brak formalnego powołania Rafała Zyśk i odwołania Krzysztofa Łandy, obydwaj uczestniczą w posiedzeniu Rady, przy czym tylko Krzysztof Łanda ma prawo głosu przy głosowaniach Rady. Rafał Niżankowski na wniosek Michała Myśliwca poprosił Rafała Zyśk o przedstawienie się.

4. Rafał Niżankowski po wstępnym zaprezentowaniu protokołu 03/2007 z posiedzenia Rady w dniu 23 sierpnia 2007 r. zaproponował, aby członkowie Rady zapoznali się z protokołami 03/2007 i 04/2007 po posiedzeniu i przesłali drogą elektroniczną ewentualne uwagi do Łukasza Andrzejczyka w celu stworzenia wersji ostatecznej do akceptacji Rady na kolejnym posiedzeniu. Rada jednogłośnie wyraziła aprobatę. Rafał Niżankowski poprosił Łukasza Andrzejczyka o niezwłoczne przesyłanie protokołów z posiedzeń po ich utworzeniu do członków Rady, celem zgłoszenia poprawek oraz uzyskania wstępnej akceptacji ich treści.
  
5. Rafał Niżankowski przedstawił Radzie uchwały z uzasadnieniami z posiedzenia w dniu 6 września br. dotyczące rekomendacji Rady w sprawie leków: Zeldox, Ketrel, Serdolect, Erbitux; przedstawionymi Ministrowi Zdrowia. Rada zgłosiła uwagi do treści uzasadnienia uchwały 04/2007 oraz uchwały 05/2007. Rafał Niżankowski zobowiązał się do przekazania do Agencji ostatecznych wersji uchwał Rady uwzględniających zgłoszone uwagi.
  
6. Rada ustaliła termin kolejnych posiedzeń na 8 listopada 2007 r. i 22 listopada 2007 r. o godz. 11.00.
  
7. Rafał Niżankowski złożył wniosek o włączenie do raportu wstępnego przygotowywanego przez Agencję następujących informacji:
  - ocena zgodności z wytycznymi oceny technologii medycznych;
  - stosowanie i finansowanie technologii w innych systemach ochrony zdrowia;
  - sprawdzenie poprawności wyliczeń dokonanych w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę;
  - ocena i interpretacja wyników analiz dotyczących rozpatrywanych technologii.Wniosek jednogłośnie przyjęto.
  
8. Rafał Niżankowski poprosił Norberta Wilka o omówienie zastosowania terapii pregabaliną (Lyrica) w padaczce lekoopornej. Norbert Wilk stwierdził, że analiza skuteczności klinicznej budzi wiele zastrzeżeń względem wytycznych oceny technologii medycznych przede wszystkim dlatego, że nie jest oparta na wynikach przeglądu systematycznego. Nie przeprowadzono również wyszukiwania opracowań wtórnych. Analiza ekonomiczna zawiera jedynie koszty zakupu leków. Brak kosztów bezpośrednich niemedyceńskich. Koszt 1 QALY jest wysoki.
  
9. Rafał Niżankowski poprosił członków Rady o przedstawienie swoich konfliktów interesów w związku z omawianym tematem. Krzysztof Łanda poinformował, że w ostatnim czasie wykonywał oceny wiarygodności pewnych analiz na zlecenie firmy Pfizer na zlecenie z tejże firmy. Żaden inny członek Rady nie zgłosił konfliktu interesów. W wyniku głosowania Rady Krzysztof Łanda został wyłączony

z głosowania nad rekomendacją Rady w sprawie finansowania ze środków publicznych leku Lyrica (pregabalina).

10. Krzysztof Łanda stwierdził, że analiza, która nie odpowiada w pełni wymaganiom oceny technologii medycznych Agencji może zostać przez Radę odrzucona bez rozpatrywania jej wyników, ale nie musi. Czasami można na jej podstawie analiz o ograniczonej jakości wysnuwać wnioski, pomimo niedokładności analizy, braku precyzyjnych danych, czy nawet w przypadku jawnych manipulacji, wskazujących na większą opłacalność opcji, którą zainteresowany jest sponsor czy analityk. Rada może skorzystać w takim przypadku z przedstawionej analizy, dodatkowo np. konfrontując jej wyniki z wieloma innymi badaniami, czy analizami oraz przyjąć, że prezentowany w analizie z istotnymi ograniczeniami wynik odpowiada najlepszemu dla danego leku scenariuszowi pozytywnemu. Przykładem może być deklarowany przez producenta koszt 600 tys. za 1 QALY w analizie z istotnymi ograniczeniami – przy czym z uwagi na ograniczenia metodyczne można przyjąć uzyskany wynik za optymistyczny dla tej technologii. W odniesieniu do omawianego tematu, przy braku przeglądu systematycznego i koszcie 600 tyś. Za 1 QALY, który dalece przekracza granicę opłacalności rekomendowaną przez WHO, oraz braku podstawowych danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, Rada mimo to może wyciągnąć wnioski i wystąpić o zlimitowanie go do najtańszego leku w tej grupie.
11. Rafał Niżankowski przywitał Jerzego Majkowskiego i poprosił o przedstawienie standardowego leczenia padaczki lekoopornej. Jerzy Majkowski stwierdził, że nie ma sztywnej definicji padaczki lekoopornej. Określa się ją na podstawie liczby napadów podczas prowadzenia terapii. U niektórych może być to jeden napad w miesiącu, a u innych raz na kilka miesięcy i mówimy o padaczce lekoopornej. Leczenie najczęściej opiera się na dwóch, a u ok. 10% chorych opiera się na trzech lekach. Karbamazepina jest najczęściej stosowanym lekiem w padaczce odogniskowej.
12. Jacek Spławiński zapytał, jakie jest miejsce pregabaliny w leczeniu padaczki lekoopornej. Jerzy Majkowski stwierdził, że działanie przeciwpadaczkowe pregabaliny nie jest najmocniejsze, w porównaniu do gabapentyny. Głównie działa anksjolitycznie, przy czym nie występują interakcje, jak przy gabapentynie. W 30-40% przypadków chorych z padaczką występuje problem stanów lękowych, nerwicowych, depresyjnych.
13. Michał Myśliwiec poprosił o sprecyzowanie wskazania do użycia pregabaliny w padaczce. Jerzy Majkowski odpowiedział, że musi to być padaczka lekooporna, czyli o dużej ilości napadów, pomimo stosowania terapii oraz wszystkie objawy towarzyszące, m.in. lęki, depresje.
14. Michał Myśliwiec zapytał, jak duża grupa chorych na padaczkę ma objawy, w których zalecałby Pan stosowanie pregabaliny. Jerzy Majkowski stwierdził, że 30-40% chorych na padaczkę możemy określić jako lekoopornych, przy rozpoznaniu padaczki przewlekłej. Z tej grupy około 50% chorych ma wskazania do zastosowania leczenia pregabalina.
15. Rafał Niżankowski zapytał, z jakimi lekami powinniśmy porównywać pregabalinę. Jerzy Majkowski wymienił gabapentynę i topamax.
16. Romuald Krajewski zapytał, czy istnieje stanowisko Polskiego Towarzystwa Epileptologów co do kryteriów stosowania, pregabaliny i dostępu do niej przez

chorych. Jerzy Majkowski stwierdził, że PTE nie ma wyrobionego zdania na ten temat z uwagi na brak doświadczeń w tej materii.


17. Norbert Wilk poprosił Jerzego Majkowskiego o wskazanie możliwości zdefiniowania wskazań do stosowania pregabaliny w przypadku jej refundacji, aby zasadność jej użycia u chorych była możliwa do zweryfikowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Jerzy Majkowski wyróżnił elementy niezbędne do określenia wskazania, jako:
  - liczba napadów,
  - rodzaj napadów,
  - stan psychiczny chorego,
  - zadowolenie chorego z terapii dotychczasowym lekiem (jako czynnik niewymierny).
18. Romuald Krajewski zapytał, czy PTE byłoby w stanie wdrożyć procedurę kwalifikacji chorych, w oparciu o powyższe wskazania. Jerzy Majkowski stwierdził, że PTE mogłoby stworzyć definicje i zakres wskazań do zastosowania terapii tym lekiem.
19. Michał Myśliwiec poprosił o ustosunkowanie się Jerzego Majkowskiego w kwestii zastosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym. Jerzy Majkowski stwierdził, że silniejsze przesłanki optują za użyciem jej w padaczce lekoopornej, niż w bólu neuropatycznym.
20. Rafał Niżankowski podziękował Jerzemu Majkowskiemu za udział w posiedzeniu. Poprosił członków Rady o przedstawienie swoich opinii w kwestii rekomendacji dotyczącej finansowania leczenia padaczki lekoopornej preparatem pregabalina (Lyrica)
21. Krzysztof Łanda zauważył, że w oparciu o wypowiedź Jerzego Majkowskiego, wskazanie do stosowania pregabaliny (Lyrica) może być zawężone do padaczki lekoopornej z zaburzeniami lękowymi, ale konieczne jest przeprowadzenie stosownych analiz dla tak zdefiniowanego wskazania.
22. Jacek Sławiński stwierdził, że Rada musi opierać się na wskazaniach, w jakich lek jest zarejestrowany. Norbert Wilk stwierdził, że w charakterystyce produktu leczniczego są trzy wskazania: ból neuropatyczny, padaczka, uogólnione zaburzenia lękowe.
23. Rafał Zyśk zwrócił uwagę na fakt, iż Minister Zdrowia do podjęcia decyzji będzie potrzebował precyzyjnego określenia lekooporności.
24. Rafał Niżankowski spytał o sposób refundowania leków przeciwpadaczkowych drugiego rzutu, tj.: gabapentyny, topamaxu, lamotryginy, lewetyracetamu. Norbert Wilk odpowiedział, że są one refundowane na zasadzie ryczału i ryczału z dopłatą pacjenta.
25. Krzysztof Łanda stwierdził, że Rada ma wątpliwości, co do skuteczności leku, profilu bezpieczeństwa, są przesłanki o działaniu anksjolitycznym, ale nikt nie przedstawił na to dowodów, brak oceny siły interwencji w stosunku do opcji w oparciu o przegląd systematyczny.

26. Rafał Niżankowski zarządził głosowanie nad wnioskiem: Rada z uwagi na nieakceptowalny poziom wiarygodności analizy klinicznej i ekonomicznej, nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania ze środków publicznych leczenia padaczki lekoopornej lekiem Lyrica (pregabalina). Jacek Sławiński zasugerował, że Rada powinna się zapoznać z materiałami dotyczącymi drugiego wskazania dla stosowania pregabaliny (Lyrica), zanim podejmie decyzję dotyczącą rekomendacji. Rafał Niżankowski przychylił się do jego wniosku.
27. Rafał Niżankowski powitał Adama Stępnia i zapytał jak obecnie leczy się ból neuropatyczny. Adam Stępień w odpowiedzi wyjaśnił, że ból neuropatyczny to ból powstały w wyniku uszkodzenia nerwu obwodowego. Uszkodzenie może być lekkie urazowe, lub zapalne. Leczenie polega na zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych, a wyjątkowo opornych przypadkach opioidów. Najczęściej stosuje się leki przeciwpadaczkowe. Zakłada się, że około połowa chorych, przy rozwiniętej fazie cukrzycy, czyli przynajmniej po 10 latach choroby, odczuwa ból neuropatyczny. Stosuje się karbamazepinę, lek skuteczny i tani. Występują niestety skutki uboczne: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, senność szczególnie uciążliwe u ludzi starszych. W takich wypadkach stosuje się leki antydepresyjne starej generacji, niestety one również mają wiele przeciwwskazań. Omawiana tu pregabalina, jest rekomendowana przez IFNS jako lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego. Lek ten cechuje dobra tolerancja, szybkość działania. W skali NNT skuteczność amitryptyliny wynosi 2,1, a pregabaliny 4.
28. Rafał Niżankowski zapytał, dla jakiej grupy pacjentów Adam Stępień proponowałby pregabalinę. Adam Stępień odpowiedział, że u pacjentów, u których wykazano, że karbamazepina jest nieskuteczna i mają przeciwwskazania do stosowania leków przeciwdepresyjnych. Jest to około 10 – 20 % chorych na cukrzycę.
29. Jacek Sławiński poprosił o porównanie gabapentyny i pregabaliny. Adam Stępień stwierdził, że skuteczność pregabaliny jest około 10 – 15% wyższa, tak jak szybkość jej reakcji. Ponadto gabapentyna wymaga dużych dawek, co zwiększa nasilenie działań niepożądanych.
30. Rafał Niżankowski podziękował Adamowi Stępnia za udział i ogłosił 15 minutową przerwę.
31. Rafał Niżankowski poprosił Norberta Wilka o przedstawienie zastosowania Naglazyme (galsulfazy) w mukopolisacharydozie typu VI. Norbert Wilk stwierdził, że wniosek nie jest całkowicie zgodny z wytycznymi. Ponadto dodał, że badanie zawarte w analizie skuteczności klinicznej jest bardzo wątpliwej jakości oraz, że brak jest innych badań. W związku z omawianym tematem, jest bardzo wielki nacisk mediów.
32. Rafał Niżankowski powitał Annę Tylki-Szymańską i poprosił o krótką charakterystykę choroby i leczenia omawianego właśnie przez Radę. Anna Tylki-Szymańska stwierdziła, iż jest to choroba monogenowa, spowodowana mutacją genową w lizosomie każdej komórki. Nasilenie mutacji nie jest jednakowe we wszystkich narządach i zależy od napływu substratu i reaktywności enzymu. Choroba ma charakter narastający, tzn. z narastającymi skutkami spichrzania. Proces patologiczny rozpoczyna się jeszcze przed urodzeniem. Leczenie tu omawiane jest leczeniem enzymatycznym, tzn. jest to podawanie deficytowego produktu białkowego.

W Polsce leczy się jedynie pacjentów z I typem mukopolisacharydozy. Problem choroby polega na postępującym przebiegu choroby i na jej heterogeniczności. Problem z badaniami choroby jest podyktowany nierównomierną progresją choroby i niewielką liczbą pacjentów. Przy chorobach tego typu stosuje się błędne założenie przy ocenie skuteczności klinicznej leczenia. Jest to choroba nieuleczalna, można jedynie hamować progresję. Nie można ponadto określić skuteczności leku, ponieważ u każdego pacjenta, na każdym etapie życia ta skuteczność będzie inna. Rafał Niżankowski stwierdził, że przy skuteczności klinicznej bierze się pod uwagę głównie wydłużenie przeżycia. Krzysztof Łanda dodał, że bierze się również pod uwagę wszystkie parametry klinicznie istotne, odczuwalne przez pacjenta i/lub możliwe do zaobserwowania przez lekarza.

33. Michał Myśliwiec zapytał, jaka jest liczba chorych w Polsce. Anna Tylki-Szymańska odpowiedziała, że jest 3 zidentyfikowanych chorych.
34. Jacek Spławiński poprosił o wyjaśnienie metody oceny skuteczności leku dla poszczególnych pacjentów. Anna Tylki-Szymańska wyjaśniła, że wykonuje się badanie biochemiczne, polegające na stwierdzeniu głębokiego deficytu enzymatycznego, tj. poniżej 10 % reaktywności enzymu lizosomalnego.
35. Krzysztof Łanda zapytał o wpływ na poszczególne tkanki leku wprowadzonego dożylnie. Anna Tylki-Szymańska stwierdziła, że nie można tego z pewnością ocenić. Wynika to ze zróżnicowanego napływu substratu do poszczególnych tkanek i reaktywności enzymu. Dla tych samych tkanek u jednego pacjenta mogą być różne wyniki.
36. Krzysztof Łanda zauważył, że przeprowadzone przez producenta badanie nie może być traktowane jak randomizowane z uwagi na nieprawidłowości w randomizacji, o czym świadczą liczne występujące różnice cech wejściowych. Grupa badana (poddana działaniu leku) była bardziej obciążona, różne poważne działania niepożądane występują w grupie badanej, a w grupie porównywanej – nie, bądź w niewielkim stopniu. Rozwój dzieci prowadzi per se do umożliwienia im zwiększenia długości chodu. Autorzy wymodelowali wyniki, z których wynika różnica w chodzie 92 m i twierdzą, że na podstawie tego modelowania nie można stwierdzić różnic w grupie badanej i porównywanej. Takie przeprowadzenie randomizacji, ale jednak utworzenie grupy kontrolnej, odbierałbym wręcz jako dowód na brak skuteczności tego leku.
37. Rafał Niżankowski stwierdził, że według przedstawionych analiz po 24 tygodniach jest obserwowana zmiana u obydwu grup. Różnica w długości chodu obu grup, obserwowana w okresie zaślepienia wynosiła 14 m względem placebo.
38. Jacek Spławiński zauważył, że istnieje duże prawdopodobieństwo, iż nie można stworzyć odpowiedniej grupy badanej, z uwagi na duże rozproszenie i tak już niewielkiej liczby chorych.
39. Krzysztof Łanda stwierdził, że stosowanie tego leku u dzieci przy tak dużej ilości działań niepożądanych i tak niewielkich deklarowanych korzyściach zdrowotnych jest niewskazane do czasu przedstawienia dowodów na efektywność kliniczną. Takich na dzień dzisiejszy nie przedstawiono, a wyniki przedstawionych doniesień rodzą poważne wątpliwości co do przydatności leku w ogóle.

40. Rafał Nizankowski powiedział, że są słabe dowody, efekt kliniczny jest wątpliwy, a lista działań niepożądanych jest ogromna. Ponadto koszt terapii jest bardzo wysoki. Podał pod głosowanie wniosek: „Rada nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania stosowania galsulfazy (Naglazyme) w mukopolisacharydozie typu VI z powodu:
- niskiej jakości badania klinicznego;
  - słabego efektu klinicznego i wielu działań niepożądanych;
  - wysokiego kosztu.
- Wyniki głosowania: za 3, przeciw 1. W wyniku głosowania wniosek przeszedł.
41. Jacek Spławiński zgłosił votum separatum o treści: „Brak dostatecznych danych i przedstawione dane nie nadają się do oceny zgodnej z naszymi wytycznymi.
42. Rafał Nizankowski, w związku z brakiem quorum, poprosił o przedyskutowanie przez Radę terapii lekiem Lyrica (pregabalina) w bólu neuropatycznym.
43. Jacek Spławiński stwierdził, że chciałby, aby płatnik publiczny przynajmniej współpłacił za leczenie. Zasugerował, iż Rada powinna zwrócić szczególną uwagę na chorych. Norbert Wilk zauważył, że myślenie jedynie o tej grupie chorych dyskryminuje inne grupy, zarówno chorych, jak i zdrowych.
44. Rafał Nizankowski powiedział, że ma poważne wątpliwości, czy można taki lek wpisać na listę leków refundowanych w Polsce z uwagi na koszt, biorąc pod uwagę fakt, że w Kanadzie tego nie zrobiono.
45. Michał Myśliwiec zauważył, że Rada nie ma dowodów head to head, że gabapentyna jest gorsza od pregabaliny, nie ma też takiej grupy, która nie oddziałuje na amitryptylinę.
46. Rafał Nizankowski poprosił o określenie się członków Rady, czy są za rekomendacją finansowania tej technologii. 2 członków Rady było przeciw, 1 za. Wniosek dotyczący rekomendacji finansowania tej technologii, w związku z brakiem quorum, zostanie poddany pod głosowaniu na następnym posiedzeniu Rady.
47. Rafał Nizankowski zarządził głosowanie nad wnioskiem Jacka Spławińskiego, aby nie rekomendować finansowania leczenia preparatem Lyrica w padaczce lekoopornej. Za 3 głosy. Wniosek dotyczący rekomendacji finansowania tej technologii, w związku z brakiem quorum, zostanie poddany pod głosowaniu na następnym posiedzeniu Rady.

  
Rafał Nizankowski  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej