

Protokół z posiedzenia 06/2007 Rady Konsultacyjnej
8 listopada 2007 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych

Obecni członkowie Rady Konsultacyjnej:

Romuald Krajewski
Rafał Niżankowski
Jacek Spławski
Marek Wichrowski

Nieobecni członkowie Rady Konsultacyjnej:

Wojciech Bołoz
Maciej Piróg
Michał Myśliwiec
Rafał Zysk

Osoby obecne, niebędące członkami Rady Konsultacyjnej:

Norbert Wilk
Rafał Wójcik
Łukasz Andrzejczyk
Kinga Płaciszewska
Anna Tyłki-Szymańska
Jolanta Więckowska
Mirosław Zieliński

Wyszczególnienie osób obecnych (nie wyszczególnionych w poprzednich protokołach)

Prof, dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska	Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii I Diabetologii; Instytut Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.
Dr Jolanta Więckowska	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Była przedstawiciel Polski przy Komitecie ds. Sierocych Produktów Medycznych (COMP) przy EMEA.
Mirosław Zieliński	Przewodniczący Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich - Orphan.
Dr Małgorzata Budasz- Świdarska	Departament Polityki Lekowej i Farmacji; Ministerstwo Zdrowia.
Dr Gabriela Ofierska	Departament Gospodarki Lekami; Narodowy Fundusz Zdrowia.
Kinga Płaciszewska	Wydział Administracyjny; Agencja Oceny Technologii Medycznych.

1. Rozpoczęcie posiedzenia

- 1.1 Rafał Niżankowski rozpoczął posiedzenie o godzinie 11.25. Powitał obecnych członków Rady Konsultacyjnej i innych uczestników posiedzenia. Poprosił również uczestników biorących po raz pierwszy udział w posiedzeniu Rady o zaprezentowanie swojej osoby.
- 1.2 Rada przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Rafała Niżankowskiego.

2. Ustalenie terminu kolejnego posiedzenia

Rada ustaliła termin kolejnego posiedzenia na 22 listopada, na godzinę 11.00. Na prośbę Norberta Wilka Rada przyjęła termin 8 posiedzenia na 20 grudnia br.

Konflikty interesów

Członkowie Rady przedstawili swoje potencjalne konflikty interesów w związku z tematami omawianymi na bieżącym posiedzeniu:

- Rafał Niżankowski wygłaszał wykład na temat choroby zakrzepowo zatorowej dla firmy Pfizer.
- Jacek Spławiński poinformował, że jest członkiem Rady Naukowej firmy Polfa Warszawa.
- Pozostali członkowie Rady nie zgłosili żadnych konfliktów interesów.

Rada w drodze głosowania podjęła decyzję o nie wyłączeniu żadnego z członków z dyskusji i głosowań nad rekomendacjami Rady.

Akceptacja protokołów z poprzednich posiedzeń

Łukasz Andrzejczyk zaprezentował poprawki do protokołów 03/2007, 04/2007 i 05/2007 zaproponowane przez członków Rady. Rada zaakceptowała ostateczne wersje protokołów w drodze głosowania.

Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia preparatem: pregabalina (Lyrica) padaczki lekoopornej

Przypomnienie argumentów w dyskusji z poprzedniego posiedzenia

Łukasz Andrzejczyk, na prośbę Rafała Niżankowskiego przeczytał fragmenty protokołu 05/2007, dotyczące omawianego na poprzednim posiedzeniu Rady stosowania pregabaliny (Lyrica) w padaczce lekoopornej.

Dyskusja

Rafał Wójcik na prośbę Rafała Niżankowskiego przedstawił krótkie streszczenie analizy weryfikacyjnej przygotowanej dla stosowania pregabaliny w padaczce lekoopornej:

- Brak dostępnych danych o bezpośrednim porównaniu skuteczności klinicznej z innymi lekami.
- Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej z gabapentyną wykonano w oparciu o porównanie obu leków do placebo.
- Gabapentyną jest finansowana na zasadzie ryczałtu i dopłaty pacjenta. Koszt DDD wynosi ok. 67 zł, kwota refundowana przez NFZ to 59,96, a dopłata pacjenta wynosi ok. 8 zł.

Rafał Niżankowski stwierdził, że Rada mogłaby rekomendować finansowanie przy wspólnym występowaniu padaczki lekoopornej i uogólnionych stanów lękowych.

Marek Wichrowski stwierdził, że cena pregabaliny jest dużo wyższa niż innych leków w tej grupie. Pregabalina to 8-10 zł, a alternatywa 0,24 zł. Jeżeli lek jest drogi i skuteczny w wąskim wskazaniu, należy dokładnie określić kryteria do jego stosowania.

Rafał Niżankowski zauważył, że wniosek jest słabo przygotowany, brak dobrze opracowanej analizy. Na podstawie dobrej analizy Rada mogłaby rekomendować pregabalinę jako odpowiednik gabapentyny, gdyby nie miało to wpływu na budżet płatnika i miałoby sens medyczny. Pregabalina mogłaby być w tej samej grupie co gabapentyna.- pozwoliło by to lekarzom na wybór, co do stosowania pregabaliny we wskazaniu ze stanami lękowymi.

5.3 Ustalenia w sprawie przyjęcia propozycji rekomendacji

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wniosek: W oparciu o zgłoszony wniosek Rada nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania ze środków publicznych leczenia padaczki lekoopornej preparatem pregabalina (Lyrica). Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Romuald Krajewski zasugerował, iż w uzasadnieniu do rekomendacji powinna znaleźć się informacja o tym, że przy zawężonym wskazaniu do padaczki lekoopornej ze stanami lękowymi lek ten warto byłoby finansować przy założeniu, że wpłynąłby taki wniosek. Jacek Spławiński stwierdził, że taką informację należałoby zawrzeć w oddzielnym piśmie -Rafał Niżankowski przychylił się do jego sugestii.

Małgorzata Budasz-Świdorska zwróciła się z prośbą do Rafała Niżankowskiego o umieszczanie w rekomendacjach informacji o grupie docelowej pacjentów dla rozpatrywanej technologii.

6. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia preparatem: pregabalina (Lyrica) bólu neuropatycznego

6.1 Przypomnienie argumentów w dyskusji z poprzedniego posiedzenia

Łukasz Andrzejczyk na prośbę Rafała Niżankowskiego przeczytał fragmenty protokołu 05/2007, dotyczące omawianego na poprzednim posiedzeniu Rady stosowania pregabaliny (Lyrica) w bólu neuropatycznym.

6.2 Dyskusja

Romuald Krajewski zapytał, czy w dostępnych materiałach znajduje się porównanie pregabaliny z amitryptyliną, lub z amitryptyliną i karbamazepiną. Rafał Wójcik odpowiedział, że z uwagi na brak bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej, wykonano modelowane porównanie z amitryptyliną. Ponadto, analizę ekonomiczną wykonano tylko w oparciu o koszty leków z poniższego modelowania w dwóch wariantach:

- Wariant 1 - pregabalina finansowana zgodnie z zasadami przyjętymi dla tej grupy, w której znajduje się gabapentyna.
- Wariant 2 - proponowane jest utworzenie wspólnej grupy dla gabapentyny i pregabaliny. W tym wypadku, roczny koszt terapii, ponoszony przez płatnika publicznego jest o połowę niższy. Jednakże analiza ekonomiczna została wykonana dla 12 tygodniowego horyzontu czasowego i proporcjonalnie przekształcona na okres roczny.

Rafał Niżankowski stwierdził, że wniosek pod kątem analizy ekonomicznej jest słabo przygotowany i Rada nie może na jego podstawie wydać pozytywnej rekomendacji.

Jacek Spławiński zauważył, że analiza skuteczności klinicznej jest przekonująca. W porównaniu ze skutecznością karbamazepiny, pregabalina jest dużo skuteczniejsza. Rada mogłaby rekomendować refundację pregabaliny w bólu neuropatycznym w cukrzycy, jako w chorobie przewlekłej; byłoby to daleko idące ograniczenie.

Romuald Krajewski powiedział, że pregabalina jest niewiele skuteczniejsza od amitryptyliny, która jest skuteczna w ok. 70% przypadków. Terapię pregabalina można by stosować w przypadku nieskuteczności standardowego leczenia, ale wnioskodawca zmierza do umieszczenia tego leku na liście leków refundowanych.

Rafał Niżankowski zaznaczył, że lek prawdopodobnie będzie stosowany w neuropatii cukrzycowej, a nie tylko w bólu neuropatycznym.

Romuald Krajewski poprosił o ustosunkowanie się Rafała Wójcika do kosztu 21.000 zł za 1 QALY wyliczonego przez producenta. Rafał Wójcik stwierdził, że koszt ten został oparty na podstawie przeniesienia kosztów 12 tygodniowej terapii na terapię całoroczną przez co jest mało wiarygodny.

6.3 Ustalenia w sprawie przyjęcia propozycji rekomendacji

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wniosek w brzmieniu: „Rada rekomenduje finansowanie ze środków publicznych stosowanie pregabaliny w bólu neuropatycznym”. Wniosek został jednogłośnie odrzucony.

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wniosek w brzmieniu: „Rada rekomenduje finansowanie ze środków publicznych stosowanie pregabaliny w bólu neuropatycznym występującym w cukrzycy”. 2 głosy za, 2 głosy przeciw. Wniosek nie przeszedł.

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wniosek w brzmieniu: „Rada wystąpi z sugestią do Ministra Zdrowia o finansowanie stosowania pregabaliny we wskazaniach zawężonych do przypadków potwierdzonego braku skuteczności klasycznych leków”. Wniosek jednogłośnie przeszedł.

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wniosek w brzmieniu: „W uzasadnieniu do rekomendacji zawarta zostanie sugestia dla Ministra Zdrowia, co do stosowania pregabaliny w zawężonym wskazaniu”. 1 za 3 przeciw. Wniosek nie przeszedł. Rada ustaliła, że przekaże tą sugestię w oddzielnym piśmie.

7. Przyjęcie treści uzasadnienia do uchwały 06/2007, dotyczącej rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii preparatem: galsulfaza (Naglazyme) w mukopolisacharydozie typu VI

Rafał Niżankowski po wysłuchaniu opinii Rady i Norberta Wilka stwierdził, że Rada będzie przekazywać do Agencji uchwaloną rekomendację wraz z uzasadnieniem, w ciągu tygodnia od otrzymania propozycji uzasadnienia rekomendacji, sporządzonej przez Agencję.

8. Przerwa kawowa

Rafał Niżankowski ogłosił 20 minutową przerwę.

9. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia preparatem: alglukozydaza alfa (Myozyme) choroby Pompego

9.1 Przedstawienie tematu przez Rafała Wójcika

Rafał Wójcik na prośbę Rafała Niżankowskiego, przedstawił krótkie streszczenie analizy weryfikacyjnej przygotowanej dla stosowania alglukozydazy alfa (Myozyme) w chorobie Pompego:

- wyróżnia się 3 grupy pacjentów: niemowlęta, chorzy z postacią wczesną (do 13 roku życia) i dorosłą.
- Odnaleziono jedno badanie z historyczną grupą kontrolną. U niemowląt stosowano w nim dwie dawki, a doboru dawki dokonywano w sposób losowy. Porównano wynik grupy badanej z historyczną grupą kontrolną po kątem przeżycia do 18 miesiąca łącznie, bez konieczności stosowania inwazyjnego wspomaganie oddechu. Pozostałe wyniki grupy otrzymującej 40 mg/ kg masy ciała co 2 tyg. leku, były porównywane do wyników grupy otrzymującej 20 mg/ kg masy ciała co 2 tyg. Wyniki badania pod względem przeżycia do 18 msc. życia wykazują znaczną korzyść w grupie leczonej, w stosunku do grupy historycznej.
- Inne badania (nie RCT) wykazują że 20 - 75% pacjentów leczonych alglukozydazą alfa umiera, w okresie obserwacji
- Koszt leczenia terapii pacjenta bez alglukozydazy alfa wnioskodawca przedstawił na podstawie przebiegu choroby u 1 pacjenta.
- Brak wyników badań klinicznych dla wczesnej i dorosłej postaci choroby, 1 badanie jest w trakcie realizacji.

9.2 Powitanie zaproszonych gości

Rafał Niżankowski powitał zaproszonych gości, określił czas i charakter ich uczestnictwa.

9.3 Przedstawienie opinii przez Annę Tyłki-Szymańską

Rafał Niżankowski poprosił prof. Annę Tyłki-Szymańską o wypowiedź w kwestii omawianego tematu.

Anna Tyłki-Szymańska powiedziała, że choroba Pompego polega na defekcie enzymu katalizującego glikogen. Alglukozydazą działa w mięśniach i jej deficyt powoduje odkładanie się glikogenu w lizosomach i prowadzi stopniowo do nieodwracalnego zniszczenia komórki mięśniowej. Choroba ma dwa fenotypy: ciężki, kiedy aktywność rezydualna enzymu jest prawie zerowa - jest to postać niemowlęca, charakteryzująca się ciężką kardiomiopatią oraz postać młodzieńcza kiedy aktywność rezydualna enzymu jest niewiele większa, ale wystarczająca, aby nie doprowadzić do kardiomiopatii, jednakże powoduje postępującą wiotkość/uszkodzenie mięśni. Najczęściej powoduje niedoczynność mięśni oddechowych (przepony, mięśni międzyżebrowych). Leczenie polega na podawaniu dużych ilości biotechnologicznie otrzymanego enzymu. Efektywność kliniczna jest ciężka do określenia. Podejrzewa się, że przy podawaniu enzymu od bardzo wczesnego stadium choroby skuteczność mogłaby osiągnąć blisko 100%. W przypadku zastosowania enzymu u pacjentów, u których stwierdzono objawy kliniczne, czyli obumarcie części komórek mięśniowych, efekt ten będzie dużo mniejszy.

Rafał Nizankowski podziękował za wypowiedź Annie Tylki-Szymańskiej.

9.4 Przedstawienie opinii przez Jolantę Więckowską

Rafał Nizankowski poprosił Dr Jolantę Więckowską o wypowiedź.

Jolanta Więckowska przedstawiła informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Myozyme. Podkreśliła również, że lek ten miał bardzo silne podstawy do rejestracji w zakresie efektywności klinicznej. Powiedziała również, że około roku wcześniej, Zbigniew Religa - Minister Zdrowia przychylił się do pomysłu utworzenia specjalnej komisji zajmującej się chorobami rzadkimi, jak również refundacją leków stosowanych w ich leczeniu. Niestety dotychczas taki projekt nie wszedł w życie. Należy również zwrócić uwagę, że leczenie takich chorób nie prowadzi do wyzdrowienia.

Rafał Nizankowski podziękował za przedstawienie powyższych informacji.

9.5 Przedstawienie opinii przez Mirosława Zielińskiego

Rafał Nizankowski poprosił Mirosława Zielińskiego o wypowiedź. Mirosław Zieliński przekazał członkom Rady materiał zawierający indywidualne opinie chorych na chorobę Pompego, ich lekarzy oraz członków rodzin, na temat leku Myozyme, które są bardzo pozytywne. Poinformował również, że obecnie Unia Europejska (UE) uznała za priorytetowe leczenie chorób rzadkich. W większości krajów UE finansowane jest leczenie wszystkich zdiagnozowanych pacjentów. Poinformował również, iż według organizacji zajmujących się leczeniem choroby Pompego, ważne jest jak najszybsze rozpoczęcie terapii.

Rafał Nizankowski podziękował Mirosławowi Zielińskiemu za wypowiedź.

9.6 Pytania członków Rady do zaproszonych gości

Rafał Nizankowski poprosił członków Rady o pytania do zaproszonych gości.

Jacek Spławiński zapytał, czy istnieje jakaś terapia genowa dla tej grupy chorych. Anna Tylki-Szymańska powiedziała, że obecnie prowadzi się 3 ogromne prace na temat terapii genowych w chorobie Pompego. Wadą terapii genowej jest eliminacja komórek, czy też wirusów z tymi genami, co powoduje konieczność powtarzania terapii. Obecnie planuje się terapię genową z wykorzystaniem genu hamującego produkcję przeciwciał przeciw powyższym wirusom. Jacek Spławiński zapytał o odsetek chorych, u których występują takie przeciwciała. Anna Tylki-Szymańska powiedziała, że jest ich 20-70%. W związku z tym skuteczność leku u różnych pacjentów i w różnym okresie jest bardzo różna.

Romuald Krajewski zapytał o sposób finansowania leczenia choroby Pompego w krajach Europejskich. Jolanta Więckowska w odpowiedzi stwierdziła, że najlepiej rozwinięty system prezentuje Francja. Tam kwestie finansowania opiera się na negocjacjach, w których bierze udział pacjent, producent leku oraz strona rządowa, w postaci: ministerstwa zdrowia i ubezpieczyciela. Państwa Unijne zorganizowały specjalne komisje do spraw chorób sierocych, które indywidualnie ustalają sposób finansowania dla każdej terapii, często w oparciu o współfinansowanie przez producenta leku.

Romuald Krajewski poprosił o ustosunkowanie się do faktu, iż we Francji nie rekomenduje się finansowania i stosowania leku Myozyme w innej niż niemowlęca

postaci choroby. Mirosław Zieliński stwierdził, że wszystkie leczone tam przypadki, to postać późna. Jolanta Więckowska zasugerowała, że dotychczasowe badania wskazują na skuteczność w postaci niemowlęcej, a skuteczność w postaci późnej jest dopiero badana.

Romuald Krajewski zapytał ile świadectw na brak skuteczności leku lub informujących o skutkach niepożądanych otrzymało Forum na rzecz terapii chorób rzadkich - Orphan. Mirosław Zieliński odpowiedział, że raportów o działaniach niepożądanych lub o braku skuteczności nie było.

Jacek Spławiński zapytał, czy Krajowe Forum **na rzecz terapii chorób rzadkich** - Orphan otrzymuje jakiegokolwiek dotacje od producenta leku Myozyme. Mirosław Zieliński powiedział, że Forum nie otrzymuje żadnych dotacji.

Rafał Niżankowski zapytał, ile jest nowych przypadków choroby w ciągu roku w Polsce. Anna Tyłki-Szymańska odpowiedziała, że przy maksymalnej wykrywalności mogło by to być 1-2 przypadków rocznie.

9.7 Pożegnanie zaproszonych gości

Rafał Niżankowski podziękował za udział w posiedzeniu i pożegnał zaproszonych gości.

9.8 Dyskusja

Rafał Niżankowski otworzył dyskusję **nad** tematem leczenia choroby Pompego alglukozydazą alfa (Myozyme).

Jacek Spławiński zauważył, że lek ten jest skuteczny u niemowląt. Stwierdził, że mógłby być finansowany pacjentów w późnej postaci choroby, pod warunkiem współfinansowania ze strony producenta oraz badania przeciwciał.

Gabriela Ofierska stwierdziła, że EMEA zaznaczyła, iż lek jest skuteczny w przypadku niemowląt, ale nie ma dowodów klinicznych na jego skuteczność w późnej postaci choroby.

Rafał Niżankowski zauważył, że u niemowląt lek przedłuża przeżycie o 50%, ale zaawansowana kardiomiopatia i tak prowadzi do zgonu. Na skuteczność w późniejszej postaci brak dowodów klinicznych, a koszt roczny terapii wynosi ok. 1.230 tys. zł na osobę.

Marek Wichrowski zaproponował, aby Rada w przypadku omawiania terapii chorób sierocych, każdorazowo zasięgała opinii przedstawicieli pediatrycznej medycyny paliatywnej. Powiedział, że jest to ogromny problem etyczny. Część tego środowiska twierdzi, że nie powinno się w takich przypadkach stosować terapii uporczywej, z kolei inni twierdzą że powinno się stosować różne możliwe terapie do końca, niezależnie od kosztów.

Małgorzata Budasz-Świdorska stwierdziła, że w Ministerstwie Zdrowia powstał projekt zarządzenia powołującego komisję, która opierając się na rekomendacjach Rady Konsultacyjnej dotyczących finansowania, będzie monitorować wyniki leczenia pacjentów z chorobami rzadkimi.

Romuald Krajewski zauważył, że dobrze byłoby wyłączyć choroby rzadkie z finansowania ze środków publicznych i stworzyć inną formę finansowania.

9.9 Ustalenia w sprawie przyjęcia propozycji rekomendacji

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wnioszek w brzmieniu: „Rada rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych leczenia choroby Pompego alglukozydazą alfa, w noworozpoznanej i niemowlęcej postaci”. 3 głosy za, 1 przeciw. Wniosek przeszedł.

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wnioszek w brzmieniu: „Do przyjętej rekomendacji należy dodać warunek, że zostanie opracowany program terapeutyczny, który będzie określał kryteria włączania i wyłączenia pacjentów”. Wniosek jednogłośnie przeszedł.

Rafał Niżankowski poddał pod głosowanie wnioszek w brzmieniu: „Rada za 2 lata ponownie rozpatrzy problem finansowania leczenia choroby Pompego alglukozydazą alfa, w noworozpoznanej i niemowlęcej postaci”. Wniosek jednogłośnie przeszedł.

Marek Wichrowski zasugerował, że Rada powinna w przypadku leków sierocych w warunkach stanu terminalnego, bólu chronicznego wysłuchać opinii niezależnego eksperta. W jego przekonaniu, w przypadkach pediatrycznych mogłyby być to doc. Tomasz Dangel.

10. Zakończenie posiedzenia

Rafał Niżankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15.55.

dr hab. med. Rafał Niżankowski
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej
Agencja Geny Technologii Medycznych