



**Protokół z posiedzenia 01/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 24 stycznia 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (przewodniczący)
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński
Lek Rafał Zyśk

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Mgr Lidia Becla
Dr n. med. Zbigniew Król
Lek. med. Iga Lipska
Mgr Kinga Malottki
Lek. med. Bogusława Osińska
Lek. stom. Norbert Wilk

Nieobecni członkowie Rady:

Prof dr hab. Wojciech Bołoz
Dr n. med. Maciej Piróg
Prof. nadzw. Marek Wichrowski

Osoby zaproszone

Dr n. med. Małgorzata Budasz-Świdarska	Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji, Ministerstwo Zdrowia (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 1.1-5.5)
Artur Falek	Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji, Ministerstwo Zdrowia (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 1.1-5.5)
Lek. Ewa Kowalik	Instytut Kardiologii w Warszawie, Klinika Wad Wrodzonych Serca (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.2-5.3)
dr n. med. Marcin Kurzyna	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.2-5.3)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

- 1.1 Rafał Niżankowski rozpoczął posiedzenie o godzinie 11.15.
- 1.2 Rada przyjęła w drodze głosowania propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Rafała Niżankowskiego. Wynik głosowania 4 głosy za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.

2. Ustalenie terminu kolejnego posiedzenia

Rada potwierdziła ustalony termin kolejnego posiedzenia na 19 lutego br., na godzinę 11.00. Iga Lipska przedłożyła Radzie zestawienie wniosków refundacyjnych, które wpłynęły do Ministerstwa Zdrowia, a następnie zostały zlecone Agencji, w celu wydania rekomendacji w sprawie finansowania technologii medycznych (lekowych) ze środków publicznych. Rafał Niżankowski wraz z Zbigniewem Królem oraz Norbertem Wilkiem ustalił niezbędny zakres i kolejność realizacji wniosków.

Iga Lipska podkreśliła wymogi związane z koniecznością terminowego rozpatrywania zleconych przez MZ tematów w związku z Dyrektywą Przejrzystości oraz Ustawą

o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 29 czerwca 2007 r. (Dz. U. Nr 133 poz. 922).

3. Wyjaśnienie rozbieżności protokołu 06/2007 i rekomendacji Rady Konsultacyjnej w kwestii alglukozydazy alfa w chorobie Pompego.

Rada, w oparciu o wyjaśnienia Rafała Niżankowskiego uchwaliła, że prawidłowa treść rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania alglukozydazy alfa w leczeniu choroby Pompego brzmi: „Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r.¹ Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje** finansowanie ze środków publicznych leczenia choroby Pompego przy pomocy alglukozydazy alfa (Myozyme[®]) **z ograniczeniem wyłącznie do noworozpoznanej i wczesnej postaci choroby Pompego...**” oraz, że treść protokołu i rekomendacji jest zweryfikowana. Wynik głosowania: 5 głosów za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

4. Akceptacja protokołu 08/2007

Rada postanowiła zaakceptować protokół 08/2007 na kolejnym posiedzeniu, w związku z brakiem jego ostatecznej wersji

5. Konflikty interesów

Rafał Niżankowski przedstawił swoje potencjalne konflikty interesów:

- GlaxoSmithKline – wykłady na temat zakrzepicy w żylnej chorobie zatorowo-zakrzepowej.
- Bayer – planowany udział w próbie klinicznej dotyczącej nowych leków przeciwkrzepliwych.
- Pfizer – wykłady na temat zakrzepicy żylnej zatorowo-zakrzepowej.

Rada podjęła decyzję o nie wyłączeniu Rafała Niżankowskiego z udziału w posiedzeniu i głosowaniu. Wynik głosowania: 4 głosy za, wniosek przeszedł jednogłośnie (Rafał Niżankowski nie głosował we własnej sprawie).

Pozostali członkowie nie zgłosili żadnych konfliktów interesów.

6. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania leków: bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

6.1 Prezentacja wyników analizy efektywności klinicznej podstawowej przez mgr Kingę Malottki

Przedstawiona prezentacja dotyczyła:

- Założeń i ograniczeń analizy.
- Wskazań do stosowania wnioskowanych leków.
- Wyników analizy dla poszczególnych leków w zakresie: włączonych badań, efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa (poniżej wymieniono wyniki istotne statystycznie):

¹ Podstawa: Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

- Epoprostenol: Suteczność: poprawa o 1 klasę WHO/NYHA: OR = 37,99 (8,43 do 171,22), NNT = 3 (2 do 4); test 6-minutowego marszu: WMD = 46,90m (17,60 do 76,19); skala duszności i zmęczenia: WMD = 2,00 (1,55 do 2,45). Bezpieczeństwo: nudności: OR = 3,56 (1,36 do 9,83), NNH = 5 (3 do 13); biegunki: OR = 17,33 (4,61 do 94,37), NNH = 3 (2 do 4); bóle szczęki: OR = 327 (27,58 do 11155,05), NNH = 2 (2 do 2).

- Iloprost – Suteczność: poprawa o 1 klasę WHO/NYHA: OR = 2,25 (1,02 do 5,13), NNT = 9 (5 do 79); test 6-minutowego marszu: WMD = 36,4m (p=0,004); duszność: Indeks Mahlera: WMD = 1,12 (0,43 do 1,81). Bezpieczeństwo: bóle szczęki: OR = 4,40 (1,13 do 24,94), NNH = 12 (6 do 54); zaczerwienienia: OR = 3,73 (1,57 do 9,53), NNH = 6 (4 do 14).

- Treprostinil – Suteczność: test 6-minutowego marszu: WMD = 16m (4,4 do 27,6); duszność: skala duszności i zmęczenia: WMD = 1,3 (p=0,0001), Skala Borga: WMD = -0,91 (-1,34 do -0,48). Bezpieczeństwo: biegunki: OR = 1,84 (1,13 do 5,67), NNH = 11 (6 do 42); bóle szczęki: OR = 3,14 (1,49 do 7,09), NNH = 12 (8 do 28).

- Bozentan – Suteczność: poprawa o 1 klasę WHO/NYHA: OR = 2,25 (1,21 do 4,18), NNT = 7 (4 do 21); test 6-minutowego marszu: WMD = 43,33m (27,55 do 59,12). Bezpieczeństwo: nudności: OR = 0,13 (0,02 do 0,97), NNT = 16 (7 do 228547).

- Sylденаfil – Suteczność: poprawa o 1 klasę WHO/NYHA: OR = 6,94 (2,78 do 17,31), NNT = 4 (3 do 6); test 6-minutowego marszu: WMD = 55,82m (38,03 do 73,61); duszność: Skala Borga - WMD = -1,23 (p<0,01). Bezpieczeństwo: brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie działań niepożądanych.

- Krajów, które refundują stosowanie wnioskowanych leków.

6.2 Przedstawienie opinii na temat skuteczności klinicznej wnioskowanych leków przez dr n. med. Marcina Kurzyńę

Metodą oceny skuteczności w badaniach krótkoterminowych jest 6 minutowy test marszu, a długoterminowych przeżycie (porównanie z wynikami uzyskanymi przy pomocy hemodynamicznego równania prognostycznego). Epoprostenol podawany jest w ciągłym wlewie dożylnym, przez tunelizowany cewnik, przy pomocy przenośnej pompy. Badania wykazują poprawę rokowań w trakcie stosowania tej terapii. Treprostinil, jest bardziej stabilny hemodynamicznie, ma dłuższy okres półtrwania i może być podawany inną drogą niż dożylna, np. podskórną. Test 6 minutowego marszu wykazuje stabilizację stanu pacjentów przy małej dawce i poprawę przy zwiększonej dawce. Efekt jest dużo korzystniejszy przy zwiększonej dawce. Iloprost jest podawany drogą wziewną. Krótkoterminowe badania wykazują poprawę w grupie leczonych, względem grupy placebo. W badaniach długoterminowych polepszenie rokowań jest nieznaczne. Bozentan jest podobnie jak iloprost skuteczny względem placebo. W krótkoterminowym badaniu wyniki 6 minutowego testu marszu dla sylденаfilu w grupie badanej i grupie kontrolnej, przyjmującej placebo były bardzo podobne pomimo, że dawki użyte w badaniu to 3 razy 40 mg, 3 razy 80 mg, a lek ten zarejestrowano dla dawki 3 razy 20 mg. Brak poważnych działań ubocznych. Jest to najtańsza i najczęściej stosowana terapia nadciśnienia płucnego w Polsce i na świecie. Z zastrzeżeniem pacjentów nowozdiagnozowanych z zaawansowanym stadiem choroby powinien być to lek pierwszego rzutu. Lekiem drugiego rzutu mógłby być bozentan lub iloprost. Powinno się rozróżnić dwa rodzaje nieskuteczności leków z tej grupy: nieskuteczność wczesną, kiedy pacjent nie odpowiada na terapię np. w ciągu trzech miesięcy oraz późną, kiedy pacjent po roku skutecznej terapii, w ciągu kolejnego okresu

prze staje na nią odpowiadać, wtedy powinien zostać zastosowany drugi lek, jako terapia kombinowana z pierwszym lekiem. W grupie prostanoidów proponowałbym stosowanie postaci wziewnej, jako najbardziej przyjaznej dla pacjenta i najtańszej dla płatnika, a w drodze eliminacji poprzez brak odpowiedzi na terapię, należy stosować prostanoidy w ciągłym wlewie np. treprostinil. Natomiast pod względem siły działania treprostinil i epoprostenol są zbliżone.

6.3 Prezentacja wyników analizy ekonomicznej przez lek. Ewę Kowalik

Celem analizy była analiza wpływu na budżet płatnika. W wyniku badania ankietowego istniejącej praktyki medycznej pozyskano informacje o odsetku pacjentów, u których wnioskowane leki są stosowane a ponadto, informacje o niezbędnych świadczeniach towarzyszących. Przygotowano dwa scenariusze, dla obecnego stanu finansowania i dla nowego - refundacji wszystkich wnioskowanych leków, obydwie dla 5 letniego horyzontu czasowego. W nowym scenariuszu, na podstawie badania ankietowego określono grupę docelową na 188 osób, w 3 i 4 klasie NYHA. Zapadalność wg francuskich danych wyniosła 2,4 przypadku/rok/1 mln. Stworzono trzy scenariusze alternatywne oparte na skrajnych wartościach przedziałów ufności. Koszt terapii jest najwyższy dla triprostinilu, następnie: iloprostu, bozentanu, epoprostenolu i sildenafilu. Wartość kosztów terapii dla scenariusza nowego stanowi 3-krotną wartość dla scenariusza obecnego; w 2008 roku koszty wynoszą ok.10,3 mln (scenariusz obecny) i 32 mln (scenariusz nowy). W kolejnych latach koszty rosną przy zachowaniu powyższej proporcji.

6.4 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada rekomenduje przygotowanie przez Agencję raportu właściwego dla stosowania leków: bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil, w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wynik głosowania: 5 przeciw. Wniosek jednogłośnie odrzucony.
- Rada rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych stosowania syldenafilu w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnego tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów w gestii konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego. Wynik głosowania: 5 głosów za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Po przegłosowaniu powyższego wniosku odbyła się dyskusja wskazująca na to, że nie tylko pierwotne, ale każdy rodzaj tętniczego nadciśnienia płucnego powinien być wskazaniem do leczenia omawianymi lekami. W związku z powyższym Rada przegłosowała poniższy wniosek:

- Rada rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych stosowania syldenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów w gestii konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego. Wynik głosowania: 3 głosy za, 1 przeciw (Michał Myśliwiec nie brał udziału w głosowaniu). Wniosek przeszedł

Rada uznała, że do uzasadnienia rekomendacji należy dodać: należy określić precyzyjne kryteria włączenia i monitorowania osób objętych programem, co należałoby powierzyć Konsultantowi Krajowemu ds. kardiologii.

7. Sprawy różne

7.1 Przedstawienie propozycji Deklaracji Konfliktu Interesów przez Norberta Wilka i Rafała Niżankowskiego

Norbert Wilk zaprezentował propozycję nowego formularza Deklaracji Konfliktu Interesów stanowiącego załącznik nr 1 do Regulaminu Rady Konsultacyjnej. Rafał Niżankowski zaprezentował zmienioną wersję w/w formularza Deklaracji Konfliktu Interesów i poprosił o jego przegłosowanie. Wynik głosowania: 4 głosy za. Wniosek przeszedł. Rafał Niżankowski zwrócił się do Łukasza Andrzejczyka z prośbą, aby Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej przed posiedzeniem identyfikowało: podmioty składające wnioski, ich bezpośrednią konkurencję, stowarzyszenia i podmioty, które uaktywniły się względem omawianego przez Radę tematu.

7.2 Prezentacja stanowiska WHO w zakresie progów efektywności kosztowej

Norbert Wilk zaprezentował kategorie efektywności kosztowej opracowane na podstawie rekomendacji Komisji Makroekonomii i Zdrowia WHO w sprawie progowych kosztów efektywności, przy których finansowanie technologii medycznych jest opłacalne i wartości PKB z 2006 roku w Polsce. Wyróżniono trzy kategorie kosztów efektywności dla Polski:

- Technologie wysoce efektywne kosztowo < 27 746 zł.
- Technologie efektywne kosztowo 27 146 – 82 239 zł.
- Technologie nieefektywne kosztowo > 83 239 zł.

7.3 Przekazanie informacji o warsztatach organizowanych w związku z realizacją Projektu 205/017-488.02.01 „Przejrzystość decyzji państwowego systemu opieki zdrowotnej w sprawie zwrotu kosztów lekarstw” (w ramach Transition Facility 2005)

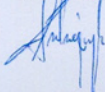
Iga Lipska przekazała Radzie informację o warsztatach mających się odbyć 27 – 28 marca br. Poinformowała, że w najbliższych dniach zostanie przesłana lista proponowanych uczestników wraz z zaproszeniami dla członków Rady Konsultacyjnej. Warsztaty poświęcone będą wymianie doświadczeń dotyczących procedury oceny wartościującej („appraisal procedure”), wezmą w nich udział eksperci: Dyrektor Instytutu Jakości Ekonomii w Opiece Zdrowotnej (IQWiG), Niemcy; Dyrektor Wysokiej Izby ds. Zdrowia (HAS), Francja; Dyrektor Centrum Oceny Technologii Medycznych (Centre of Health Technology Evaluation) w National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wlk. Brytania. Zwróciła się również z prośbą o nadsyłanie ze strony Rady sugestii dotyczących szczegółowych zagadnień..

8. Zakończenie posiedzenia

Rafał Niżankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16.00.

Protokół Sporządził:

Łukasz Andrzejczyk



Protokół Zatwierdził:

dr hab. med. Rafał Niżankowski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej
Agencji Oceny Technologii Medycznych