



**Protokół z posiedzenia 02/2008 Rady Konsultacyjnej  
w dniu 19 lutego 2008 roku  
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**Obecni członkowie Rady:**

Dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (Przewodniczący)  
Prof dr hab. Wojciech Bołoz  
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski (do pkt. 8.4)  
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński  
Lek. med. Rafał Zyśk

**Nieobecni członkowie Rady:**

Dr n. med. Maciej Piróg  
Prof. nadzw. Marek Wichrowski

**Pracownicy Agencji**

Lukasz Andrzejczyk  
Mgr Małgorzata Baca  
Mgr Lidia Becla  
Mgr Joanna Gniewosz  
Dr n. med. Zbigniew Król  
Lek med. Iga Lipska  
Mgr Kinga Malottki  
Lek. stom. Norbert Wilk  
Mgr Aleksandra Zagórska

**Osoby zaproszone**

Dr inż. Małgorzata Budasz-Świdarska	Departament Polityki Lekowej i Farmacji, Ministerstwo Zdrowia
Prof. dr n. med. Jerzy Kruszewski	Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.3)
Prof. dr hab. n. med. Anna Tylki-Szymańska	Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, Klinika Pediatrii, Oddział Chorób Metabolicznych (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 8.3)

**1. Rozpoczęcie posiedzenia**

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 11:15. Rada przyjęła w drodze głosowania propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Rafała Niżankowskiego.

**2. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń**

Rada ustaliła termin kolejnych posiedzeń na: 17 marca br. oraz 1 kwietnia br., na godzinę 10:30.

**3. Akceptacja protokołów 08/2007 i 01/2008**

Rada przyjęła w drodze głosowania protokoły 08/2007 i 01/2008.

**4. Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesu:

Dr hab. n. med. Rafał Niżankowski - Pfizer – wykłady,

Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec – Genzyme – wykłady, AstraZeneca – wykłady.

Rada wyłączyła prof. dr hab. n. med. Michała Myśliwca z głosowania nad propozycją rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania sulfatazy iduronianu (Elaprase®) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) oraz z głosowania nad propozycją rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania budesonidu z formoterolem (Symbicort®, Turbuhaler®) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -mimetyków. Rada uznała, że konflikt interesów zgłoszony przez prof. dr hab. n. med. Rafała Niżankowskiego nie jest istotny w aspekcie rozpatrywanych na posiedzeniu spraw.

**5. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania temozolomidu (Temodal®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego oraz w leczeniu glejaków złośliwych wykazujących nawroty lub progresję**

**5.1 Przedstawienie przez mgr Małgorzatę Bacę analizy weryfikacyjnej na temat stosowania temozolomidu (Temodal®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego oraz w leczeniu glejaków złośliwych wykazujących nawroty lub progresję**

Prezentacje obejmowały następujące obszary:

- Problem zdrowotny i interwencja wnioskowana
- Wnioski z dowodów Naukowych
  - Analiza efektywności klinicznej
  - Bezpieczeństwo
  - Analiza ekonomiczne
  - Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej
- Odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe
- Podsumowanie

**5.2 Prezentacja stanowiska Romualda Krajewskiego (operat)**

Standardowym postępowaniem w przypadku glejaków złośliwych jest resekcja ponad 95% masy guza, bez narażania pacjenta na ciężkie następstwa czynnościowe. Po zabiegu stosuje się radioterapię oraz chemioterapię pochodnymi nitrozomocznika lub prokarbazyną. Zarówno radioterapia, chemioterapia i stosowanie temozolomidu zwiększa przeżycie o ok. 2 miesiące. Skuteczność tych terapii jest niewielka, pozwala jedynie na przedłużenie życia. Populacja docelowa w analizach dostarczonych przez wnioskodawcę jest niedoszacowana. Koszt leczenia temozolomidem w Polsce wydaje się o ok. 20 tys. zł wyższy niż w Wlk. Brytanii. Dane dotyczące leczenia glejaków wielopostaciowych rozszerzono na wszystkie glejaki złośliwe. Temozolomid uznawany jest za nowy chemioterapeutyk, który wykazuje umiarkowaną skuteczność, która wyraża się głównie w poprawie wskaźników pośrednich przy radio-chemioterapii i dalszym leczeniu uzupełniającym glejaka wielopostaciowego. Jedno z nowych badań sugeruje, że temozolomid podawany w trakcie radioterapii wzmacnia efekt radioterapii. Koszty terapii są bardzo wysokie. Lek ten jest bardzo pożądanym przez lekarzy i pacjentów.

**5.3 Dyskusja i ustalenia**

W toku dyskusji zapoznano się z pisemnymi stanowiskami ekspertami:

- dotyczącymi stosowania temozolomidu w leczeniu glejaków wykazujących wznowę lub progresję, uzyskanymi od:
  - Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej).
  - Dr n. med. Krzysztofa Krzemienieckiego (konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej)
- dotyczącymi stosowania temozolomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego uzyskanymi od:
  - prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego (konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)
  - prof. dr hab. med. Jacka Fijutha (konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej)

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowania ze środków publicznych leczenia glejaków złośliwych temozolomidem. Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Rada uznała, że leczenie temozolomidem przynosi niewielką korzyść zdrowotną w stosunku do terapii standardowych przy wysokich kosztach, co powoduje, że koszty uzyskania dodatkowego roku życia znacznie przekraczają próg kosztów efektywności rekomendowany przez WHO. W leczeniu nowo zdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych nie odnaleziono badań porównujących leczenie skojarzone temozolomidem z radioterapią i leczeniem adjuwantowym temozolomidem względem leczenia obejmującego inny chemioterapeutyk i radioterapię.

## **6. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy alergicznej**

### **6.1 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej przez mgr Joannę Gniewosz**

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- Problem Zdrowotny i interwencja wnioskowana
- Wnioski z dowodów Naukowych
  - Analiza efektywności klinicznej
  - Bezpieczeństwo
  - Analiza ekonomiczne
  - Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej
- Odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe
- Podsumowanie

### **6.2 Prezentacja stanowiska Rafała Niżankowskiego (operat)**

Badanie wskazane we wniosku, jak i analizy dołączone do wniosku są niskiej jakości. Program terapeutyczny leczenia astmy nie funkcjonuje. Wydaje się, że finansowanie powyższej technologii byłoby przedwczesne ze względu na powyższe argumenty, jak

również ze względu na wysokie koszty efektywności klinicznej. Ponadto kwalifikacja do programu terapeutycznego pacjentów z 1, 2 i 3 stopniu w skali GETE jest niewłaściwa. Populacja powinna być zawężana, a nie rozszerzana.

### **6.3 Przedstawienie opinii przez prof. dr hab. n. med. Jerzego Kruszewskiego**

Lek ten jest jedyną szansą dla wąskiej grupy chorych na ciężką astmę alergiczną niepoddającą się leczeniu klasycznymi metodami (sterydy doustne), o poziomie immunoglobuliny E (IGE) 50 -700 jednostek. Ocenia się, że liczba pacjentów wynosi około 1 – 2 tys. osób. Na świecie leczy się ok. 50 tys. osób i wyniki terapii są bardzo pozytywne, pomimo pewnych działań niepożądanych. Według najnowszych badań ryzyko zaostrzenia choroby zmniejsza się o ok. 50 %. Lek ten dobrze byłoby refundować w oparciu o przedstawiony program terapeutyczny dla 11 ośrodków. Czas odpowiedzi na terapię wynosi 16 tyg. Wyłączenie z programu powinno nastąpić w przypadku braku odpowiedzi na terapię. Brak danych jak długo należy kontynuować terapię w przypadku pozytywnej odpowiedzi po 16 tyg. terapii.

### **6.4 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych stosowania omalizumabu w ciężkiej postaci astmy alergiczej. Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

W ramach uzasadnienia powyższej rekomendacji Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Niska jakość i mała wiarygodność przedstawionych dowodów naukowych. Wynik głosowania: 6 głosów za. Wniosek jednogłośnie przeszedł.
- Wysoki koszt terapii omalizumabem. Wynik głosowania: 5 głosów za, 1 wstrzymał się.
- Mało wiarygodny program stosowania amalizumabu. Wynik głosowania: 1 głos za, 1 głos przeciw, 3 wstrzymały się. Wniosek przeszedł.

Rada uznała, że dostępne dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej omalizumabu w astmie alergiczej o ciężkim przebiegu (populacja określona w proponowanym programie terapeutycznym), są niskiej jakości i wiarygodności, przy braku oceny wpływu na wskaźniki pierwszorzędowe, jak n.p. śmiertelność. Szerokie i mało precyzyjne kryteria w proponowanym programie terapeutycznym stosowania omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy, zwiększają ryzyko niekontrolowanych nakładów. Brak wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania QALY dla warunków polskich, odpowiadających proponowanemu programowi terapeutycznemu.

## **7. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem**

### **7.1 Przedstawienie oceny wniosku przez Kingę Malottki**

Niezgodność wniosku z wytycznymi AOTM jest daleko posunięta. Nie przeprowadzono wyszukiwania we wszystkich bazach medycznych uwzględnionych w Wytycznych, nie klasyfikowano włączonych badań. Nie podano wyczerpującego opisu procesu wyszukiwania oraz selekcji badań. W ocenie bezpieczeństwa nie wykorzystano badań obserwacyjnych i nie zostało to uzasadnione. Obok sytuacji

charakterystycznych dla badań klinicznych, preparat podaje się przy pogorszeniu stanu pacjenta (czego nie uwzględniono w analizie). W analizie ekonomicznej przyjęto 10 letni horyzont czasowy. Nie przedstawiono analizy kosztów konsekwencji, nie podano źródeł dla przyjętego systemu zmienności parametrów. Analiza wpływu na budżet została zawarta w ramach 2-stronicowego rozdziału w analizie ekonomicznej. Przyjęto w niej, że cała populacja chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem będzie leczona analizowanym preparatem i przyjęto grupę docelową jako około 6000 osób w analizie podstawowej. Wynikiem tej analizy jest rezultat mnożenia kosztu terapii przez powyższą liczbę pacjentów.

## 7.2 Prezentacja stanowiska Michała Myśliwca (operat)

Wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych leku ranibizumab (Lucentis®) nie spełnia wymogów formalnych stawianych przez AOTM w zakresie co najmniej 15 wymaganych punktów, dotyczących przede wszystkim bezpieczeństwa, analizy efektywności kosztowej i wpływu na budżet w scenariuszach: optymistycznym, pesymistycznym i neutralnym. Nie dokonano też oceny kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia, związanych z wdrożeniem leczenia ranizumabem, które powinny uwzględniać także większą częstość koniecznych wizyt u okulisty. Nie podano także charakterystyki populacji, która odniesie największe korzyści z leczenia ranizumabem. Nie określono wymogów, jakie procedura leczenia ranizumabem (we wstrzyknięciach do ciała szklistego) nakłada na świadczeniodawcę. Niewystarczające są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ranizumabu, które pochodzą wyłącznie z randomizowanych badań klinicznych. Reasumując, wniosek jest niezgodny z wymogami AOTM w zakresie wymagań krytycznych, zwłaszcza w odniesieniu do analizy efektywności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania leku i efektywności kosztowej.

## 7.3 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych stosowania ranibizumabu (Lucentis) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej. Wynik głosowania: 5 głosów za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.

W dyskusji zaproponowano odmienne sformułowanie powyższego wniosku, wobec czego Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Wobec braku dostatecznie pewnych dowodów dotyczących efektywności kosztowej oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego Rada Konsultacyjna nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania ze środków publicznych stosowania ranibizumabu w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej. Wynik głosowania: 6 głosów za. Wniosek przeszedł jednogłośnie. Oznacza to, że przyjęto wniosek sformułowany w drugiej wersji.

## 8. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania sulfatazy iduronianu (Elaprased®) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera)

### 8.1 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej przez mgr Lidę Beclá

Prezentacja dotyczyła:

- Problemu zdrowotnego i wnioskowanej interwencji.
- Wniosków z analizy efektywności klinicznej.
- Wniosków z analizy bezpieczeństwa.
- Wniosków z analizy wpływu na system ochrony zdrowia.
- Rekomendacji dotyczących finansowania w innych krajach.

### 8.2 Prezentacja stanowiska Jacka Splawińskiego (operat)

Sulfatazę stosuje się w zespole Huntera. Zespół Huntera jest genetycznie uwarunkowany (przenoszony recesywnie, sprzężony z chromosomem X) i polega na niedoborze enzymu iduro-2sulfatazy, koniecznego do rozkładu GAG. Bez w/w enzymu nie ma rozkładu GAG i dochodzi do spichrzania GAG w komórkach i narządach, co w następstwie prowadzi do zgonu w ciągu 10-20 lat. Mechanizm powstawania choroby to mutacje miejscowe i przesunięcie ramki odczytu. Najczęściej zamiana w genie C na T w 1402, co powoduje, zamiany argininy na tryptofan w białku enzymatycznym – jest to mutacja nonsensowna. Skutkiem jest różnego stopnia niewydolność enzymu i tym też tłumaczy się spektrum objawów chorobowych. Chorobę rozpoznaje się poprzez wzmożone wydalanie GAG, aktywność sulfatazy w leukocytach lub fibroblastach, określenie genotypu – czy występuje mutacja. Enzym znajduje się w lizozomach wewnątrzkomórkowych i stąd działanie I2S zależy od przejścia I2S, podanego dożylnie do wnętrza komórki i do lizozomów. I2S wiąże się z receptorem M6P na powierzchni komórek, który „przenosi” enzym do wnętrza komórek i lizozomów. W ten sposób enzym podany z zewnątrz zastępuje brak enzymu wynikający z choroby. Wyhodowano myszy bez sulfatazy (bez odpowiedniego enzymu) i u tych zwierząt badano wpływ I2S na wydzielanie GAG w moczu, a także w tkankach. I2S zmniejsza poziom GAG w moczu do poziomu u myszy normalnych. Próbowano stosować lek u nowonarodzonych myszy, bez powodzenia. Brak „twardych” dowodów na skuteczność. Autorzy wniosku wskazują, że lek ten powinien być przede wszystkim stosowany u dzieci, ale udział dzieci w badaniach jest skąpy. „Proof of concept” jest oparty na przypuszczeniach.

### 8.3 Przedstawienie opinii przez Annę Tyłki - Szymańską

Mukopolisacharydoza typu II jest chorobą o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu. Występują dwa podtypy choroby: typ z zachowaną funkcją ośrodkowego układu nerwowego i typ z postępującą degradacją układu nerwowego (występuje częściej). Powoduje sztywnienie tkanki łącznej, co łączy się z zaburzeniami układu oddechowego i krążenia. Stosuje się leczenie enzymatyczne poprawiające stan kliniczny chorego. Elaprasy jest otrzymywane z linii komórek ludzkich i zarejestrowane w leczeniu choroby Huntera. Stosowanie leku poprawia funkcje oddechowe, elastyczność stawów, zmniejsza objętość wątroby i śledziony. Pozostałe pozytywne aspekty są różne dla każdego przypadku i zależą od momentu podania leku oraz od indywidualnych uwarunkowań genetycznych. Są przypadki występowania przeciwciał wyższych. Enzym ten nawet w dużej dawce nie przechodzi bariery krew-mózg. Uważa się że wczesne podanie leku może dać efekty w poprawie funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Przenikanie enzymu jest różne dla różnych tkanek. Jako punkt końcowy w badaniach stosuje się test 6 minutowego marszu. Obecnie kwestionuje się tą metodę, ponieważ daje ona jedynie ogólne pojęcie o poprawie wydolności krążeniowo oddechowej. Wyniki

są niejednorodne z powodu różnych warunków w jakich przeprowadza się badanie. Wyniki te przekładają się na ogólną poprawę stanu fizycznego chorych, co przekłada się na komfort i czas przeżycia.

#### 8.4 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowania sulfatazy iduronianu (Elaprase®) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera). Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie (Michał Myśliwiec był wyłączony z głosowania).

Rada uzasadnia powyższą rekomendację brakiem dowodów na poprawę istotnych klinicznie parametrów oraz wysoki koszt terapii.

W dyskusji zwrócono uwagę, że zdaniem Rady finansowanie bardzo kosztownego leczenia rzadkich chorób nie powinno pochodzić z publicznych środków przeznaczonych na finansowanie powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego.

### 9. Przygotowanie propozycji rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler®) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających $\beta$ 2- mimetyków

#### 9.1 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej przez mgr Aleksandrę Zagórską

Przedstawiona prezentacja dotyczyła:

- Problemu zdrowotnego i wnioskowanej interwencji.
- Wniosków z analizy efektywności klinicznej.
- Wniosków z analizy bezpieczeństwa.
- Wniosków z analizy ekonomicznej (brak analizy ekonomicznej).
- Wniosków z analizy wpływu na system ochrony zdrowia.
- Rekomendacji dotyczących finansowania w innych krajach.

#### 9.2 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych stosowanie budezonoidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler®) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta$ 2-mimetyków, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). Wynik głosowania: 5 głosów za. Wniosek przeszedł jednogłośnie (Michał Myśliwiec był wyłączony z głosowania).

### 10. Sprawy różne

#### 10.1 Omówienie prośby Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie interpretacji sformułowania: „noworozpoznanej (...) postaci choroby Pompego” zawartego w rekomendacji dotyczącej stosowania alglukozydazy alfa w chorobie Pompego.

Rada Konsultacyjna interpretuje sformułowanie „noworozpoznana” postać choroby Pompego, jako odnoszące się do pacjentów z nowozdiagnozowaną chorobą od momentu uruchomienia programu terapeutycznego.

#### 11. Zakończenie posiedzenia

Rafał Niżankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 17.30.

Protokół Sporządził:

Łukasz Andrzejczyk

Protokół Zatwierdził:

*dr hab. med. Rafał Niżankowski*

*R. Niżankowski*  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej  
Agencja Oceny Technologii Medycznych