



**Protokół z posiedzenia 03/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 17 marca 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Rafał Nizankowski (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
Prof. nadzw. Marek Wichrowski
Lek. med. Rafał Zyśk

Pracownicy Agencji

Lukasz Andrzejczyk
Mgr Lidia Becla
Karolina Cacko
Lek. med. Michał Farkowski
Mgr Joanna Gniewosz
Dr n. med. Zbigniew Król
Lek. med. Iga Lipska
Lek. stom. Norbert Wilk
Mgr Aleksandra Zagórska

Nieobecni członkowie Rady:

Dr n. med. Maciej Piróg

Osoby zaproszone

Lek. med. Artur Fałek Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji – Ministerstwo Zdrowia
(udział w posiedzeniu w zakresie punktów 1 - 6.4)
Prof. dr hab. n. med. Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych
Zbigniew Gaciong (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 8.3)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:45. Rada przyjęła w drodze głosowania propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Rafała Nizankowskiego.

2. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada zmieniła godzinę rozpoczęcia posiedzenia w dniu 1 kwietnia br, na godzinę 11:00 oraz ustaliła termin kolejnego posiedzenia na 11 kwietnia br, na godzinę 11:00.

3. Akceptacja protokołu 03/2008

Rada przyjęła w drodze głosowania protokół 02/2008.

4. Wybór wiceprzewodniczącego Rady Konsultacyjnej

Rafał Zyśk zgłosił kandydaturę Michała Mysliwca, który nie zgodził się kandydować. Michał Myśliwiec zgłosił kandydaturę Romualda Krajewskiego, który zgodził się kandydować. W wyniku tajnego głosowania Romuald Krajewski został jednogłośnie wybrany wiceprzewodniczącym Rady Konsultacyjnej. Wynik głosowania został podany przez komisję skrutacyjną w składzie: Lukasz Andrzejczyk, Karolina Cacko.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania telbiwudyny (Sebivo®) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów dorosłych, HbsAg(+) i HbsAg(-)

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Rafał Nizankowski zgłosił następujący potencjalny konflikt interesów:

- Prowadzenie wykładów dotyczących żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej oraz warsztatów ultrasonografii dla diagnostyki żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej dla prób finansowanych przez GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Rada wyłączyła Rafała Niżankowskiego z głosowania nad rekomendacją w sprawie telbivudyny.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej przez Michała Farkowskiego

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- Problem zdrowotny i interwencja wnioskowana
- Wnioski z dowodów naukowych
 - Analiza efektywności klinicznej
 - Analiza bezpieczeństwa
 - Analiza ekonomiczna
 - Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej
- Odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe

5.3 Prezentacja stanowiska Romualda Krajewskiego (operat)

Ocena skuteczności leczenia polega na badaniu wskaźników laboratoryjnych (antygeny S i antygeny e, obecność DNA wirusa) Leczenie jest długotrwałe, przy czym wskazania są zależne od HBeAg i stanu klinicznego, a jego celem jest uzyskanie serokonwersji, spowolnienie zmian w wątrobie oraz normalizacja wskaźników biochemicznych. Większość krajów nie finansuje leczenia telbivudyną. W Holandii uznano, że telbivudyną jest jednakowo skuteczna jak entecavir i adefovir i zalecono refundację na poziomie średniego kosztu tych trzech leków. Dostępne badania efektywności telbivudyny w porównaniu z lamiwudyną obejmują niewielką liczbę chorych, z wyjątkiem badania GLOBE, obejmującego 1370 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w 112 ośrodkach w 20 krajach. Podstawowym celem końcowym było zmniejszenie poziomu HBV DNA w osoczu poniżej 51 og10 kopii/ml z jednoczesną normalizacją Al AT lub zniknięciem HBeAg. Wtórne cele końcowe to indeks histopatologiczny Knodell, zmiana poziomu HBV DNA, zniknięcie HBeAg i HBsAg normalizacja Al AT. Założeniem zerowym było „noninferiority” przy progu 15%. 683 pacjentów otrzymało telbivudynę, 687 lamiwudynę. 921 było HBeAg pozytywnych, 446 HBeAg negatywnych. Ponad 70% badanych stanowili azjaci. Leczenia nie ukończyło 50 osób, z tego 10 z powodu AE, a 2 z powodu SAE. Częstość AE była podobna w obu grupach. Kryteria „noninferiority” spełniły wszystkie punkty końcowe, wobec czego wykonano również analizę z założeniem „superiority” i okazało się, że w grupie HBeAg+ znacząco więcej chorych leczonych telbivudyną uzyskało pierwotny cel końcowy (-6,5 log 10 kopii vs -5,5 log 10 kopii w grupie „+” i -5,2 log 10 kopii vs -4,4 log 10 kopii w grupie „-”) niż leczonych lamiwudyną. W grupie HBeAg - wyniki w zakresie celów końcowych były takie same w przypadku obu leków. Konwersję w zakresie HBeAg uzyskano tylko u <1% w obu leczonych grupach. Nie było różnic między częstością normalizacji Al AT ani w zmianach w indeksie histopatologicznym. Korzystniejsze wyniki uzyskano u leczonych telbivudyną, gdy chodzi o ocenę zwłóknienia wątroby. Oporność wirusa na lek wystąpiła dwukrotnie rzadziej u leczonych telbivudyną z HBeAg+ i czterokrotnie rzadziej przy HBeAg- (5 i 11% oraz 2,3 i 10,7%). Należy jednakże wziąć pod uwagę krótki okres stosowania telbivudyny. Jest to badanie dobrej jakości. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna jest niezgodna z wytycznymi ATOM

i przeprowadzona w sposób niejasny. Koszt uzyskania QALY wnosi około 300 000 zł. W Kanadzie koszt leczenia telbivudyną jest ok. 4 razy większy niż lamiwudyną (6200 vs 1600 \$) koszt QALY oceniono na ok. 33000 \$ u chorych HBeAg+ i na ok. 107000 \$ u chorych z HBeAg-. W Polsce założono leczenie 2000 - 2800 osób. Nie ma jasnych kryteriów kiedy będzie stosowana lamiwudyną, a kiedy telbivudyną. Przy dość dowolnie sformułowanych kryteriach koszt dla płatnika wyniesie 120 - 130 mln zł rocznie. Podsumowując można stwierdzić, że telbivudyną poprawia niektóre wskaźniki biochemiczne i histopatologiczne w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B lepiej niż lamiwudyną. W aspekcie istotności statystycznej różnica jest dobrze udokumentowana. W wartościach bezwzględnych różnice są rzędu kilku procent. Przedstawione dane dotyczące szacowanych kosztów sugerują, że koszt uzyskania 1 QALY przy stosowaniu telbivudyny wyniesie około 300 000 zł.

5.4 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna **rekomenduje finansowanie** telbivudyny pod warunkiem, że cena będzie na poziomie lamiwudyny. Wynik głosowania: 5 za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.
- Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie telbivudyny w ramach programu terapeutycznego prowadzonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia pod warunkiem, że cena będzie nie wyższa niż lamiwudyny. Wynik głosowania: 5 za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.

Drugi z powyższych wniosków uchyla pierwsze stanowisko Rady i stanowi ostateczną rekomendację. Rada uznała, że skuteczność telbivudyny została dowiedziona na podstawie badania GLOBE. Telbivudyną może stanowić alternatywę w przypadku oporności na lamiwudynę.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania lamiwudyny (Zeffix®) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Rada wyłączyła Rafała Niżankowskiego z głosowania nad rekomendacją w sprawie lamiwudyny.

6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej przez Michała Farkowskiego

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

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

6.3 Prezentacja stanowiska Michała Myśliwca (operat)

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydowym, hamującym odwrotną transkryptazę - enzym biorący udział w replikacji HBV DNA. Obok interferonu alfa, jest ona podstawowym lekiem dla chorych z WZW typu B. Lamiwudyna jest obecnie stosowana w Polsce w ramach katalogu programów terapeutycznych NFZ. Wykazano lepszą

tolerancję i jakość życia oraz niższe koszty terapii WZW typu B lamiwudyną w porównaniu z interferonem alfa. Leczenie lamiwudyną jest długotrwałe. U pacjentów z WZW typu B z dodatnim lub ujemnym antygenem HBe (HbeAg) leczenie powinno być prowadzone przynajmniej przez 3-6 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HbeAg (zaniku HbeAg) lub do serokonwersji HbsAg (zaniku HbsAg). Lamiwudyna jest refundowana w większości krajów europejskich, USA i Australii. U pacjentów, u których wytworzy się mutacja YMDD HBV DNA może dojść do obniżenia odpowiedzi terapeutycznej na lamiwudynę. Należy wówczas rozważyć zmianę leku lub dołączenie do lamiwudyny nowego leku. Wniosek o umieszczenie lamiwudyny (Zeffix) na liście leków refundowanych nie jest zgodny z wytycznymi AOTM w wielu punktach, ale z dostępnych źródeł wynika, że jest to lek skuteczny u chorych z zakażeniem HBV. Udowodniono hamowanie replikacji HBV DNA u prawie wszystkich leczonych chorych i istotną poprawę obrazu wątroby u 62-70 % chorych oraz znaczne zmniejszenie postępu choroby w kierunku włóknienia i marskości.

6.4 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych lamiwudyny w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wynik głosowania: 5 za, 1 wstrzymujący się. Wniosek przeszedł.
- Lamiwudyna powinna być nadal finansowana ze środków publicznych w ramach monitorowanego programu terapeutycznego. Wynik głosowania: 5 za, 1 wstrzymujący się. Wniosek przeszedł.

7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania budesonidu (Budenofalk®, Entocort®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Michał Myśliwiec zgłosił następujący potencjalny konflikt interesów:

- • Prowadzenie wykładów dla firmy Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania nad rekomendacją w sprawie budesonidu.

7.2 Przedstawienie analiz weryfikacyjnych przez Joannę Gniewosz

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

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

7.3 Prezentacja stanowiska Jacka Splawińskiego (operat)

Skuteczność budesonidu w leczeniu choroby Crohna jest porównywalna z stosowanymi od wielu lat steroidami. Jednakże budesonid jest zdecydowanie mniej toksyczny od kortykosteroidów ponieważ działa miejscowo i nie daje reakcji systemowych. Wobec

tego powinien być stosowany w sytuacjach kiedy leczenie jest długotrwałe i szczególnie kiedy dotyczy dzieci.

7.4 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Rada rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych budezonidu (Budenofalk®, Entocort®) w leczeniu zaostrej choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu terapeutycznego NFZ. Wynik głosowania: 3 za, 2 przeciw, 1 wstrzymujący się. Wniosek przeszedł.

Rada uzasadniła swoją decyzję następującymi argumentami:

- W indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna budezonid ma udowodnioną skuteczność względem placebo, zaś jest mniej skuteczny względem innych doustnych glikokortykosteroidów.
- W obserwacji krótkookresowej w próbach klinicznych budezonid powoduje istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych niż inne doustne glikokortykosteroidy.
- Udowodniona skuteczność budezonidu w indukcji remisji przy lepszym profilu bezpieczeństwa, skłania Radę do wydania pozytywnej rekomendacji pomimo braku wiarygodnego oszacowania kosztów uzyskania efektu zdrowotnego dla Budenofalku i Entocortu® w warunkach polskich.

8. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania pankreatyny (Kreon 25000®) w leczeniu przewlekłego zapalenia trzustki

8.1 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej przez Lidę Beclá

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- Problem zdrowotny i interwencja wnioskowana
- Wnioski z dowodów naukowych
 - Analiza efektywności klinicznej
 - Bezpieczeństwo
 - Analiza ekonomiczna
 - Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe

8.2 Prezentacja stanowiska Rafała Niżankowskiego (operat)

Należy rozróżnić dwa wskazania: dla pacjentów z resekowaną trzustką, przy którym Rada nie powinna rekomendować finansowania, z powodu nie dostarczenia dowodów przez wnioskodawcę oraz dla pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. Dla drugiego wskazania substytucyjna terapia enzymatyczna jest skuteczna przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczu. Przy innych zaburzeniach, np: niedoborze amylazy, trawienia białek, ma mniejsze znaczenie. Przy przewlekłym zapaleniu trzustki, brak twardych punktów diagnostycznych, a przy obecnej praktyce klinicznej lek ten może być łatwo nadużywany. Grupa chorych jest zbyt liczna i heterogenna, aby ją umieszczać w programie terapeutycznym. Z uwagi na stosunkowo niewielką skuteczność leku i możliwość nadużywania go Rada nie powinna rekomendować finansowania.

8.3 Przedstawienie opinii przez Zbigniewa Gacionga

Na podstawie jedyne wiarygodnego badania przeprowadzonego na populacji azjatyckiej oraz liczby całkowitych i częściowych pankreatektomii w Polsce potencjalna

grupa chorych to kilka tysięcy osób. Skuteczność leku dotyczy dwóch stanów: zaburzeń wchłaniania i stolców tłuszczowych - są dość dobre dane dokumentujące poprawę zaburzeń wchłaniania spożywanych tłuszczów. W fazie początkowej każdy pacjent wymaga usunięcia czynnika sprawczego, którym wydaje się być w 70-80% przypadków alkohol. Działanie przeciwbólowe terapii jest wątpliwe. Byłbym przeciwny refundacji z uwagi na wątpliwą skuteczność oraz zbyt ogólne określenie grupy docelowej. Trudno powiedzieć, że są to pacjenci, którzy odniosą korzyść z suplementacyjnej terapii enzymami.

8.4 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie pankreatyny (Kreon 25000®) w przewlekłej niewydolności trzustki. Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.
- Rada Konsultacyjna nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania Kreonu 25000® w zaburzeniach wchłaniania po resekcji trzustki z uwagi na nieprzedstawienie przez wnioskodawcę materiałów dotyczących skuteczności leku. Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

9. Sprawy różne

9.1 Przyjęcie treści rekomendacji w sprawie finansowania budezonidu (Budenofalk®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Rada przyjęła treść rekomendacji. Wynik głosowania: 4 głosy za, 1 wstrzymujący się.

9.2 Przyjęcie treści rekomendacji w sprawie finansowania budezonidu (Entocort) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

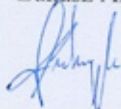
Rada przyjęła treść rekomendacji. Wynik głosowania: 4 głosy za, 1 wstrzymujący się.

10. Zakończenie posiedzenia

Rafał Nizankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 17.30.

Protokół sporządził:

Łukasz Andrzejczyk



Protokół zatwierdził:

dr hab. med. Rafał Nizankowski


Przewodniczący Rady Konsultacyjnej
Agencja Usług Technologii Medycznych