



**Protokół z posiedzenia 08/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 9 czerwca 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (Przewodniczący)
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski (do pkt 5.3)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński
Lek. med. Rafał Zyśk

Nieobecni członkowie Rady:

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

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Mgr Jadwiga Czczot
Lek. Michał Farkowski
Dr n. med. Zbigniew Król
Lek. med. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Lek. Bogusława Osińska

Osoby zaproszone

Prof. dr hab. n. med. Jacek Pazdur	Konsultant Mazowiecki w dziedzinie reumatologii. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 3.4)
prof. dr hab. Jarosław Walkowiak	Prezes Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4)
Dr n. med. Wojciech Skorupa	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4)
Dr n. med. Agnieszka Stembalska	Zakład Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4)
Beata Skoczylas	Katedra Biologii i Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

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

2. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada zmieniła godzinę rozpoczęcia posiedzenia w dniu 30 czerwca br na 10:30 oraz ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na 21 lipca i 6 sierpnia br, na godzinę 10:30.

3. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania leflunomidu (Arava) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

3.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

Romuald Krajewski – umowa zlecenie z firmą Sanofi Aventis Sp. z o.o.

Jacek Spławiński – otrzymanie próbki leku z Sanofi Aventis Sp. z o.o.

Rafał Niżankowski - wykłady dotyczące leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej prowadzone na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Rafała Niżankowskiego z głosowania w sprawie finansowania leflunomidu.

3.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej - Jadwiga Czczot

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- problem zdrowotny i interwencja wnioskowania
- wnioski z dowodów naukowych
 - analiza efektywności klinicznej
 - analiza bezpieczeństwa
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system opieki zdrowotnej
- odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe

i stanowiła podsumowanie analizy wykonanej przez Wydział Oceny Technologii AOTM.

3.3 Prezentacja stanowiska członka Rady - Jacek Spławiński

Skuteczność kliniczna leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) jest równa lub nieco gorsza od metotreksatu. Leflunomid może być stosowany ponadto w łuszczykowym zapaleniu stawów, a jako inhibitor PDGFR kinazy tyrozynowej (na co wskazują ukończone badania fazy I i II) może być w niedługim czasie stosowany w nowotworach: prostaty i w glioblastoma multiforme.

Metotreksat jest bardziej toksyczny dla wątroby, ale leflunomid jest znamienne bardziej toksyczny m. in. dla skóry (OR, 1.52), powoduje objawy żołądkowo-jelitowe (OR, 1.49), łysienie (OR, 1.78), nadciśnienie (OR, 2.31).

Dołączona do wniosku, o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, analiza farmakoekonomiczna: nie zawiera wszystkich scenariuszy finansowania terapii (brak czarnego scenariusza), źle obliczono populację chorych, która może być leczona leflunomidem, ponadto występują wątpliwości czy właściwie policzono średnie koszty leczenia lekiem alternatywnym (metotreksatem). W *czarnym scenariuszu*, obciążenie dla budżetu będzie dwukrotnie wyższe z uwagi na zwiększoną liczbę chorych w odniesieniu do przedstawionego przez wnioskodawcę scenariusza, a najważniejsze: nie obliczono kosztów związanych z występowaniem działań niepożądanych, pominięto także aspekty etyczne. Leflunomid jest embriotoksyczny, teratogeny, w żadnym wypadku nie wolno go stosować w ciąży, ma też ujemny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Ze względu na długi czas usuwania leku z organizmu (dwa lata!) istnieje konieczność stosowania u kobiet antykoncepcji przez dwa lata od jego zażycia. Metotreksat jest toksyczny dla płodu, ale ma względnie krótki $t_{0,5}$ (8-10h) i po trzech miesiącach kobieta może zająć w ciążę. Wśród najczęstszych działań niepożądanych leflunomidu, względem placebo można wymienić:

- próby wątrobowe podwyższone (OR 3.33),
- objawy żołądkowo-jelitowe (OR 2.18),
- łysienie (OR 4.05),

- uczulenie lub wysypka (OR 1.68),
- nadciśnienie (OR 3.2),
- groźne dla życia zapalenie płuc.

3.4 Prezentacja stanowiska eksperta klinicznego - Jacek Pazdur.

Leflunomid to lek II generacji, dobrany do leczenia na podstawie EBM, a nie badań obserwacyjnych. Lek ma bardzo dobrą markę za granicą, jeżeli chodzi o skuteczność jego działania i bezpieczeństwo stosowania. Leflunomid jest blokerem kwasów nukleinowych (inhibitor pirymidyny) w komórce, blok w tym przypadku prowadzi do zahamowania aktywności limfocytów T. Lek ten jest niewątpliwie lepszy od sulfasalazyny, co potwierdzają podwójnie zaślepione badania randomizowane. Kobiety, które planują ciążę nie mogą stosować tego preparatu lub powinny wcześniej wypłukać lek z organizmu.

Leflunomid należy stosować, gdy istnieją przeciwwskazania do podania innych leków np. metotreksatu czy cyklosporyny. Cyklosporyna nie daje supresji układu krwiotwórczego, w przeciwieństwie do metotreksatu. Działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny to nadciśnienie i uszkodzenie nerek.

Leflunomid jest lepszy niż cyklosporyna, ponieważ ok. 30% Polaków ma nadciśnienie i lepiej jest podawać leflunomid. Nie było ani jednej sytuacji powodującej nadciśnienie u pacjenta leczonego tym lekiem. Osobom, u których występują zaburzenia hematologiczne i nie ma nadciśnienia należy podać cyklosporynę. Po podaniu leflunomidu działanie przeciwzapalne występuje szybko, natomiast w przypadku cyklosporyny na efekt przeciwzapalny trzeba czekać dłużej.

Nie każdy lekarz powinien dysponować możliwością podania leflunomidu. Na pewno lekarz specjalista reumatolog powinien mieć sposobność podania tego leku w każdej chwili, oczywiście po uwzględnieniu przeciwwskazań.

Koszty leczenia leflunomidem, w porównaniu z metotreksatem, są dużo wyższe i wynoszą ok. 400 złotych miesięcznie.

3.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Rada Konsultacyjna **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie leflunomidu na liście leków refundowanych, ponieważ leflunonamid dostępny jest w programie lekowym, który umożliwia właściwą kontrolę jego stosowania. Taka kontrola jest niezbędna, ze względu na: (a) wysoką teratogenność (u wszystkich badanych gatunków zwierząt); (b) długi okres (do dwóch lat) wypłukiwania leku z organizmu; (c) brak możliwości oznaczenia teratogennego metabolitu we krwi w laboratoriach polskich; (d) występowanie ciężkich działań niepożądanych, zarówno w porównaniu do placebo jak i alternatywnej terapii (metotreksat). Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania tobramycyny (Bramitob) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.

4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków rady.

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Bogusława Osińska

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- problem zdrowotny i interwencja wnioskowana – na podstawie analizy wnioskodawcy
- wnioski z dowodów naukowych
 - analiza efektywności klinicznej
 - bezpieczeństwo
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system opieki zdrowotnej
 - przedstawienie uwag do analiz przedłożonych przez wnioskodawcę
- odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe

i stanowiła podsumowanie analizy wykonanej przez Wydział Oceny Technologii AOTM.

4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

NFZ podaje, że w 2007 roku liczba chorych z rozpoznaniem mukowiscydozy w wieku 6 lat i powyżej w Polsce wynosiła **1 961**. Z opinii prof. Jarosława Walkowiaka - prezesa Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, wynika, iż liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce wynosi ok. **1 100** osób, z czego ok. 660 jest zakażonych *Ps. aeruginosa*. Szacowana liczba pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia wziewną tobramycyną (z wykluczeniem osób mogących być leczonymi wziewnie kolistyną) wynosi ok. **86** osób. Roczny przyrost liczby osób do leczenia tobramycyną wynosi ok. 5%. Dane brytyjskie (UK Cystic Fibrosis Database (Annual Data Report 2004)), wskazują na ok. **42%** chorych z mukowiscydozą przewlekle zakażonych *Ps. aeruginosa* (powyżej 3 pozytywnych wyników badań mikrobiologicznych). Około 13% z nich było leczonych wziewną tobramycyną. Ekstrapolując te dane dla warunków polskich należy założyć, że leczonych wziewną tobramycyną będzie około **100 osób**. Według rekomendacji z USA z 2007 r. tobramycyna (postać wziewna) podawana przewlekle jest rekomendowana w średniozaawansowanej i zaawansowanej mukowiscydozie u pacjentów w wieku ≥ 6 rż. w celu poprawy czynności płuc i złagodzenia zaostrzeń. Poziom dowodów jest dobry, a siła rekomendacji A (tj. najwyższa), zysk kliniczny netto (*benefits minus harms*) – znaczny. W łagodnej postaci mukowiscydozy przewlekle leczenie wziewną tobramycyną zalecane jest w celu złagodzenia zaostrzeń. Poziom dowodów: średni, zysk kliniczny netto: umiarkowany, siła rekomendacji: B. FDA w 1998 wydała pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania wziewnej postaci tobramycyny (Tobi) w zakażeniach *Ps. aeruginosa* w mukowiscydozie u osób ≥ 6 rż., u pacjentów z wartościami FEV₁ mieszczącymi się pomiędzy 25% a 75%. Lek nie jest zalecany w przypadkach zaostrzeń infekcji układu oddechowego, a także u pacjentów z innymi schorzeniami. Wziewna postać tobramycyny (preparaty Tobi lub Bramitob) w mukowiscydozie finansowana jest ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii, Francji, Słowacji, Szwecji, Szwajcarii i Belgii, Finlandii. Analiza kosztów została przeprowadzona w oparciu o koszt preparatu Bramitob. W przypadku uwzględnienia w programie terapeutycznym NFZ innego preparatu zarejestrowanego w Polsce, Tobi, oraz pozostawienia niezmienionej jego ceny przez producenta, koszty będą znacznie wyższe (cena preparatu Tobi wg. informacji umieszczonych na stronie internetowej MZ jest niemal dwukrotnie wyższa aniżeli uwzględniona w analizie cena Bramitobu).

Dane przemawiają za umieszczeniem wziewnej tobramycyny w programie terapeutycznym leczenia przewlekłego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów

z średniociężką i ciężką postacią mukowiscydozy, którzy nie mogą być leczeni wziewną kolistyną lub są na nią uczuleni.

4.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Wojciech Skorupa i Jarosław Walkowiak

Leczenie tobramycyną ma dotyczyć chorych (10 - 15% - średnio 12% z grupy chorych zakażonych *Pseudomonas aeruginosa*), którzy nie tolerują kolistyny podawanej w nebulizacji (skurcz oskrzeli) lub są zakażeni szczepami opornymi na kolistynę (bardzo rzadkie zjawisko). Wysokostężona tobramycyna jest jedynym tak dobrze przebadanym i najbardziej skutecznym antybiotykiem antypseudomonalnym podawanym w nebulizacji u chorych na mukowiscydozę przewlekłe zakażonych *Pseudomonas aeruginosa*. Poza tobramycyną stosuje się kolistynę w nebulizacji, której wadą jest wywoływanie u części chorych skurczu oskrzeli uniemożliwiającego podawanie kolistyny w nebulizacji. Leczenie tobramycyną jest drogie, ponieważ jest to lek niszowy, kosztowny w produkcji. Preparat stosuje się tylko w nebulizacji i tylko u chorych na mukowiscydozę. Próbowano stosować inne aminoglikozydy lecz ich skuteczność była problematyczna. Według amerykańskiego rejestru mukowiscydozy około 61,8% chorych zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* jest leczonych wysokostężoną tobramycyną w nebulizacji (dane z 2006r, w 2005 ok. 58%). Leczenie wziewnym antybiotykiem jest leczeniem podtrzymującym, ma zmniejszyć częstotliwość zaostrzeń, utrzymać stabilne wskaźniki czynnościowe, uzyskać dłuższe okresy remisji. Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia wysokostężoną tobramycyną powinny być nietolerancja kolistyny lub też oporność na ten antybiotyk (są to kryteria bardziej restrykcyjne niż ciężkość choroby). Terapię należy prowadzić tylko w ośrodkach, które posiadają stosowną wiedzę odnośnie mukowiscydozy i jej leczenia.

Lek jest pozbawiony konserwantów, samo wyprodukowanie stężonego preparatu jest zapewne trudne (300 mg tobramycyny w 5 lub 4 ml). Tobramycyna powinna być stosowana u chorych zakażonych szczepami *Pseudomonas aeruginosa* wrażliwymi na nią, jednakże wysokie stężenia osiągane w wydzielinie oskrzelowej wskazują na możliwość uzyskania efektu terapeutycznego pomimo oporności stwierdzanej w standardowych testach *in vitro*.

Celem leczenia tobramycyną nie jest eradykacja bakterii, ale bywa, że można tego na pewien czas dokonać. Antybiotyk podaje się w 28 dniowych cyklach (z antybiotykiem – bez antybiotyku itd.), aby zapobiec rozwinięciu oporności.

Nie stosuje się gentamycyny, ponieważ nie wyprodukowano tego antybiotyku w tak wysokim stężeniu. Tobramycyna jest najlepszym aminoglikozydem przeciwko *Pseudomonas aeruginosa*.

4.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie w ramach programu terapeutycznego leczenie wziewną tobramycyną pacjentów ≥ 6 lat, z mukowiscydozą o średniociężkiej i ciężkiej postaci (FEV1 poniżej 70% normy) i z udowodnionym przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa* pod warunkiem, że nie mogą być leczeni wziewną kolistyną z powodu nietolerancji lub oporności. Bezwzględnym warunkiem akceptacji programu powinno być obniżenie kosztu wziewnej tobramycyny do poziomu rekomendowanego przez WHO. Wynik głosowania: 5za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

W uzasadnieniu należy podkreślić znaczenie centralnego ośrodka kwalifikującego do terapii wziewną tobramycyną.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH interfazowa), jako metody wykrywania najczęstszych liczbowych aberracji chromosomowych w diagnostyce prenatalnej u kobiet z grupy wysokiego ryzyka

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Michał Farkowski

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- problem zdrowotny i interwencja wnioskowana
- wnioski z dowodów naukowych
 - analiza efektywności klinicznej
 - analiza jakości życia pacjentek
 - analiza ekonomiczna
- odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe

i stanowiła podsumowanie analizy wykonanej przez Wydział Oceny Technologii AOTM.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Nizankowski

Wydaje się, że wobec istnienia metod alternatywnych wykrywania aneuploidii diagnostyka interfazowa FISH ma i może mieć w przyszłości znaczenie ograniczone. Nawet w warunkach polskich zasadniejszym wydaje się propagowanie w tego typu badaniach technik MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) oraz QF-PCR (quantitative fluorescent PCR). Koszt aparatury do tych technik jest niższy lub porównywalny z kosztem zakupu mikroskopu fluorescencyjnego z odpowiednim zestawem filtrów. W ogólnym rozrachunku są one mniej czasochłonne i tańsze w przeliczeniu na jednostkowy wynik badania.

5.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Agnieszka Stembalska i Beata Skoczylas.

W 80-90% cięż wskazaniem do inwazyjnego badania prenatalnego jest wysokie ryzyko wystąpienia aneuploidii u płodu (aberracje liczbowe chromosomów 13, 18, 21, X i Y). Komórki płodu do badań genetycznych pobierane są jedną z 3 metod inwazyjnych: punkcja trofoblastu, amniopunkcja, kordocenteza. Najczęściej wykonywanym badaniem inwazyjnym jest amniopunkcja (13-18 tydzień ciąży), mająca stosunkowo najmniejsze ryzyko powikłań - poronienia ciąży (dot. amniopunkcji w 15-18 tygodniu ciąży). Standardowo, w przypadku podejrzenia aneuploidii u płodu, po uzyskaniu komórek płodu, wykonywane jest klasyczne badanie cytogenetyczne.

Wysoki procent powikłań (poronień) po badaniach we wczesnych (CVS, wczesna amniopunkcja), jak i późnych (kordocenteza) okresach ciąży, kierowanie kobiet w zaawansowanych ciążach na badania prenatalne (~50% >17 hbd), długi czas oczekiwania na wyniki badań prenatalnych (2-3 tygodni dla klasycznej metody badań cytogenetycznych) ograniczają w znaczny sposób wykonywanie diagnostyki prenatalnej. Długi okres czekania na wynik, jak i wynik zbyt późno otrzymany wiążą się z wysokim poziomem stresu u kobiet w ciąży. Późno otrzymane wyniki nieprawidłowe wpływają

dodatkowo w znaczący sposób na możliwość podejmowania przez kobietę decyzji dotyczących dalszych losów ciąży pod wpływem chwili.

Rozwiązaniem tych problemów są szybkie metody diagnostyki prenatalnej (rapid aneuploidy testing): QF-PCR, MLPA, Rapid-FISH. Stosowanie metody Rapid-FISH w badaniach prenatalnych zapewnia szybką diagnostykę liczbowych aberracji chromosomów 13, 18, 21, X i Y. Czas oczekiwania na wynik badania na *cito* wynosi 24h, a przy badaniu rutynowym do 3-5 dni. Umożliwia to wykonywanie większej liczby badań prenatalnych, których liczba w Polsce stale rośnie, jak i zmniejszenie poziomu stresu u pacjentek (większość wyników badań prenatalnych – prawidłowa). Skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania prenatalnego ma znaczenie z punktu widzenia ewentualnych dalszych losów ciąży przy wynikach nieprawidłowych.

Koszt badań klasycznej cytogenetyki i szybkich testów jest porównywalny.

Rekomendacje brytyjskiego National Screening Committee potwierdzają wiarygodność i szybkość metody Rapid-FISH w wykrywaniu najczęstszych liczbowych aberracji chromosomów. Stanowi to podstawę do wprowadzenia nowego algorytmu postępowania w genetycznej diagnostyce prenatalnej: stosowanie tej metody, jako rutynowo wykonywanej w ciążach z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii chromosomów 21, 13, 18, X i Y u płodu (ściśle określone wskazania!).

Wytyczne mające na celu utrzymanie jakości badania Rapid-FISH:

- ściśle określone wskazania do badania,
- przestrzeganie zasad wykonywania badań zgodnie z instrukcją producenta sond, standardy kontroli jakości,
- jeśli zostanie stwierdzona aneuploidia – potwierdzenie wyniku metodą klasyczną lub drugim badaniem Rapid-FISH, wykonanym przez inną osobę, z użyciem innego kompletu sond komercyjnych.

5.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna **nie rekomenduje** Ministrowi Zdrowia uznania interfazowej metody FISH jako samodzielnego standardu w prenatalnych badaniach diagnostycznych. Stosowanie metody FISH powinno pozostawać w zakresie decyzji kierownika ośrodka badań prenatalnych. Każdy ośrodek stosujący interfazową metodę FISH powinien przeprowadzić jej walidację poprzez porównanie uzyskiwanych wyników z kariotypowaniem. Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

6. Zakończenie posiedzenia

Rafał Niżankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:30