



**Protokół z posiedzenia 09/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 30 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 (obecny do punktu 6.3)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (obecny do punktu 7.2)
Prof. nadzw. dr hab. Marek Wichrowski
Prof. dr hab. n. med. Jacek Spławiński
Prof. dr hab. Wojciech Bołoz
Lek. med. Rafał Zyśk

Nieobecni członkowie Rady:

Dr n. med. Maciej Piróg

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Dagmara Barłóg
Mgr Lidia Becla
Lek. Michał Farkowski
Mgr Joanna Gniewosz
Mgr Ewa Kiersztyn
Lek. med. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Mgr Marta Pielą
Lek. stom. Norbert Wilk
Mgr Aleksandra Zagórska

Osoby zaproszone

| | |
|------------------------------------|---|
| Prof. dr hab. Maciej Krzakowski | Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 3.4) |
| Ilona Lelito | Prezes Polskiego ADHD. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.5) |
| Prof. dr hab. Irena Namysłowska | Konsultant Krajowy w dziedzinie Psychiatrii Dzieci i Młodzieży. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.4) |
| Dr hab. med. Andrzej Nowakowski | Kierownik Kliniki Chirurgii Kregosłupa, Ortopedii Onkologicznej i Traumatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.4) |
| Prof. dr hab. Krzysztof Strojek | Konsultant Krajowy w dziedzinie diabetologii. (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4) |
| Dr n. med. Piotr Wiland | Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4) |

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:40. Rada przyjęła w drodze głosowania propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez przewodniczącego Rafała Niżankowskiego.

2. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada ustaliła termin kolejnego posiedzenia na 21 lipca, 6 sierpnia, 10 września br., na godzinę 10:30.

3. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc

3.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Rafał Niżankowski – wykonana analiza oceny technologii medycznej dla firmy Roche Registration Limited.
- Michał Myśliwiec – planowane badanie z Roche Registration Limited.

Rada wyłączyła Rafała Niżankowskiego oraz Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania erlotynibu.

3.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Dagmara Barłóg

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 Oddział Analityczny AOTM.

3.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej hamującym fosforylację EGFR i blokującym transmisję sygnałów stymulujących wzrost guza. Lek jest zarejestrowany do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) i raka trzustki. Grupa docelowa dla stosowania we wnioskowanej rejestracji, to chorzy z zaawansowanym NSCLC, u których leczenie 1. rzutu okazało się nieskuteczne.

NSCLC stanowi około 80% raków płuca. Jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne, co dotyczy do 20% chorych, pięcioletnie przeżycie sięga 40%. U pozostałych chorych przeżycie pięcioletnie według danych SEER wynosi do 10%, a w całej populacji NSCLC około 17%. Stwierdzono, że kobiety z tym rozpoznaniem przeżywają dłużej.

Chemioterapia w NSCLC jest mało skuteczna, umiarkowanie przedłuża przeżycie. W pierwszym rzucie stosowane są cisplatyna, karboplatyna, winorelbina, a w drugim rzucie taksany, pemetrexed. Erlotynib mógłby być stosowany jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu. We wskazaniach rejestracyjnych podkreślono, że nie wykazano skuteczności leku u pacjentów bez ekspresji EGFR, którą stwierdza się u 5-15% populacji białej z NSCLC (większa częstość jest u Azjatów – 25-35%). Biorąc pod uwagę ogólnie złe rokowanie i stosowanie erlotynibu po niepowodzeniu innych sposobów leczenia, trudno będzie uzyskać długotrwałe obserwacje efektów leczenia.

We wniosku częstość działań niepożądanych określono na kilka do 10% na podstawie wyników badań oceniających skuteczność leku. Jednak w danych rejestracyjnych zawartych w CPL biegunka może dotyczyć około 54% leczonych, a wysypka 75%. Często jest również jadłowstręt, a także kaszel i duszność. Poważnym działaniem

niepożądanym jest zwłóknienie/choroba mięszu płuca, choć częstość jej występowania była taka sama w grupie leczonej i nieleczonej erlotynibem. FDA opublikowała komunikat informujący o stwierdzeniu takiego działania niepożądanego u chorych otrzymujących erlotynib.

Dostępne wyniki badań wskazują, że zastosowanie erlotynibu może istotnie przedłużyć przeżycie chorych z NSCLC oraz poprawiać jakość przeżycia, przy czym różnice bezwzględne nie przekraczają 2 miesięcy. W badaniu Shepherd istotna statystycznie różnica mediany do progresji wyniosła tylko około pół miesiąca, co z klinicznego punktu widzenia nie jest dużą różnicą. Ponadto nie wykazano korzyści z dodania erlotynibu do standardowej chemioterapii w leczeniu 1. rzutu, a jedynie w badaniu BR.21 przy zastosowaniu erlotynibu w terapii 2. rzutu w porównaniu do placebo.

Przedstawiona analiza kosztów jest dość wiarygodna, choć ze względu na krótki okres obserwacji i bardzo ograniczoną liczbę wykonanych badań, mogących stanowić podstawę do oceny efektów zdrowotnych, konieczne jest przyjęcie wielu założeń. Koszty uzyskania LYG i QALY są wysokie i wynoszą odpowiednio około 250 tys. zł i około 500 tys. zł.

Przy próbie oceny kosztów płatnika problemem jest określenie populacji docelowej. Podawane przez wnioskodawcę i ekspertów liczby bardzo się różnią. Jeżeli przyjąć, że lek będzie stosowany tylko u chorych z ekspresją EGFR, to nadal liczba około 200 chorych (wnioskodawca i 1 ekspert) jest prawdopodobnie zaniżona. Liczba około 5000 podana przez innego eksperta jest prawdopodobnie zawyżona, ale może odzwierciedlać sytuację istniejącą po umieszczeniu leku na liście leków refundowanych w 100%. Dlatego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu erlotynibu ze środków publicznych celowe byłoby prowadzenie leczenia w ramach programu terapeutycznego, ze ściśle określonymi zasadami kwalifikacji i w określonej liczbie ośrodków. Wątpliwości budzi również porównanie z kosztami stosowania docetaxelu, ze względu na arbitralną ocenę kosztów dodatkowych związanych z podawaniem tego leku.

Podsumowując można stwierdzić, że erlotynib w zaawansowanym NSCLC jest lekiem o wykazanej, ale w wartościach bezwzględnych niewielkiej skuteczności. Jest to terapia przedłużająca przeżycie bez progresji i wydłużająca czas do wystąpienia objawów (czyli prawdopodobnie poprawiająca jakość życia). Dane o wpływie na całkowite przeżycie są ograniczone i wczesne, nie ma też podstaw do oczekiwania, iż lek ten może prowadzić do wyleczenia. Koszty uzyskania wykazanych w kontrolowanych badaniach efektów są bardzo wysokie i znacznie przekraczają próg rekomendowany przez WHO.

3.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Maciej Krzakowski

Ocena skuteczności erlotynibu w niedrobnokomórkowym raku płuca jest możliwa na podstawie wyników jednego badania III fazy z randomizacją, które wykazało zwiększenie wskaźnika przeżycia roku o 10% oraz wydłużenie mediany przeżycia o około 2 miesiące. Wykazano również znamienne różnice w zakresie czasu i nasilenia dolegliwości typowych dla omawianego nowotworu (duszność, ból i kaszel) na korzyść chorych leczonych erlotynibem w porównaniu do otrzymujących placebo. Wymienione korzyści mają umiarkowany zakres, ale ich stopień powinien być interpretowany w kontekście ogólnie złych wyników leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Nie została przeprowadzona farmakoekonomiczna analiza w warunkach polskich, która udowodniłaby opłacalność stosowania tego leku w wymiarze populacyjnym. Istotnym problemem w wykorzystaniu erlotynibu w klinicznej praktyce stanowi fakt, że dotychczasowe badania zostały przeprowadzone w tzw. niewyselekcjonowanych grupach chorych i dotychczas żadne czynniki demograficzne lub kliniczne poza faktem niepalenia lub palenia papierosów nie pozwoliły zidentyfikować chorych z największymi

szansami uzyskania korzyści terapeutycznych w następstwie stosowania erlotynibu. Dopiero po przeprowadzeniu badań klinicznych i po zarejestrowaniu erlotynibu podjęto próby identyfikacji czynników molekularnych i genetycznych, które miałyby wartość predykcyjną. Obecnie znane są następujące czynniki molekularne:

- ekspresja białka EGFR – stosunkowo najmniejsza wartość;
- amplifikacja lub polisomia genu kodującego białko EGFR – najwyższa wartość;
- mutacja genu kodującego białko EGFR – uzupełniające znaczenie.

Czynniki molekularne lepiej niż cechy demograficzno-kliniczne definiują grupę chorych, u których można rozważać zastosowanie erlotynibu. Obecnie w Polsce nie więcej niż 200 osób rocznie jest leczonych erlotynibem.

W przypadku możliwości finansowania, innym wskazaniem do zastosowania erlotynibu oprócz niedrobnokomórkowego raka płuc, byłby rak trzustki, ale wyniki badań dotyczące wykorzystania erlotynibu w tym nowotworze są gorsze i stosowanie leku w tym wskazaniu jest wątpliwe.

Stosowanie erlotynibu w niedrobnokomórkowym raku płuca jest leczeniem drugiej lub trzeciej linii po wcześniejszej chemioterapii. Leczenie drugiej linii po wcześniejszej chemioterapii może polegać także na stosowaniu innej chemioterapii. Toksyczność chemioterapii drugiej linii jest większa niż podczas stosowania erlotynibu, natomiast skuteczność w obu przypadkach jest porównywalna.

Należy możliwie szybko rozpocząć realizację projektu utworzenia systemu laboratoriów, które oceniałyby molekularne czynniki predykcyjne (wymienione wcześniej). Elementem początkowej fazy tego projektu powinno być sprawdzenie liczby chorych z amplifikacją genu kodującego białko EGFR i oszacowanie na tej podstawie rzeczywistej liczbę kandydatów do leczenia.

W ramach klinicznych badań podejmowano próby łączenia erlotynibu z bewacyzumabem (badania randomizowane II fazy), ale wyniki nie zostały jeszcze potwierdzone w warunkach doświadczenia III fazy. Obiecujące wyniki uzyskano również podczas prób kojarzenia erlotynibu z innymi lekami, ale nie ma dotychczas dowodów pochodzących z badań randomizowanych.

3.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie erlotynibu (Tarceva®) ze środków publicznych w niedrobnokomórkowym raku płuca. Wynik głosowania: 4za, 1 przeciw. Wniosek przeszedł.

Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej, w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (z 4,7 miesiąca do 6,7 miesiąca). Uzyskanie tego efektu wiązałoby się z bardzo dużymi nakładami (koszt LYG około 270 tys. zł., koszt QALY około 630 tys. zł).

Wobec tego niezasadne byłoby umieszczanie erlotynibu na liście leków refundowanych, gdyż poza wysokimi kosztami uzyskania efektywności spowodowałoby niekontrolowane stosowanie leku również u chorych niemogących odnieść korzyści, na przykład z powodu braku lub nieznanego stanu ekspresji receptora EGFR.

4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania rosiglitazonu (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu II

4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Rafał Niżankowski – wykłady dla GlaxoSmithKline dotyczące leczenia żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej.
- Michał Myśliwiec – wykład dla GlaxoSmithKline.

Rada wyłączyła Rafała Niżankowskiego oraz Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania rosiglitazonu.

4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Aleksandra Zagórska

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 Analiz AOTM.

4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Jacek Splawiński

Cukrzyca, prawdopodobnie w wyniku przewlekłej hiperglikemii, prowadzi do uszkodzenia różnych narządów w tym serca i naczyń krwionośnych, a w konsekwencji do zawału serca i udaru mózgu. W badaniach Framingham ustalono, że choroba wieńcowa serca jest najważniejszym powikłaniem cukrzycy stanowiącym u ponad 50% chorych przyczynę zgonu. Dane dotyczące ponad 42 tys. badanych pokazują, że u chorych z zawałem serca zgon występuje prawie dwukrotnie częściej u osób z cukrzycą. Powikłania cukrzycy są bezpośrednią przyczyną zgonu w tej chorobie, dlatego celem jej leczenia jest zmniejszenie, a nawet wyeliminowanie zwiększonego ryzyka występowania zawału serca, udaru i zgonu. Pomimo korelacji pomiędzy stopniem glikowanej Hb, a występowaniem wspomnianych powikłań nie ma dowodu, a także nie wiadomo w jakim stopniu zamierzony skutek leczenia w cukrzycy może łączyć się z obniżeniem hiperglikemii.

Niedawne badania poddały w wątpliwość terapię polegającą na ścisłej kontroli hiperglikemii. W badaniu obejmującym ponad 10 tys. chorych z cukrzycą typu II i poziomem glikowanej Hb 8,1%, ścisła kontrola hiperglikemii prowadząca w ciągu 3,5 roku do zmniejszenia poziomu glikowanej Hb do 6.4% nie prowadziła do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a nawet prowadziła do wzrostu liczby zgonów (stosunek ryzyka 1.22, $p < 0.04$) w porównaniu ze standardową

terapią, w której uzyskano poziom glikowanej Hb 7.5%. Oznacza to, że związek pomiędzy poziomem cukru, glikowaną Hb, a incydentami sercowo-naczyniowymi i zgonem nie jest tak ścisły jak sądzono i wobec tego o jakości leczenia przeciwcukrzycowego decyduje wpływ tego leczenia na twarde punkty końcowe (zawał serca, udar mózgu, zgon), a nie na poziom cukru. Klasyczna forma terapii cukrzycy z zastosowaniem metforminy prowadzi do obniżenia ryzyka zgonu związanego z cukrzycą o 42%, ryzyka zgonu z powodu zawału serca o 39% i ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 36% przy miernym wpływie na poziom glikowanej Hb. Podobne wyniki uzyskał Simpson i wsp. Pochodne sulfonilomocznika, pomimo obniżenia poziomu glikowanej Hb, mają niekorzystny wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, a metformina zdecydowanie zmniejsza ryzyko występowania tych zdarzeń.

Rosiglitazon ma porównywalną skuteczność do metforminy w zakresie obniżania poziomu glukozy we krwi, zwiększa znamienne statystycznie ryzyko zawału serca o ok. 50% (OR 1,43), a ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych o ponad 60% (OR 1,64). Ryzyko wystąpienia niewydolności serca podczas terapii rosiglitazonem zwiększa się dwukrotnie i taki jest wynik wszystkich prób klinicznych, w których badano ten problem. Niewydolności serca łączy się z zatrzymywaniem wody w ustroju i występowaniem obrzęków, a drugim, już mniej częstym działaniem niepożądanym, jest kruchość, łamliwość kości.

W 2007 r GlaxoSmithKline sponsorowało badanie RECORD, którego celem było: „address concerns over cardiac failure... allay concerns based on LDL..” (lek podwyższa poziom LDL i tak próbuje się tłumaczyć niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy). Badanie RECORD z powodu dużego „wypadania” badanych, a także niskiej częstotliwości punktów końcowych, nie dało wiążących wyników. Jednakże wykazano wyraźną tendencję do wzrostu występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie RECORD nie spełniło zamierzeń m.in. z następujących powodów:

- w kontroli stosowano nie tylko metforminę, ale także sulfonilomocznik, który znamienne zwiększa ryzyko zgonu związanego z cukrzycą.
- błędnych założeń (niska częstotliwość twardych punktów końcowych 2,5%/rok zamiast 11%/rok – co zawarto w obliczeniu próbki badanej).

Badanie RECORD nie dostarczyło danych wskazujących na bezpieczeństwo stosowania rosiglitazonu, co jest warunkiem zastosowania tego leku. Sondaż przeprowadzony wśród 6455 lekarzy z 123 krajów pokazał, że rosiglitazon nie jest lekiem, który chcą dodać do leczenia cukrzycy typu 2 w sytuacji gdy nie jest ona kontrolowana metforminą i sulfonilomocznikiem.

Działania niepożądane rosiglitazonu są duże i bezpieczeństwo stosowania tego leku jest wątpliwe

4.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego –Krzysztof Strojek

Leczeniem rosiglitazonem powinny być objęte osoby, u których wykazano brak tolerancji na podawaną doustnie metforminę, natomiast w innych przypadkach można zastąpić rosiglitazon innymi lekami hipoglikemizującymi dostępnymi na rynku. Można go także podawać w połączeniu z sulfonilomocznikiem pod warunkiem, że stosowanie samych pochodnych sulfonilomocznika nie przyniosło efektów terapeutycznych. Terapia rosiglitazonem jest nowoczesną terapią, dlatego wiążą się z nią duże oczekiwania ponieważ pacjenci w Polsce nie mają dostępu do nowych leków. Rosiglitazon prawdopodobnie dłużej zapewnia obniżenie cukru we krwi w porównaniu do monoterapii

innymi lekami. Analiza Nissen'a sugeruje, że stosowanie tego leku może zwiększać powikłania sercowo - naczyniowe. FDA uznała, że nie ma konieczności wycofania rosiglitazonu z użycia, a europejska agencja poprosiła producenta o dołączenie do ulotki leku informacji, aby ostrożnie stosować preparat u chorych z powikłaniami sercowo – naczyniowymi. Ten sam efekt hipoglikemizujący, który występuje po zastosowaniu rosiglitazonu możemy uzyskać stosując inne leki: pochodne sullfonylomocznika, biguanidy, metformina, akarboza. W leczeniu cukrzycy typu 2. może być zastosowania terapia trójlekowa, której skuteczność jest niewielka. Kiedy żadnych efektów nie przynosi terapia dwoma lekami stosuje się insulinę.

Leczenie rosiglitazonem jest droższe od leczenia innymi dostępnymi preparatami, a kwestia jego skuteczności i bezpieczeństwa pozostaje do dyskusji aczkolwiek miałyby uzasadnienie w przypadku doustnej terapii dwulekowej gdy istnieją przeciwwskazania do któregoś z obecnie stosowanych preparatów (pochodne sulfonylomocznika, metformina). Należy także zwrócić uwagę, że Polska jest jednym z niewielu krajów w Europie w którym rosiglitazon nie jest refundowany co budzi oczekiwania środowiska chorych.

4.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu II. Wynik głosowania:5 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa

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 bezpieczeństwa
 - analiza ekonomiczna
- odnalezione rekomendacje kliniczne/finansowe

i stanowiła podsumowanie analizy wykonanej przez Wydział Oceny Technologii AOTM.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) jest przewlekłą, zapalną, układową i autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, z symetrycznym zapaleniem błony maziowej stawów oraz zmianami pozastawowymi i powikłaniami dotyczącymi innych

narządów. Dotyczy 0.8% – 2% ogólnej populacji, roczna zachorowalność wynosi 60 – 80 przypadków/100.000. W Polsce rzs jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Po 5 latach choroby 50% chorych na rzs traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Obecnie stosuje się wiele leków biologicznych i niebiologicznych, z których podstawowe znaczenie mają metotreksat, a przypadkach opornych leki hamujące działanie TNF alfa. Abatacept hamuje kostymulacyjny sygnał aktywacji limfocytów T, co skutkuje zmniejszeniem antygenowo-swoistej produkcji TNF α , interferonu- γ i interleukiny-2 przez limfocyty T.

Dostępnych jest 6 badań klinicznych, dotyczących oceny abataceptu:

- ATTAIN (III faza, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo)
- ASSURE (III faza, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo)
- AIM (III faza, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo)
- Abatcept + etanercept (III faza, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo)
- Abatacept + metotreksat (II faza, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo)

Badania ASSURE (u 959 leczonych i 482 otrzymujących placebo) i inne niewielkie (85 pacjentów leczonych i 36 placebo) wykazały, że lek abatacept stosowany razem z etanerceptem daje zbyt małą poprawę kliniczną w stosunku do dużej ilości poważnych objawów niepożądanych, zwłaszcza infekcyjnych) i nie powinien być w tym skojarzeniu stosowany. Należy więc wziąć pod uwagę głównie dwa badania III fazy: AIM i ATTAIN.

W 2006 Kremer i wsp. opublikowali w *Ann Int Med.* roczne badanie III fazy (AIM), randomizowane, podwójnie zaślepione i wieloośrodkowe. Abatacept stosowano w RZS opornym na metotreksat, gdzie dodawano abatacept (433 pacjentów) lub placebo (219 pacjentów). Zarówno po 6 jak i 12 miesięcy obserwowano poprawę objawów klinicznych w skali ACR (ACR 20 po roku u 73.1% leczonych i 39.7 placebo, ACR 70 22,7 vs 6.1). Po roku wykazano znamienne zmniejszenie postępu zmian rtg w stawach dłoni i stóp oraz poprawę funkcji fizycznych. Objawy niepożądane (AE), takie jak: bóle głowy, zapalenie nosogardzieli i nudności wystąpiły u 87,3 vs 84% (NS). Reakcje w czasie infuzji wystąpiły częściej u leczonych abataceptem (8,8 vs 4.1%). Poważne AE (SAE), takie jak: konieczność hospitalizacji lub zabiegów ortopedycznych oraz infekcje – pneumonia wystąpiły znamienne częściej u leczonych (2.5 vs 0,9%).

Inne duże badanie (ATTAIN) było także podwójnie zaślepionym, trwającym 6 miesięcy, porównującym strategię leczenia abatacept + inne leki modyfikujące przebieg choroby u pacjentów nieskutecznie leczonych przynajmniej jednym inhibitorem TNF α . Wykazano, że abatacept statystycznie znamienne poprawiał odpowiedź na leczenie (osiągnięcie kryterium ACR 20) oraz poprawę sprawności fizycznej (kwestionariusz HAQ–DI). Należy podkreślić, że brak jest bezpośredniego porównania abataceptu z rituksymabem.

Z przedstawionych danych wnika, że abatacept jest lekiem innowacyjnym przeznaczonym dla pacjentów z RZS nie odpowiadających, bądź nie tolerujących obecnie stosowanego leczenia biologicznego. Jego włączenie do programu terapeutycznego pozwoliłoby na stosowanie go, obok stosowanego obecnie tańszego rituksymabu, który ma podobny profil bezpieczeństwa oraz efektywność kliniczną. Dostarczona przez wnioskodawcę analiza efektywności klinicznej nie spełnia standardów AOTM: m. in. nie podano opinii ekspertów klinicznych, a analiza efektywności kosztowej jest fragmentaryczna.

Wprowadzenie do programu abataceptu z pewnością będzie wymagało znacznego zwiększenia nakładów finansowych, których wielkość jest trudna do oszacowania.

Abatacept jest lekiem o nieco większej skuteczności niż metotreksat w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Oceniony został w RCT pod względem drugorzędowych punktów końcowych (aktywność choroby w skali American College of Rheumatology, funkcjonowanie fizyczne i postęp zmian radiologicznych). Jest droższy niż obecnie dostępne leczenie w Polsce. Jego stosowanie wiązało się ze znacznie większą liczbą poważnych działań niepożądanych, szczególnie infekcji. Lek nie jest finansowany ze środków publicznych we Francji, Szwecji, Finlandii, Austrii i Szkocji (podobna jest opinia NICE). Rada Konsultacyjna nie powinna rekomendować finansowania leku ze środków publicznych.

5.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Piotr Wiland

Rituksimab jest podawany na początku terapii dwukrotnie w odstępach 2 tygodniowych i efekt jego działania powinien się pojawić w ciągu 3- 6 miesięcy. Gdy nie ma w tym okresie czasu odpowiedzi uznaje się ten lek za nieskuteczny. Wynik działania po zastosowaniu abataceptu jest szybszy, bo można go zobaczyć po max. 3 miesiącach. W przypadku rituksimabu zamierzone działanie jest dobre na początku terapii (od 3 do 6 miesięcy) jednak potem stopniowo się zmniejsza i lek trzeba podać ponownie choć jest to bardzo indywidualne w zależności do chorego. Nie wiadomo kiedy ten lek należy podać po raz kolejny, poza tym u chorego maleje liczba limfocytów B i spada odporność organizmu, co jest niebezpieczne jeżeli pojawi się ciężkie zakażenie. Podczas stosowania abataceptu działanie immunosupresyjne jest krótsze.

Przeciwwskazaniem do stosowania rituksimabu jest hipogammaglobulinemia, ponieważ lek znacznie obniża ilość przeciwciał głównie klasy IgM. Takiego przeciwwskazania nie ma abatacept.

Rituksimabu, w przeciwieństwie do abataceptu, nie powinien być podawany u pacjentów z nietolerancją na mysie preparaty, co w praktyce klinicznej dotyczy chorych z nietolerancją na infliximab, leku który został zdefiniowany przez NFZ jako leczenie inicjujące w programie terapeutycznym ..

U pacjentów obciążonych kardiologicznie lepiej jest zastosować abatacept. Rituksimab działa skuteczniej u pacjentów z dodatkiem czynnika reumatoidalnego.

W odróżnieniu od rituksimabu, po terapii abataceptem kobiety mogą szybciej planować ciążę. Oba leki nie powodują zakażeń oportunistycznych i tym samym nie przyczyniają się do powstania gruźlicy.

Ciężko jest stwierdzić czy rzeczywiście po zaprzestaniu podawania leku u pacjenta pojawi się remisja, co zresztą dotyczy większości leków modyfikujących przebieg choroby jak i innych leków biologicznych, w tym anti-TNF i rituximabu. Efekt terapii zależy od tego jak długo trwa reumatoidalne zapalenie stawów. Jeśli poda się abatacept w początkowej fazie choroby istnieje zwiększona szansa trwałej remisji.

Pacjenci powinni być dobrani indywidualnie do leczenia rituksimabem bądź abataceptem, szczególnie jeśli wystąpi nieskuteczność leku anti-TNF , co dotyczy około 30% chorych leczonych tymi preparatami. Istnienie tylko jednego leku jakim jest rytuksymab znacznie ogranicza możliwości terapeutyczne tej najcięższej przebiegających postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, szczególnie gdy stwierdzi się przeciwwskazania do podawania rituksimabu .

5.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie abataceptu (Orencia®) ze środków publicznych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa. Wynik głosowania: 6za, przeciw:1, wniosek przeszedł.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania propozycji T. Karskiego „nowego leczenia rehabilitacyjnego i profilaktyki przyczynowej skolioz tzw. idiopatycznych”

Przedmiotem obrad Rady był wniosek o finansowanie „nowego leczenia rehabilitacyjnego i profilaktyki przyczynowej skolioz idiopatycznych”, zaproponowanego przez Pana prof. Tomasza Karskiego – Kierownika Katedry i Kliniki Ortopedii i Rehabilitacji Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Ewa Kiersztyn

Prezentacja obejmowała następujące obszary:

- Problem zdrowotny
- Opis wnioskowanej interwencji
- Wnioski z dowodów naukowych
- Opinie ekspertów
- Odnalezione rekomendacje
- Podsumowanie

6.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Nizankowski

Rada powinna wystosować wniosek o poprawę materiałów.

6.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Andrzej Nowakowski

Przyczyna skoliozy idiopatycznej jest złożona (wieloczynnikowa), dotychczas jednoznacznie nie wyjaśniona, wiadomo jednak, że aspekt genetyczny odgrywa tutaj znaczącą rolę. Warunki w jakich dzieci są wychowywane, zła postawy, niewłaściwe nawyki jedzenia, siedzenie w niewygodnych ławkach i noszenie tornistra w jednej ręce nie mają wpływu na jej powstawanie.

Obecne sposoby postępowania w skoliozie idiopatycznej to obserwacja, gorset, leczenie operacyjne. Leczenie z konieczności ukierunkowane jest na eliminowanie objawów skrzywienia i jego następstw, natomiast nie zapobiega jego powstawaniu (nie ma profilaktyki występowania skolioz idiopatycznych). U większości dzieci i młodzieży u których rozwija się skolioza idiopatyczna jest ona genetycznie zaprogramowana w momencie połączenia komórki jajowej i plemnika i informacja o niej zostanie odczytana za 10, 12 lat. Przekaz genetyczny będzie się ujawniał szczególnie w okresie wzrostu pokwitania z różnym, osobniczo zmiennym nasileniem. Liczba wykrywanych

skolioz idiopatycznych mieści się w przedziale 1,9% do 3% ogólnej populacji (minimalny kąt skrzywienia 10° wg Cobba, SRS). Występowanie skolioz spada do 0,3% w skrzywieniach > 20° wg Cobba. Większość przypadków skoliozy idiopatycznej występuje u dziewcząt, a ich liczba wzrasta przy większych skrzywieniach. Występowanie rodzinne skoliozy idiopatycznej ocenia się na 30%, większość to niewielkie, niepostępujące skrzywienia, część postępuje szczególnie w okresie wzrostu pokwitania. Postęp skrzywienia odbywa się bez bólu i złego samopoczucia dzieci i nikt dotychczas nie wie, dlaczego jedne skrzywienia postępują, a inne nie. U rosnącego dziecka z łagodną postacią skrzywienia (25° do 30°) istnieje 20% ryzyko postępu choroby, ze skrzywieniem umiarkowanym (30° do 40°) ryzyko postępu choroby wynosi 60%, a z poważnym skrzywieniem (50° do 60°) i większym 90%. Im skrzywienie jest większe i pojawia się wcześniej bardziej prawdopodobny jest jego dalszy, gwałtowny postęp.

Czynniki wpływające na podjęcie decyzji o leczeniu:

- potencjał wzrostu (wiek, pierwsza miesiączka, test Rissera, chrząstka Y, główka kości łokciowej, nadgarstek)
- charakterystyka skrzywienia (wzór skrzywienia, wielkość skrzywienia – kąt skrzywienia wg Cobba)
- kosmetyka (wygląd chorego, deformacja w płaszczyźnie strzałkowej)
- względy psychosocjalne

Leczenie chirurgiczne zapobiega postępowi skrzywienia i jego odległym skutkom takim jak deformacja klatki piersiowej, garb żebrowy lub lędźwiowy, dekompensacja tułowia, powikłania neurologiczne (rzadko). Leczenie gorsetem to jedyny skuteczny, nieoperacyjny, udokumentowany naukowo sposób leczenia zmieniający naturalny przebieg skoliozy. Skrzywienia o znacznym potencjale progresji nie reagują na żaden gorset, natomiast potwierdzono znacząco lepsze oddziaływanie gorsetu na wolno postępujące skrzywienia. Gimnastyka lecznicza nie wpływa na korekcję skoliozy idiopatycznej (strukturalnej), zapobiega jedynie problemom wynikającym z noszenia gorsetu, poprawia ogólną sprawność fizyczną dzieci (oddechowo-krążeniowo-ruchową). Nie ma obecnie alternatywnych sposobów leczenia skoliozy idiopatycznej poza obserwacją, leczeniem gorsetem i postępowaniem chirurgicznym.

6.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych programu „nowego leczenia rehabilitacyjnego i profilaktyki przyczynowej skolioz idiopatycznych”. Wynik głosowania: 4 za, 1 przeciw, 1 wstrzymujący się. Wniosek przeszedł.

Wobec braku dowodów pochodzących z kontrolowanej próby klinicznej na skuteczność, zarówno skriningu, jak i postępowania rehabilitacyjnego, nie ma racjonalnych podstaw, aby proponowaną metodę finansować ze środków publicznych.

7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania metylofenidatu (Concerta®) w leczeniu ADHD

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Joanna Gniewosz

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 Oddział Analityczny AOTM

7.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Zyśk

Według danych GUS i epidemiologicznych, w Polsce jest około 90 tys. dzieci poniżej 18 roku życia, które mają objawy ADHD. U osób dorosłych choroba ta przejawia się zaburzeniami nastroju (choroba dwubiegunowa)

U dzieci kryteria rozpoznawania choroby dwubiegunowej i ADHD są bardzo zbliżone, występuje 2,3 krotna nadrozpozniwalność ADHD. Nie ma nowości farmakologicznych w chorobie dwubiegunowej dlatego istnieje bardzo wysokie ryzyko, że dzieci z tą chorobą również będą otrzymywały metylofenidat. Obecnie nie ma szans aby mieć kontrolę nad wydatkami na ten lek. Analiza wpływu na budżet jest niewiarygodna, bo prawdopodobnie wydatki na leczenie metylofenidatem będą znacznie większe.

Kryteria rozpoznania choroby są „miękkie”, skale służące rozpoznawaniu ADHD stosują rodzice i nauczyciele. Punkt końcowy mający subiektywny charakter i oceniany przez badacza (GAE *Global Assessment of Effectiveness*) ma stosunkowo niski poziom wiarygodności

Lek nie jest refundowany systemowo, ale obecnie dzieci otrzymują, w ramach importu docelowego, amerykański metylofenidat (Ritalin - krótkodziałająca postać metylofenidatu)

W jednym z województw obserwuje się „epidemię ADHD”, która związana jest z „większą aktywnością” psychiatrów. Lekarz psychiatra w szkole, wykonuje testy i wyłącza kilkadziesiąt osób, którym może zapisywać metylofenidat.

Metylofenidat jest lekiem poszukiwanym przez studentów ponieważ zmniejsza apetyt i w dużych dawkach powoduje bezsenność, zwiększenie koncentracji i uwagi.

7.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Irena Namysłowska

Diagnoza ADHD nie jest prosta. Wyróżnia się 3 komponenty charakteryzujące ADHD: zaburzenia uwagi, nadruchliwość, impulsywność. Etiologia tej choroby jest dobrze poznana, występują zaburzenia dopaminergiczne i adrenergiczne, a przede wszystkim zaburzenia procesów hamowania w mózgu. ADHD może być także genetycznie uwarunkowane. Jest to zaburzenie trwałe, chroniczne, w 30 – 50% przetrwałe do okresu dorastania a także w wieku dorosłego. Choroba diagnozowana jest około 6 roku życia. Zaburzenie przewlekłe dezorganizuje funkcjonowanie dziecka i jego rodziny, zwłaszcza funkcjonowanie w szkole.

Leczenie ADHD jest złożone, na początku psychospołeczne, obejmuje leczenie psychoterapeutyczne dziecka m.in. trening odraczania reakcji, psychoedukację oraz trening umiejętności rodzicielskich w zakresie konsekwencji postępowania wobec dziecka.

Część dzieci, przy nasilonym zespole i współzachorowalności, wymaga leczenia farmakologicznego. W takiej sytuacji należy zastosować metylofenidat. Leczenie ADHD powinno się na ogół zaczynać od metylofenidatu krótkoterminowego, a potem kontynuować je długoterminowym. Często istnieją wskazania do rozpoczynania leczenia od razu od metylofenidatu o powolnym uwalnianiu. Różnica w kosztach tych dwóch leków nie jest znaczna, jedna dawka Concerty jest równoważna, pod względem ceny, dwóm dawkom metylofenidatu krótkoterminowego. Kontrolowane badania (64) pokazują, że skuteczność leku jest duża i wynosi 75%. (przede wszystkim oceniona jest skuteczność krótkoterminowa). Lek ten, który jest średnio nasilonym stymulantem CUN, działa bardzo szybko głównie na sferę aktywności mentalnej dziecka, mniej na nasiloną nadruchliwość. Jeżeli lek będzie refundowany, powinien być przepisywany przez psychiatrę dzieci i młodzieży, na różową receptę i tylko w ADHD.

Atomoksetyna jest wskazania w ADHD z powikłaniami i w przypadku gdy metylofenidat krótko- i długodziałający jest przeciwwskazany.

Metylofenidat powinien być zarejestrowany i pokrywany przez NFZ. Większość krajów europejskich ma zarejestrowany ten lek. Stopnie zespołu hiperkinetycznego czy ADHD są różne i leczenie farmakologiczne nie jest zalecane dla każdego chorego. Obecnie, w ramach importu docelowego, dzieci z nasilonymi objawami ADHD otrzymują ritalinę, lub na receptę pełnopłatną metylofenidat o powolnym uwalnianiu lub atomoksetynę.

7.5 Prezentacja stanowiska – Ilona Lelito

Leczenie ADHD zaczyna się od psychoterapii, a w przypadku braku jego skutków należy zastosować farmakoterapię. Terapię metylofenidatem powinien rozpocząć lekarz psychiatra, a kontynuować lekarz rodzinny. Obecnie, na polskim rynku, dzieci nie mają zagwarantowanego taniego leku stosowanego w ADHD. Nie powinno być sytuacji, że nie można podać leku gdy pacjent go koniecznie potrzebuje. Kiedy odmawiamy farmakoterapii choremu dziecku, które bezwzględnie jej wymaga (powikłania przy ADHD) za kilka lat nie unikniemy problemów z nastolatkiem, gdyż nie wyrasta się z powikłań, a ich skutkiem może być niska samoocena, depresja często prowadząca do samobójstwa.

7.6 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych metylofenidatu (Concerta®) w leczeniu ADHD i wpisanie na wykaz leków refundowanych. Rozpoznanie choroby powinno być postawione przez psychiatrę, który powinien rozpocząć leczenie. Lek powinien być zapisywany na receptę z wtórnikiem (różowa). Rada podkreśla, że metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu, od którego powinno się rozpoczynać leczenie ADHD jest zarejestrowany (europejska rejestracja centralna), ale aktualnie nie jest dostępny na polskim rynku. Oba powinny być zatem umieszczone na wykazach równocześnie. Wynik głosowania: 5 za, wniosek przeszedł jednogłośnie.
- Do rekomendacji należy dodać „z 50% odpłatnością”. Wynik głosowania: 4 za, 1 przeciw. Wniosek przeszedł.

- Do rekomendacji należy dodać „z 30% odpłatnością pacjenta”. Wynik głosowania: 1 za, 4 przeciw. Wniosek nie przeszedł.

8. Sprawy różne

- 8.1** Lidia Becla wniosowała o rekomendację Rady dotyczącą dalszego postępowania z wnioskiem w sprawie finansowania ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet powyżej 80 roku życia. Rada Konsultacyjna zarekomendowała przygotowanie analizy weryfikacyjnej dla tego tematu.
- 8.2** Rada Konsultacyjna przyjęła protokół 05/2008 z posiedzenia w dniu 11 kwietnia 2008 roku.
- 8.3** Rada Konsultacyjna przyjęła protokół 08/2008 (z wyłączeniem punktów 3.4 i 4.4) z posiedzenia w dniu 9 czerwca 2008 roku.

9. Zakończenie posiedzenia

Rafał Nizankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 18:50.