



**Protokół z posiedzenia 10/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 21 lipca 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 7)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Prof. dr hab. n. med. Jacek Spławiński (z wyłączeniem punktów 4.1 - 5.5)
Prof. dr hab. Wojciech Bołoz
Lek. med. Rafał Zysk

Nieobecni członkowie Rady:

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

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Lek. med. Michał Farkowski
Mgr Joanna Gniewosz
Mgr Ewa Kiersztyn
Dr n. med. Zbigniew Król
Lek. med. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Mgr Marcin Trojnak
Lek. stom. Norbert Wilk
Mgr Anna Zawada

Osoby zaproszone

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 3.4)
Prof. dr hab. Artur Mamcarz	III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.4)
Prof. dr hab. Stanisław Radowicki	Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4)
Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski	Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii oraz Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 8.4)
Prof. dr hab. Tadeusz Styczyński	Kierownik Kliniki i Polikliniki Spondylo-Neurochirurgii i Neurologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. Eleonory Reicher w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:30. Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez przewodniczącego Rafała Niżankowskiego.

2. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na 6 sierpnia i 10 września, 16 października br. na godzinę 10:30.



3. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania pegfilgrastimu (Neulasta®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów z chorobą nowotworową

3.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Prof. Michał Myśliwiec – wykłady dla Amgen Sp. z o.o.

Rada wyłączyła prof. Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania pegfilgrastimu (Neulasta®).

3.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Anna Zawada

Neutropenia w chorobach nowotworowych jest najczęściej (60-80% przypadków) wynikiem toksycznego wpływu chemioterapii na szpik. Neutropenia 4 stopnia charakteryzuje się obecnością poniżej $0,5 \times 10^9/l$ granulocytów obojętnochłonnych we krwi. Gorączka neutropeniczna (FN, *febrile neutropenia*) to neutropenia z temperaturą w jamie ustnej $\geq 38,3^\circ\text{C}$ (wg IDSA), jest ciężkim powikłaniem chemioterapii, zwiększa nasilenie i czas trwania neutropenii, predysponuje do ciężkich, zagrażających życiu zakażeń i skutkuje odłożeniem kolejnych dawek chemioterapii oraz redukcją dawek, co zmniejsza skuteczność leczenia.

Filgrastim (FG) jest ludzkim czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*), który powoduje znaczące zwiększenie liczby neutrofilów we krwi w ciągu 24 h od podania. Pegfilgrastim (PFG) to pegylowany filgrastim o przedłużonym okresie półtrwania. Podaje się go podskórnie jednorazowo 6 mg w każdym cyklu, około 24 h po zakończeniu chemioterapii, natomiast komparatory (FG, lenograstim) są podawane podskórnie przez maksymalnie 10 dni w cyklu chemioterapii.

Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa pegfilgrastimu została dokonana na podstawie odnalezionych publikacji porównujących PFG z placebo (Kuderer2007) i z FG (Pinto2007). Jakość dołączonych przez Wnioskodawcę analiz jest niska.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w analizach PFG są czas trwania neutropenii 4 stopnia i ryzyko gorączki neutropenicznej. Drugorzędowe punkty końcowe to śmiertelność wczesna (zgony podczas chemioterapii) i śmiertelność związana z zakażeniami.

W metaanalizie porównującej PFG z FG (5 badań; dwa III fazy) wykazano przewagę PFG nad FG w zakresie redukcji ryzyka gorączki neutropenicznej we wszystkich cyklach chemioterapii (RR=0,64; 95%CI 0,43-0,97; p=0,033). Redukcja odsetka chorych z neutropenią 4 stopnia i czas do wyleczenia neutropenii nie różniły się statystycznie istotnie w grupie PFG i FG. Wykazano niskie ryzyko błędu publikacji (*publication bias*).

Badanie porównujące PFG z placebo (jedno badanie dołączone do wniosku, ok. 900 chorych) wykazało istotną statystycznie przewagę efektywności klinicznej PFG nad placebo, wykazało redukcję odsetka chorych z FN we wszystkich cyklach chemioterapii o 15,5% (z 16,8% dla placebo do 1,3% dla PFG, 95%CI 11,9-19,0), NNT=7 (95%CI 5,3-8,4).

Redukcja śmiertelności związanej z zakażeniem PFG vs. placebo nie była statystycznie istotna (RR=0,201, 95%CI 0,01-4,172), redukcja śmiertelności wczesnej vs. placebo – na progu istotności (RR=0,359, p=0,047) (w metaanalizie filgrastimu vs. placebo wykazano istotną statystycznie redukcję obu wskaźników)

Bardzo często opisywanym działaniem niepożądanym były bóle kostne, zwykle przemijające, łagodne do umiarkowanych, ustępujące po podaniu standardowych leków przeciwbólowych. Często występowały przemijające zmiany wskaźników laboratoryjnych, powiększenie śledziony (bardzo rzadko – pęknięcie), ból w miejscu wstrzyknięcia, bóle mięśniowe, rzadko

miały miejsce zmiany w obrębie płuc, trombocytopenia, leukocytoza; bardzo rzadko występowało zapalenie naczyń skóry.

Częstość występowania bólów kostnych przy terapii G-CSF w porównaniu z placebo: RR=4, $p<0,0001$; przy terapii PFG w porównaniu z FG: RR=0,95, $p=0,669$.

Analiza ekonomiczna dołączona do wniosku jest błędna ze względu na błędny sposób zestawienia wyników poszczególnych włączanych badań, w ocenie wykorzystano więc publikacje odnalezione przez analityków AOTM. Przedstawiono 8 doniesień konferencyjnych (prace sponsorowane przez firmę Amgen), w których koszty efektywności w 6 krajach obliczone są na podstawie tych samych badań efektywności klinicznej: ryzyko FN RR (PFG/FG 11dni)=0,56, RR (PFG/FG 6dni)=0,4. Oszacowano przyrost QALY na 0,005-0,11, przyrost LYG na 0,06-0,12. Wykazano, że PFG jest dominujący nad FG podawanym przez 11 dni i kosztowo efektywny w stosunku do FG podawanego przez 6 dni.

Analiza kosztów użyteczności (Eldar-Lissai2008; grant Amgen): ponieważ horyzont czasowy wynosi 1 cykl chemioterapii (21 dni), efekt szacowano w QALD (dni). Wykazano, że terapia PFG jest dominująca wobec braku profilaktyki ($\Delta QALD=0,606$, $\Delta k=-1128\$$), jak i profilaktyki za pomocą FG ($\Delta QALD=0,269$, $\Delta k=-219\$$). Analiza wrażliwości pokazuje, że PFG dominuje nad FG i w 80% przypadków nad brakiem profilaktyki.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej formalnie jest poprawna, ale bazuje na błędnie określonej wielkości efektu klinicznego (RR=0,4) i zaniża populację.

Według analizy wnioskodawcy populację stanowi 1000 chorych, ale podane oszacowanie liczby sprzedanych opakowań w 2004 r. sugeruje, że jest to raczej ok. 2000. W opinii ekspertów populacja docelowa to 8 -20 tys. chorych.

Koszt bezpośredni jest równoważny kosztowi leku (obecnie PFG jest o ok. 6% tańszy, FG o ok. 13,3% tańszy niż w analizie), koszt pośredni wynika z obniżenia wydatków na leczenie gorączki neutropenicznej i zakażeń, w tym hospitalizacji.

Analiza szacuje oszczędności na 5,9 mln (I rok)–18,4 mln (III rok); przy zaktualizowanych kosztach leków oszczędności wynoszą od 5,5 mln do 17 mln.

Rekomendacje kliniczne: European Organization for Research & Treatment of Cancer (EORTC), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), kanadyjskie (Kouroukis2008), zalecają profilaktykę pierwotną neutropenii za pomocą G-CSF u leczonych onkologicznie z $\geq 20\%$ ryzykiem neutropenii. Zalecają profilaktykę wtórną w przypadku, gdy redukcja dawki chemioterapii może istotnie zmniejszyć skuteczność terapii albo w przypadku powikłanej gorączki neutropenicznej.

Rekomendacje pozytywne dotyczące finansowania PFG ze środków publicznych: Kanada (2004), Szkocja (2003), 3 x Australia (2002, 2 x 2007), Francja (2003). Negatywnych nie odnaleziono.

Przy założeniu, że PFG będzie stosowany zgodnie z wytycznymi klinicznymi, czyli u chorych onkologicznych z ponad 20% ryzykiem neutropenii podczas terapii przeciwnowotworowej, podanie podskórne raz w cyklu chemioterapii (PFG) ma istotną przewagę w zakresie jakości życia nad podaniem 10-krotnym (FG).

Zmniejszenie ryzyka neutropenii 4 st. i gorączki neutropenicznej pozwala utrzymać wysokość dawek i częstość podawania chemioterapii, co wpływa na poprawę skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.

3.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Jacek Spławiński

W omawianym przypadku istota zagadnienia sprowadza się do tego czy PFG (podawany raz w czasie chemioterapii) jest bardziej skuteczny od FG podawanego codziennie.

Żeby analiza była krytyczna w stosunku do informacji musi posiadać punkty krytyczne. W omawianym przypadku punktem krytycznym jest efektywność kliniczna PFG w porównaniu z FG. Na podstawie dwóch metaanaliz Siena i Pinto, autorzy analizy stwierdzili, że PFG jest statystycznie znamienne bardziej skuteczny od FG. Autorzy nie piszą o tym, że metaanaliza była wykonana w oparciu o badania non-inferiority, co wyklucza możliwość uznania jednej z porównywanych terapii za „lepszą”.

Drugim punktem krytycznym był błąd wynikający z porównania różnych dawek PFG i FG zastosowanych w badaniach. PFG nie ulega praktycznie eliminacji podczas jednego cyklu chemioterapii. PFG był zastosowany w dawce 0.6 mg lub 100 µg/kg (6 mg), podczas gdy FG, którego $t_{1/2}$ wynosi 3 h (po ok. 15 h w ustroju „pozostaje” ok. 4% zastosowanej dawki) był stosowany w dawce 0.3 mg dziennie. Nie były to dawki porównywalne.

Trzecim punktem krytycznym jest brak określenia konfliktu interesów, a dokładnie kto płacił za metaanalizy. Warto podkreślić, że producentem obu leków jest ta sama firma farmaceutyczna i wprowadzenie PFG, ok. 2 razy droższego od FG jest w interesie firmy.

Brak solidnych danych dla stwierdzenia, że częstość epizodów gorączkowych po PFG jest mniejsza niż po FG. Analiza nie dostarcza wiedzy jaki procent chorych z rakiem piersi otrzymuje chemioterapię w szpitalu (chodzi o obliczenie kosztów podawania FG, który musi być podawany codziennie). Dopóki nie będzie dowodów, że PFG jest bardziej skuteczny i dopóki nie są znane koszty leczenia alternatywnego (FG) nie można uznać, że PFG powinien być wpisany na listę leków refundowanych. Ponadto leczenie neutropenii powinno być podporządkowane kontroli poziomu granulocytów – każdy lek ma działanie niepożądane (w przeszłości opisywano pobudzający wpływ FG na rozwój nowotworów litych), więc jeśli leczymy symptom „neutropenia” to właśnie ten symptom należy kontrolować i jeśli liczba granulocytów wraca do normy, natychmiast lek powinno się wycofać. Tymczasem PFG raz zastosowany działa długo i wiadomo powszechnie, że często pojawia się u tych chorych wysoka leukocytoza, która z wiadomych i jeszcze nieznanymi powodów może być szkodliwa.

PFG nie powinien się znajdować na liście leków refundacyjnych.

3.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Maciej Krzakowski

Leczenie PFG nie powinno być finansowane ze środków publicznych, a ewentualne finansowanie ze środków publicznych powinno obejmować jedynie koszt FG.

PFG może być stosowany w ramach pierwotnej profilaktyki neutropenii i jej następstw, która dotyczy przede wszystkim chorych leczonych z tzw. intencją radykalnego leczenia. Wystąpienie opisanej sytuacji nie jest częste, ponieważ jedynie u niewielkiego odsetka chorych chemioterapia jest stosowana z założeniem radykalnym (większość chorych otrzymuje chemioterapię w celach paliatywnych). W przedstawionej grupie chorych stosowanie profilaktyczne hematopoetycznych czynników wzrostu (np. FG) jest uzasadnione przy znanym ryzyku wystąpienia neutropenii, które osiąga 20% lub więcej (tzn. neutropenia występuje u przynajmniej 20% chorych leczonych). Pierwotna profilaktyka hematopoetycznymi czynnikami wzrostu pozwala utrzymać przewidziany rytm chemioterapii, a przez to ma wpływ na szansę wyleczenia.

Drugą sytuacją kliniczną, w której mają zastosowanie hematopoetyczne czynniki wzrostu (np. PFG) jest profilaktyka wtórna, gdzie w przeszłości podczas leczenia występowała neutropenia i chcemy jej uniknąć w trakcie dalszego leczenia, ponieważ leczymy chorego radykalnie.

Trzecią sytuacją, w której uzasadnione jest stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu (np. FG lub PFG) jest wystąpienie neutropenii i jej konsekwencji w postaci zakażenia, czyli tzw. gorączka neutropeniczna. Jest to stan zagrożenia życia i stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu jest bezwzględnie konieczne w przypadku współwystąpienia gorączki neutropenicznej oraz czynników ryzyka posocznicy.

W profilaktyce wtórnej „konieczność” stosowania 10 dawek FG nie jest uzasadniona, ponieważ niejednokrotnie już po 1 – 2 dawkach osiąga się prawidłowy poziom granulocytów obojętnochłonnych. Podobna sytuacja dotyczy interwencyjnego stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu u chorych z dokonaną neutropenią, u których poprawa w zakresie liczby granulocytów obojętnochłonnych następuje często już po 1-2 dawkach leku. W przypadku pierwotnej profilaktyki można leczyć FG przez 10 dni, gdyż tutaj skuteczność 1 – 2 dawek nie jest udowodniona.

PFG i FG mają taką samą skuteczność i ten sam profil działań niepożądanych. Jedyna różnica na korzyść PFG wynika z możliwości jednorazowego podania w cyklu 21-dniowym, podczas gdy dla uzyskania porównywalnego efektu, FG należy stosować wielokrotnie.

Nie ma takiej sytuacji klinicznej, gdzie z góry uzasadniona jest bezwzględna konieczność podania 10 dawek FG. Nie było badań, w których wyniki wskazywałyby na konieczność długotrwałego stosowania (10 dawek) leku.

Ze względu na istniejące ryzyko nadużywania PFG oraz innych hematopoetycznych czynników wzrostu, stosowanie wymienionych leków w lecznictwie otwartym powinno być kontrolowane.

3.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Rada Konsultacyjna powinna wydać rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych pegfilgrastimu (Neulasta®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów z chorobą nowotworową. Wynik głosowania: 3 za, 2 przeciw. Wniosek przeszedł.
- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie pegfilgrastimu (Neulasta®) stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów z chorobą nowotworową w ramach listy leków refundowanych. Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.
- Rada Konsultacyjna uważa za uzasadnione finansowanie pegfilgrastimu w ramach wykazów substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w lecznictwie zamkniętym z doprecyzowaniem wskazań i zasad stosowania w ramach grupy terapeutycznej. Wynik głosowania: 4 za, 1 wstrzymał się. Wniosek przeszedł.

Rada podkreśla, że leczenie neutropenii w przebiegu terapii nowotworów polega na przywróceniu właściwej liczby granulocytów, co najlepiej kontrolować częstą oceną morfologii krwi. W chwili odwrócenia neutropenii ustępuje objaw, który leczono filgrastimem i w tym momencie odstawia się lek – zgodnie z wypracowanymi zasadami postępowania lekarskiego. Często zdarza się, że w leczeniu neutropenii wystarczą 2-3 dawki filgrastimu i nie powinno się podawać go (czynnika pobudzającego wzrost komórek) dłużej. W przypadku podania pegfilgrastimu, czynnik pobudzający szpik do produkcji granulocytów jest obecny w ustroju przez nie rzadko dłużej aniżeli neutropenia. U wielu pacjentów obserwuje się wysoką leukocytozę w wyniku podania pegfilgrastimu. Stosowanie pegfilgrastimu zarówno w leczeniu neutropenii, jak i w profilaktyce może nieść ze sobą już znane i jeszcze nieznanne działania niepożądane, takie jak przedłużająca się leukocytoza.

4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania flupirytyny (Katadolon®) w leczeniu przewlekłego bólu w okolicy łędźwiowo – krzyżowej u pacjentów dorosłych

4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów

4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Marcin Trojniak

Wniosek o umieszczenie flupirtyny (Katadolonu) na listach leków refundowanych.

Ostre bóle dolnego odcinka kręgosłupa mogą występować sporadycznie u 80% osób w przebiegu ich życia. Ból długotrwały występuje u 20 % populacji dorosłych w tym u 15% jest to ból lokalny, u 5 % ból uogólniony. W większości przypadków w ciągu 3 m-cy dochodzi do poprawy, jednak szacuje się, że ok. 2-7 % chorych cierpi na przewlekły ból krzyża.

W Polsce zespoły bólowe kręgosłupa to jedna z głównych przyczyn niepełnosprawności u ludzi poniżej 55 roku życia, a związana z tym absencja chorobowa wynosi stanowi 9,7-25% ogólnej absencji chorobowej pracowników i przyczyn przedwczesnego odchodzenia na rentę. Rwa kulszowa stanowi ok. 2% wszystkich rozpoznań lekarskich i zajmuje 4 miejsce na liście głównych przyczyn absencji chorobowej.

W analizie przyjęto zapadalność na poziomie 15% rocznie czyli szacunkowo jest to ponad 4,5 mln chorych.

Wskazaniem określonym we wniosku jest leczenie przewlekłego bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej u pacjentów dorosłych. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (CPL) zastosowanie tego leku może być szersze: bóle słabe, umiarkowane, ostre i przewlekłe różnego pochodzenia.

Katadolon (flupirtyna) jest stosowany w dawce 100 mg, pod postacią kapsułki twardej połykanej w całości 2 do 4 razy na dobę, w jednakowych odstępach czasu, jego stosowanie jest uzależnione od natężenia bólu.

W bólach okolicy lędźwiowo-krzyżowej w Polsce stosowane są najczęściej: paracetamol, leki z grupy NLPZ, tramadol, kodeina i mieszanki tych leków oraz leki z grupy rozluźniających mięśnie szkieletowe. Rzadziej stosowane są opioidy i antydepresanty.

Analiza Wnioskodawcy porównywała skuteczność flupirtyny z placebo. Wyniki dla klinicznie istotnych punktów końcowych :

- redukcja intensywności bólu w trakcie 7-dniowego okresu obserwacji - zmniejszenie bólu przynajmniej o 2 stopnie na 5-stopniowej skali (wynik nieistotny statystycznie);
- redukcja napięcia mięśniowego w trakcie 7-dniowego okresu obserwacji - zmniejszenie napięcia przynajmniej o 2 stopnie na 5-stopniowej skali (wynik nieistotny statystycznie);
- odpowiedź na leczenie w trakcie 7-dniowego okresu obserwacji - redukcja natężenia bólu lub napięcia mięśniowego o przynajmniej 2 stopnie w 5-stopniowej skali słownej (wynik nieistotny statystycznie);
- działania niepożądane (brak informacji o istotności statystycznej wyniku);
- ogólna ocena efektu terapii dokonywana przez lekarza wg skali: bardzo dobry, dobry, satysfakcjonujący, niezadowolający, niemierzalny - jedynie w przypadku wystąpienia efektu terapeutycznego ocenionego przez lekarza jako niezadowolający wynik jest znamieny statystycznie i wynosi OR 0,23 (95% CI: 0,07; 0,67), NNT 4 (3; 10).

Istotność statystyczną ogólnego pozytywnego rezultatu terapii uzyskano dopiero po zsumowaniu wyników: bardzo dobry + dobry + satysfakcjonujący – OR 4,71 (95%: 1,62; 14,80), NNT 4 (3; 9)

W badaniu najczęściej występowały działania niepożądane: zawroty głowy, nudności i wymioty. Zgodnie z rejestracją CPL jest ich więcej, ale są one sporadyczne: uczucie zmęczenia występuje najczęściej, ale ustępuje po zakończeniu leczenia.

Nie dokonano oceny kosztów stosowania Katadolonu (flupirtyny) w leczeniu bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej (np. kosztów pośrednich związanych z niezdolnością do pracy lub

inwalidztwem) w związku z brakiem dokładniejszych badań w dłuższym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem jakości życia.

Analiza koszty – efektywność wykazała, że ponosząc dodatkowy koszt 176,00 PLN, uzyskuje się jeden dodatkowy przypadek pozytywnego efektu terapii (bardzo dobry + dobry + satysfakcjonujący) po tygodniu leczenia. Dzięki leczeniu Katadolonem uzyskano bezwzględne zwiększenie korzyści w wysokości: $ABI = 0,31$ (95 % CI: 0,12; 0,47).

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla zmiany kosztów leku (-20%, +20%) oraz dla min. i max. różnicy efektów (górnego i dolnego przedziału ufności dla parametru ABI).

Wnioskowany poziom refundacji: wprowadzenie preparatu Katadolon na wykaz leków uzupełniających z odpłatnością pacjenta na poziomie 50%.

W analizie podstawowej przyjęto, że przewlekły ból występuje u 4,5% wszystkich przypadków wystąpienia bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej rocznie. Łączny koszt z perspektywy obu płatników kształtował by się od 7,6 mln PLN w I roku do 12,6 mln PLN w 5. roku.

W scenariuszu „optymistycznym,” przyjęto, że 2% przypadków wystąpienia bólu krzyża rocznie w ogólnej populacji dorosłych w Polsce przeradza się w ból przewlekły. Planowana ilość terapii wyniesie od ok. 38 tys. w 1. roku do ok. 62 tys. w 5. roku. Łączny koszt z perspektywy obu płatników kształtował by się od 3,4 mln PLN w 1. roku do 5,6 mln PLN w 5. roku.

W scenariuszu „pesymistycznym” przyjęto, że 7% przypadków wystąpienia bólu krzyża rocznie w ogólnej populacji dorosłych w Polsce przeradza się w ból przewlekły. Planowana ilość terapii wyniesie od ok. 133 tys. w 1. roku do ok. 218 tys. w 5. roku. Łączny koszt z perspektywy obu płatników kształtował by się od 11,8 mln PLN w 1. roku do 19,5 mln PLN w 5. roku.

Flupirtyna jest finansowana w Niemczech (100 % refundacji), Słowacji (65,29 % refundacji) i Estonii (50 % refundacji).

Katadolon (flupirtyna) jest kolejnym lekiem zarejestrowanym w leczeniu bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej u pacjentów dorosłych. Określenie najskuteczniejszego leku w bólach okolicy krzyżowej jest bardzo utrudnione gdyż skuteczność zależy od wielu czynników m. in. nasilenia bólu, fazy choroby, podatności chorego na ból, chorób towarzyszących, leków przyjmowanych równolegle.

Wynik nieistotny statystycznie w analizie dołączonej do wniosku nie potwierdził skuteczności Katadolonu (flupirtyny) jako leku zmniejszającego wzmożone napięcie mięśniowe.

Leczenie chorych cierpiących na ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej preparatem zawierającym flupirtynę w dawce od 200 mg do 400 mg dziennie jest droższe z punktu widzenia obu płatników (budżetu NFZ oraz pacjenta), lecz jednocześnie daje lepsze efekty niż stosowanie placebo.

4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Nizankowski

Podstawowym problemem jest niejasne sformułowanie wniosku. Radzie Konsultacyjnej nie przedstawiono wystąpienia Wnioskodawcy. Ocena w tej kwestii opiera się na dostarczonej analizie weryfikacyjnej. Wynika z niej, iż wnioskodawca (Pliva Kraków) wystąpił o umieszczenie leku przeciwbólowego flupirtyny w postaci preparatu Katadolon na liście leków refundowanych. Wskazaniem do jego stosowania, jak wynika ze strony tytułowej analizy weryfikacyjnej, są słabe i umiarkowane bóle ostre i przewlekłe ze wzmożonym napięciem mięśni, w szczególności pourazowe lub przy ucisku korzeni nerwowych, czyli

praktycznie niemal wszystkie bóle układu mięśniowo – szkieletowego. Chodzi o to, żeby finansować kolejny lek analgetyczny.

Skuteczność flupirtiny oceniana była błędnie względem placebo, gdy istnieją i są powszechnie stosowane leki przeciwbólowe. Flupirtynę należy porównywać właśnie w odniesieniu do tych stosowanych leków analgetycznych. Nie możemy się wypowiadać w oparciu o badania przeprowadzone na 109 uczestnikach.

Całkowicie błędna jest teza zawarta w analizie weryfikacyjnej jakoby brak było dotychczas powszechnie stosowanych metod leczenia bólów ostrych i przewlekłych układu mięśniowo-szkieletowego. Wręcz przeciwnie, aktualnie dostępny jest cały wachlarz leków analgetycznych. W odniesieniu do bólów słabych i umiarkowanych jest to przede wszystkim paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne o różnej sile oddziaływania na cyklooksyzgenazę 1 i cyklooksyzgenazę 2, a także koksyby. Dostępne są także mieszanki leków zawierające lek analgetyczny i lek o działaniu miorelaksacyjnym.

Rada Konsultacyjna powinna odrzucić przedstawioną analizę i wnioskować o przygotowanie poprawionej wersji analizy weryfikacyjnej.

4.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego –Tadeusz Styczyński

Według niemieckich badaczy flupirtyna ma działanie zarówno przeciwbólowe, jak i miorelaksacyjne, przeprowadzono bowiem badania porównujące Katadolon z innym lekiem (Trancopal), w którym udowodniano wpływ rozluźniający na mięśnie. W badaniu porównującym flupirtynę względem placebo wykazano wyższość tego preparatu nad placebo. W porównaniu z dihydrokodeiną, flupirtyna ma równą wartość działania w stosunku do 60 mg dihydrokodeiny przy mniejszych objawach ubocznych. Działanie rozluźniające mięśnie polega na hamowaniu bodźców w komórkach rogu tylnego rdzenia kręgowego tzw. neuronów wstawkowych. Flupirtyna nie daje uzależnienia.

Część chorych nie wykupuje flupirtiny, z uwagi na jej wysoką cenę. Nie jest to lek o działaniu rewelacyjnym, ale jeszcze jeden przeciwbólowy preparat, który mógłby być użyteczny w praktyce lekarza.

W Niemczech przeprowadzono badania (randomizowane, zaślepione) wśród 4.501 chorych, porównujące skuteczność flupirtiny względem placebo. W USA było jedno badanie oceniające optymalną dawkę leku. Badanie w Wielkiej Brytanii oceniało działanie przeciwbólowe tego leku po nacięciu krocza.

Badanie niemieckie oceniające działanie flupirtiny w bólu kręgosłupa z towarzyszącym wzmożonym napięciem mięśniowym wykazało u ok. 95% chorych zmniejszenie bólu o połowę w ciągu 7 dni, a po 28 dniach ból był w skali poniżej lekkiego. Komparatorem w badaniu była dihydrokodeina. Działania niepożądane stwierdzono tylko u 0,5% chorych, w przeciwieństwie do innych badań, gdzie działania niepożądane (biegunka, świąd, nudności, uczucie zmęczenia, a nawet depresja) notuje się u około kilkunastu procent pacjentów.

Pół roku temu były opublikowane amerykańskie wytyczne w leczeniu bólu krzyża, w których flupirtiny nie ma, natomiast w niemieckich zaleceniach wyboru farmakoterapii znajduje się na 1 lub 2 miejscu obok NLPZ.

4.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna **wnioskuje** o poprawę materiału i postanawia wstrzymać się z wydaniem rekomendacji do czasu uzyskania poprawnej analizy weryfikacyjnej. Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania estradiolu z drospironem (Angeliq®) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie oraz w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Michał Farkowski

Menopauza jest to okres w życiu kobiety po ustaniu miesiączkowania. Leczą się objawy towarzyszące menopauzie: uderzenia gorąca, zlewne poty, zaburzenia emocjonalne, bezsenność, a także jej poważniejsze efekty: osteoporozę, chorobę niedokrwinną serca.

Dane epidemiologiczne przedstawione przez prof. Radowickiego mówią, że w Polsce około 5,5 mln kobiet w wieku 45-65 jest w dekadzie menopauzalnej, a około 12% (660 tys.) z nich stosuje jakąkolwiek hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Do leczenia preparatem Angeliq kwalifikuje się około 10 tys. kobiet które mogą przyjmować HTZ w terapii ciągłej.

Wskazaniami rejestracyjnymi EMEA/URPL jest leczenie objawów niedoboru estrogenów w 1 rok po menopauzie i prewencja osteoporozy przy przeciwwskazaniach do stosowania innych preparatów.

Preparat Angeliq to tabletki powlekane zawierające 1 mg estradiolu i 2 mg drospironu, do stosowania raz dziennie w terapii ciągłej tzw. „terapii bez krwawień”.

Sugerowana cena detaliczna to ■■■ PLN – najwyższa w tej grupie preparatów. Wnioskowany poziom refundacji: 50% do limitu 31,14 PLN. Około 60 preparatów o podobnym wskazaniu, ale różnym składzie i drodze podania jest dostępnych na polskim rynku.

Poziom wiarygodności analizy efektywności klinicznej jest średni. Metodyka analizy jest prawidłowa, Ponieważ nie było badań head-to-head zastosowano porównanie przez wspólne odniesienia. Zostały przeprowadzone tylko 2 badania, które są krótkotrwałe (16 tygodni) i bardzo małe (60 pacjentek). Punkty końcowe były nieistotne klinicznie. Ponadto nie ma prawidłowo przeprowadzonych badań nad jakością życia.

Wyniki krótkoterminowe (16 tyg.) podane z 95%CI [RR, NNT]: średnie zmniejszenie ilości uderzenia gorąca u jednej pacjentki - 41,0 (-53,7; -28,3); zlewne poty – RR 0,38 (0,26; 0,58) NNT 3; suchość pochwy – RR 0,5 (0,27; 0,92) NNT 7.

Jest jedno badanie długoterminowe (2 lata) dla preparatu Angeliq, w którym punktami końcowymi był poziom markera obrotu kostnego oraz cholesterol całkowity.

Ponadto autorzy podają, że Angeliq powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego o ok. 2,3 mmHg, a także śladowe zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi.

Wnioskodawca podaje tylko ogólne działania niepożądane (RR, 95%CI), które mogą mieć związek z terapią RR 2,03 (0,99; 4,16), oraz szczegółowo - bóle piersi RR 8,60 (2,10; 35,20) NNT 13. Pozostałe dolegliwości związane z HTZ takie jak nieregularne krwawienia, żylna choroba zatorowa – zakrzepowa, udar nie zostały uwzględnione.

Wszystkie źródła wypowiadające się na temat HTZ powołują się na duże badanie dotyczące hormonalnej terapii zastępczej „Women`s Health Initiative” przeprowadzone na 20 tys. pacjentek. Z tego badania wynika, że punktem końcowym, który nie ulega zmianie podczas stosowania HTZ jest jedynie choroba wieńcowa. Istnieje zwiększone ryzyko udaru,

zatorowości płucnej i raka piersi, ale zmniejszone ryzyko złamania biodra i raka jelita grubego.

Wiarygodność analizy ekonomicznej jest niska. Źle przyjęto próg refundacji, niejasne są prognozy co do przeżywalności, niejasne pochodzenie QALY, niejasne pochodzenie ostatecznych wyników kosztowych, brak załączonego modelu.

Wyniki (ICER), które można traktować z dużą ostrożnością: QALY - 2 738 734,63 PLN; redukcja o 10% uderzeń gorąca - 41,15 PLN; redukcja łagodnych uderzeń gorąca - 496,18 PLN; redukcja silnych uderzeń gorąca - 1 721,43 PLN.

Zostały przedstawione dwie analizy wpływu na budżet. Jedna pod względem metodologicznym i teoretycznym została dobrze przeprowadzona, ale zła w praktyce, ponieważ przyjęto w niej zły poziom limitu refundacji, rozbito ją na dwa wskazania i nie zawierała źródeł niektórych danych np. epidemiologicznych.

Druga analiza nie była analizą wpływu na budżet płatnika w rozumieniu AOTM. Zakładała wysycenie rynku HTZ. Przyjęto w niej prawidłowy limit refundacji, dane o rynku pochodziły od komercyjnej firmy. Wykazała, że refundacja nie wpłynie na budżet płatnika.

Nie udało się odnaleźć rekomendacji imiennych, dotyczących preparatu Angeliq. Rekomendacje dotyczące HTZ w ogóle: NICE, US Preventive Services Task Force, SIGN, NIH, SBU. Dotyczą przede wszystkim leczenie objawów wypadowych czyli poprawienia jakości życia, leczenia w sytuacji gdy inne leki nie przynoszą zamierzonych efektów lub nie mogą być użyte.

Angeliq jest finansowany w Szwajcarii, Słowacji i Finlandii, natomiast nie jest refundowany w Szkocji, Francji, Australii, Nowej Zelandii i Hiszpanii.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Obecna standardowa metoda leczenia menopauzy polega na stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, najczęściej estrogenu i progestagenu przez najwyżej 3 lata. Obecnie w Polsce dostępnych jest kilkanaście preparatów skojarzonych, z czego kilka jest refundowanych.

Proponowana metoda polega na stosowaniu estrogenu w skojarzeniu z prawdopodobnie najlepszym dostępnym obecnie progestagenem - Drospirenonem. Angeliq to tabletki powlekane zawierające 1 mg estradiolu + 2 mg drospirenonu. Dzięki właściwościom gestagenu lek zapobiega retencji wody w organizmie (zmniejsza bolesność piersi i uczucie „pełności”). W porównaniu z progesteronem drospirenon ma większe działanie antyandrogenne, pozbawiony jest działania glikokortykoidów i ma działanie hipotensyjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym, głównie z powodu blokowania receptora aldosteronu. Znaczenie praktyczne tych unikatowych cech nie jest jasno określone. Terapia skojarzona estradiolem i drospirenonem ma zmniejszać objawy naczynioruchowe i obniżać ryzyko osteoporotycznych złamań kości. W opinii konsultanta krajowego ds. ginekologii prof. Radowickiego Angeliq jest najnowocześniejszym doustnym preparatem do leczenia objawów menopauzy u kobiet metodą ciągłą (bez krwawień). Kwalifikować się do niej może ok. 10 tys kobiet w Polsce.

Skuteczność proponowanej terapii jest porównywalna lub nieco lepsza niż dotychczas stosowanych preparatów. Wyniki terapii krótkoterminowej pochodzą z dwóch podwójnie zaślepionych badań typu RCT, obejmujących 113 i 90 pacjentek, w których okres leczenia wynosił 4 miesiące. Załączono tylko jedno badanie długoterminowe, trwające dwa lata, podwójnie zaślepione RCT, obejmujące 120 pacjentek. Punkty końcowe w badaniach krótko i długoterminowych są w istocie surogatami. Stwierdzono zmniejszenie objawów towarzyszących menopauzie (uderzenia gorąca do głowy, zlewne poty, brak koncentracji, zaburzenia snu). Nie ma doniesień prawidłowo oceniających jakość życia pacjentek ani bezpośrednich dowodów na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych. Nie ma żadnego

badania head-to-head z komparatorem. W dołączonej analizie przyjęto jako komparator pierwszy lek w grupie refundacyjnej, czyli połączenie 1 mg estradiolu z 0,5 mg octanu noretysteronu (Acivelle®), ale analiza porównawcza dotyczy innych punktów końcowych, nie spełnia więc naukowych warunków wymaganych przy analizie tego typu. Znaczenie kliniczne braku działania glikokortykoidowego oraz obniżania ciśnienia (głównie przez blokowanie receptora aldosteronu) i braku wpływu na przepływ wieńcowy nie jest udowodnione. Badania Angeliq były zbyt krótkie, by ocenić twarde punkty końcowe związane z HTZ. Oceniano surogaty, np. badano markery obrotu kostnego i profil lipidowy, zamiast twardych punktów końcowych. Nie oceniano np. częstotliwości złamań osteoporotycznych i śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych. Badania oceniające Angeliq w podgrupach z nadciśnieniem tętniczym i dusznicą bolesną są mało przydatne w praktyce klinicznej, gdyż efekt terapii był minimalny, a HTZ nie jest wskazana do leczenia żadnego z tych schorzeń.

Cena detaliczna preparatu wynosi ■■■ zł, podczas gdy najtańszy obecnie dostępny preparat Progynova 21 mite kosztuje ■■■ zł (dla pacjenta przy 50% refundacji 5,64 zł). Dwie dostarczone analizy efektywności kosztowej nie są przekonujące.

Objawy niepożądane, które mogą wystąpić po skojarzonej terapii estrogenami i progestagenem to: zwiększone ryzyko raka jajnika oraz sutka, choroby wieńcowej i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Może wystąpić pogorszenie nietrzymania moczu (pomimo poprawy atrofii narządów moczopłciowych). Należy się też liczyć ze zwiększoną częstością cholecystitis, demencji i pogorszeniem funkcji kognitywnych. Przedstawione przez Wnioskodawcę informacje dotyczące objawów niepożądanych oparte są na danych z leczenia małej populacji w dość krótkim okresie czasu, stąd mają ograniczoną wiarygodność. Metaanaliza Cochrane Collaboration dotycząca działania HTZ na układ sercowo-naczyniowy wykazała podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (RR 2.15, 95% CI 1.61; 2.86), zatorowości płucnej (RR 2.15, 95% CI 1.41; 3.28), udaru mózgu (RR 1.44, 95% CI 1.10; 1.89) przy braku protekcyjnego wpływu na serce. W analizie dostarczonej z wnioskiem nie ma żadnych informacji na temat tych najważniejszych działań niepożądanych związanych z HTZ.

Preparat Angeliq jest kolejnym lekiem skojarzonym, stosowanym w HTZ, porównywalnym z innymi dostępnymi w tej grupie. Nie ma udowodnionych dodatkowych korzyści terapeutycznych wynikających z potencjalnie unikatowych działań drospirenonu. Angeliq ma wyższą cenę od innych dostępnych na rynku. Lek nie jest refundowany w Szkocji, Francji, Australii, Hiszpanii i Nowej Zelandii.

5.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Stanisław Radowicki

Angeliq zawierający 17- β -estradiol i drospirenon jest najnowocześniejszym preparatem na rynku farmaceutycznym. Od 9 lat istnieje na największym rynku farmaceutycznym amerykańskim, a w Europie jest od 2001 roku. Stanowi przełom w hormonalnej terapii zastępczej, w rozumieniu terapii ciągłej polegającej na podawaniu estrogenów i gestagenów w taki sposób aby nie wywołać krwawienia.

Angeliq, jedyny preparat zawierający 1mg 17- β -estradiolu i 2 mg drospirenonu jest dobrze tolerowany. Drospirenon, ale w większych dawkach, stosowany jest również w antykoncepcji hormonalnej.

Okres pomenopauzalny to okres pomiędzy 45, a 65 rokiem życia. Grupa kobiet będących w „dekadzie menopauzalnej” liczy 5,5 mln. HTZ stosuje ok. 12% kobiet (zależne to jest od kraju, miasta, poziomu wykształcenia) przy czym terapia ciągła jest znacznie mniej popularna niż sekwencyjna.

Angeliq nie może być zastąpiony żadnym innym preparatem, ze względu na unikalne właściwości wykorzystanego progestagenu. Drospirenon, powoduje, po raz pierwszy w HTZ,

niewielkie obniżenie ciśnienia u kobiet, które w okresie menopauzy wykazują tendencje do nadciśnienia. Drospirenon jest antagonistą aldosteronu, działa na układ tętniczy, mięsień sercowy, ściany naczyń, ośrodkowy układ nerwowy, ośrodek regulujący ciśnienie.

Istnieją publikacje mówiące, że u kobiet z nadciśnieniem stosujących równocześnie leki obniżające ciśnienie i preparat Angeliq zaobserwowano większy spadek ciśnienia, co tłumaczy synergizm działania tych dwóch leków. Dlatego podczas stosowania estradiolu z drospirenonem można zmniejszyć dawkę leków na nadciśnienie.

Najtańszymi lekami obecnie stosowanym w dolegliwościach zespołu menopauzalnego są Klimonorm (leczenie sekwencyjne) i Kliogest (leczenie ciągłe).

Nie istnieje pojęcie „najbardziej rekomendowanej technologii”. Dobór określonego leku jest wypadkową obrazu klinicznego, stopnia niedoboru estrogenów, wieku chorej oraz stopnia określenia chorób towarzyszących i tolerancji zastosowanego preparatu.

W danym wskazaniu nie występuje pojęcie „najskuteczniejszej technologii”, ponieważ pacjentka musi przejść próbę biologiczną (zasada indywidualizacji terapii).

Dostępne są wyniki randomizowanych prób klinicznych badających drospirenon. Po jego zastosowaniu uzyskuje się efekt progestagenny. Drospirenon to jedyny progestagen, który ma prawie identyczne właściwości (działanie receptorowe identyczne) jak progesteron, silniej działa jeżeli chodzi o efekty mineralokortykoidowe. Na zjeździe dotyczącym menopauzy w Madrycie pokazano, że drospirenon przypomina działanie progesteronu jeżeli chodzi o ciśnienie, układ krzepnięcia, tkankę łączną oraz działanie progestagenne w obrębie narządu rodowego.

Nie ma działania androgennego, w przeciwieństwie do innych gestagenów, szczególnie pochodnych 19 - nortestosteronu. Drospirenon ma pierścień zbliżony do pierścienia spironolaktonu.

Wykazano, że Angeliq wywiera negatywne działanie na układ krzepnięcia u 6% stosujących ten lek, czyli w takim samym stopniu jak inne preparaty hormonalne. Można podejrzewać, że drospirenon ma korzystny wpływ na lipidogram, nie wpływa natomiast na gospodarkę węglowodanową i morfologię, poza tym opóźnia wystąpienie cukrzycy. Praca z 2007 roku pt. „Potas a drospirenon” pokazuje, że preparat nie zaburza gospodarki potasowej. Nie można jeszcze powiedzieć czy drospirenon przyczynia się do rozwoju raka sutka, na wyniki badań należy poczekać, ponieważ proces neogenezy w obrębie sutka musi być obserwowany dłużej niż 15 lat.

Badania wskazują, że Angeliq powoduje poprawę jakości życia. Jego profil bezpieczeństwa w porównaniu do wszystkich preparatów jest lepszy (lepsza perfuzja, poprawa ukrwienia, poprawa obrazu krwi, spadek ciśnienia lepszy lipidogram, lepsza elastyczność naczyń, opóźnienie wystąpienia cukrzycy, polepszenie funkcji jeżeli chodzi o tkankę łączną, lepsze kości, naczynia i mięśnie).

5.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych estradiolu z drospirenonem (Angeliq®) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie z przyjęciem limitu refundacyjnego dla grupy HTZ skojarzonej i przy uzyskaniu wyraźnej obniżki ceny. Brak jest obecnie dostatecznego uzasadnienia do rekomendowania leku w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie. Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania chlorowodorku bupropionu (Zyban®) w leczeniu uzależnienia od tytoniu u pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA)

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – wykład dla GlaxoSmithKline na temat heparyn.
- Rafał Niżankowski – wykład dla GlaxoSmithKline dotyczący żylnych chorób zakrzepowo – zatorowej i heparyn drobnocząsteczkowych.

Rada nie wyłączyła Michała Myśliwca i Rafała Niżankowskiego z głosowania w sprawie finansowania chlorowodorku bupropionu (Zybanu®).

6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Ewa Kiersztyn

Wniosek dotyczy pełnej refundacji preparatu Zyban.

Wskazanie z wniosku z dnia 24.07.2002 początkowo dotyczyło terapii zespołu uzależnienia od tytoniu u pacjentów chorych na schorzenia układu sercowo-naczyniowego, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz z podwyższonym poziomem cholesterolu.

Wskazanie zawężone, przekazane wraz z uzupełnieniem analiz z dnia 11.02.2008 dotyczy terapii zespołu uzależnienia od tytoniu u pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA).

Palenie tytoniu jest chorobą przewlekłą. W populacji mężczyzn w wieku 35-69 lat z paleniem tytoniu związane jest ok. 60% zgonów na wszystkie nowotwory złośliwe, 40% zgonów na choroby układu krążenia, 70% zgonów na schorzenia układu oddechowego, 20% zgonów na inne schorzenia, np. układu pokarmowego (wg załącznika nr 7 do zarządzenia Nr 38/2006 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Program profilaktyki chorób odtytoniowych – palenie jest uleczalne). Z opinii prof. Opolskiego wynika, że stan po rewaskularyzacji wieńcowej przezskórnej i/lub kardiochirurgicznej dotyczy w Polsce rocznie ok. 120 tys. osób, a ok. 10 tys. wśród osób po CABG i PTCA wymagają farmakologicznego wsparcia rzucania palenia papierosów.

Pierwotne wskazanie bupropionu, który jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwyty zwrotnego katecholamin, minimalnie wpływającym na wychwyt zwrotny indoloamin, bez wpływu na aktywność monoaminooksydazy, to leczenie depresji.

Zyban® jest wskazany do leczenia uzależnienia od nikotyny, jako środek ułatwiający odzwyczajanie się od palenia tytoniu. Data jego pierwszej rejestracji w Polsce - 18 kwietnia 2000 roku. Zalecana dawka – 300 mg dziennie, przy czym dawka wprowadzająca przez pierwsze 3 dni – 1 tabletkę 150 mg. Standardowy czas trwania terapii – 7 tygodni.

Komparatorami uwzględnionymi w analizie były NRT (nikotynowa terapia zastępcza), której celem jest zapewnienie stałego poziomu nikotyny w organizmie poprzez dostarczenie jej w sposób inny niż papierosy (np. gumy, plastry przezskórne, tabletki do ssania, tabletki podjęzykowe, inhalatory, spraye donosowe) oraz placebo.

W analizie nie uwzględniono preparatu zawierającego wareniklinę (Champix - UE, Chantix – USA), który jest skuteczniejszy od Zybanu.

Wg EMEA w dwóch głównych badaniach skuteczności preparatu Champix w zaprzestawaniu palenia tytoniu wykazano, że preparat Champix był skuteczniejszy od bupropionu. Odsetek pacjentów, którzy w ogóle nie palili w tygodniach 9 - 12 wyniósł 44% dla preparatu Champix i 30% dla bupropionu. 40 tygodni po zakończeniu okresu leczenia odsetek pacjentów, którzy

nadal nie palili tytoniu, wyniósł 23% wśród osób przyjmujących preparat Champix i 16% wśród osób, które przyjmowały bupropion

Z przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration wynika, iż szansa uzyskania abstynencji ciągłej w przypadku terapii warenikliną jest o 60% większa w porównaniu z terapią bupropionem.

Analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie wymagań krytycznych. Analiza powstała przed opublikowaniem Wytycznych Oceny Technologii Medycznych. Przedstawione dane pochodzą sprzed 10 lat i dotyczą populacji ogólnej osób palących, nie zaś jak to określono we wniosku populacji pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych zabiegom CABG lub PTCA. Wśród komparatorów nie uwzględniono preparatu Champix.

Analizę wykonano w 5 schematach porównania. W 6 badaniach bupropion vs placebo połączono 2 punkty końcowe (abstynencję ciągłą wczesną i abstynencję ciągłą późną) w jeden - abstynencję ciągłą. Poza tym wykonano badania: bupropion vs NRT; bupropion + NRT vs placebo (jedno badanie); bupropion + NRT vs bupropion (randomizowane); bupropion + NRT vs NRT.

Uwzględniono klinicznie istotne punkty końcowe :

- Abstynencja ciągła wczesna opisana jako liczba osób, które zaprzestały palenia papierosów od pierwszych dni terapii do końca okresu obserwacji (6 lub 12 miesięcy).
- Abstynencja ciągła późna – liczba osób, które zaprzestały palenia od 4 tygodnia terapii do końca okresu obserwacji badania (6 lub 12 miesięcy).
- Abstynencja w ciągu tygodnia poprzedzającego kontrolę lekarską (PPA) – liczba osób, które nie paliły papierosów w okresie tygodnia poprzedzającego kontrolę lekarską w 6 i 12 miesiącu obserwacji

Szansa uzyskania abstynencji ciągłej w 6 miesiącu badania przy stosowaniu preparatu bupropion jest przeciętnie 3.2 razy większa niż w przypadku pacjentów przyjmujących placebo, a 1,7 razy większa niż u pacjentów przyjmujących NRT. W przypadku stosowania bupropionu stosowanego łącznie z NRT oraz samego bupropionu w porównaniu z NRT szansa uzyskania abstynencji ciągłej w 6 miesiącu badania była równa . W przypadku badania bupropion+NRT vs bupropion nie wykazano istotności statystycznej wyników.

Szansa uzyskania abstynencji ciągłej w 12 miesiącu badania w przypadku stosowania bupropionu była 2 razy większa niż przy stosowaniu NRT. Natomiast szansa abstynencji ciągłej w 12 miesiącu u pacjentów stosujących bupropion i NRT była 2,5 razy większa niż u pacjentów stosujących NRT.

Zaobserwowane działania niepożądane leku to: gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie; objawy ze strony układu krążenia (tachykardia, rozszerzenie naczyń, podciśnienie ortostatyczne, wzrost ciśnienia krwi, zaczerwienienie skóry, omdlenie); objawy ze strony OUN (napady padaczkowe, bezsenność, drżenie, zaburzenie koncentracji, bóle głowy, zawroty głowy, obniżenie nastroju, splątanie, pobudzenie, niepokój); anoreksja; objawy ze strony przewodu pokarmowego (suchość w ustach, nudności, wymioty, zaparcia); objawy skórne (wysypka, świąd, pocenie się, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy); duszność, skurcz oskrzeli, rzadko wstrząs anafilaktyczny, poza tym szum w uszach, zaburzenia widzenia, zaburzenia smaku.

Analiza ekonomiczna nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie wymagań krytycznych. Analiza przesłana przez Wnioskodawcę została zakończona w roku 2003, przed opublikowaniem Wytycznych Oceny Technologii Medycznych. Analiza oparta na danych sprzed 10 lat, dotyczy populacji ogólnej osób palących, nie zaś jak to określono we wniosku populacji pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych zabiegom CABG lub PTCA.

Koszty bezpośrednie oceniono z poszerzonej perspektywy płatnika (środki publiczne oraz pacjent).

Koszt zyskanego roku życia (LYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta przy stosowaniu porady + dawki bupropionu wynosi 5.691 PLN w zakresie zmienności od 3.800 do 11.300 PLN; QALY (porada + bupropion) wynosi 4.216 PLN w zakresie zmienności od 2.800 do 8.400 PLN; ICER (porada+bupropion vs porada+NRT) wyniósł -36530 PLN/jednostkę efektu jakim jest uzyskanie abstynencji do końca życia.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej nie jest zgodna z Wytycznymi AOTM w zakresie wymagań krytycznych. W tytule rozdziału dotyczącego populacji docelowej oraz problemu zdrowotnego analiza wnioskodawcy wymienia POCHP, zaś w rzeczywistości dotyczyć ma chorych po PTCA i CABG. Dodatkowo populacji badanej nie stanowią wszyscy chorzy, u których dana technologia medyczna może być zastosowana.

Wnioskowany poziom refundacji wynosi 100%. Roczne kwoty refundacji za terapię preparatem Zyban przedstawiono w trzech scenariuszach. Scenariusz podstawowy zakłada refundację preparatów Zyban i Champix, a po roku od refundacji ich udział w rynku jest taki jak przed uzyskaniem refundacji. Scenariusz optymistyczny - preparat Zyban otrzyma refundację, a w scenariuszu pesymistycznym oba preparaty osiągną refundację, a po roku udział w rynku preparatu Zyban odpowiada udziałowi osiągniętemu przez preparat Champix.

Analiza wpływu na budżet NFZ wykazała, że w pierwszym roku wprowadzenia preparatu Zyban jego 100% refundacja będzie wiązała się z wydatkami w granicach od 2,6 do 4,1 mln PLN, w drugim roku od 5,2 do 9 mln PLN, oraz 5,2 do 10 mln PLN w trzecim roku od objęcia refundacją. Łącznie od ok. 13 do 23 mln PLN.

Wytyczne SIGN z 2007 podają, że u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zaprzestanie palenia jest związane z 36 procentową redukcją ryzyka względnego śmierci w porównaniu z tymi pacjentami, którzy palenia nie zaprzestali (RR 0.64 95%CI 0.58-0.71). Wytyczne zalecają stosowanie nikotynowej terapii zastępczej i bupropionu jako elementu programu wspomagającego rzucanie palenia wśród osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Opracowanie WeMeReC (Welsh Medicines Resource Centre) z 2000 roku podaje, że bupropion jest skutecznym preparatem wspomagającym rzucenie palenia dla pacjentów, którym zapewniono odpowiednie wsparcie motywacyjne. Wytyczne nie zalecają stosowania bupropionu u pacjentów, którzy przeszli w niedalekiej przeszłości zawał mięśnia sercowego lub cierpią na choroby serca, ponieważ pacjenci tacy byli wykluczeni z badań klinicznych bupropionu oraz z racji odnotowanych przypadków wystąpienia efektów ubocznych po zażyciu bupropionu w postaci: tachykardii, nadciśnienia, podciśnienia ortostatycznego.

Wytyczne zalecające bupropion jako efektywną terapię u pacjentów, którzy są zmotywowani do rzucenia palenia: CREST (Clinical Resource Efficiency Support Team), *Interim Guidance on the use of bupropion (Zyban)*, Styczeń 2001; NICE, *Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation*, Marzec 2002; University of Michigan Health System, *Guidelines for Clinical Care: Smoking Cessation*, Sierpień 2006; U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, *Treating Tobacco Use and Dependence*, czerwiec 2000.

W Belgii od marca 2004 roku Zyban jest refundowany dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (faza II, III i IV).

W Wielkiej Brytanii Zyban jest refundowany od czerwca 2000 roku jako element dodatkowy terapii behawioralnej, dla pacjentów, którzy wykazują motywację do zaprzestania palenia.

W Kanadzie jest refundowany dla żołnierzy kanadyjskich sił zbrojnych na okres nie dłuższy niż 3 miesiące w roku pod warunkiem, że okres abstynencji utrzymujący się po terapii trwa min. rok.

W Australii jest częściowo refundowany. Słowacja, Francja, Czechy, Finlandia, Szwajcaria nie refundują Zybanu.

6.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski

Prawie połowa obywateli RP pali albo paliła papierosy i stanowią oni grupę zagrożoną chorobami odtytoniowymi. Najbardziej znanym zagrożeniem związanym z paleniem tytoniu jest rak płuca i inne nowotwory zależne od tytoniu, ale w grupie zgonów z powodów krążeniowych znaczna część również ma związek z paleniem (u mężczyzn w wieku 35-69 lat około 40%). W Polsce wykonuje się rocznie do 20000 zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz około 80000 zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA). Liczba zawałów serca wynosi około 100000 rocznie, w tej grupie około 70-80% stanowią palacze. Rzucenie palenia jest uważane za bardzo ważny element postępowania u chorych po zawale serca, w tym także u chorych, u których wykonano zabiegi rewaskularyzacyjne, zmniejsza bowiem ryzyko zgonu o 25-36%. Interwencje poprawiające skuteczność i trwałość rzucenia palenia powinny więc przyczyniać się do zmniejszenia śmiertelności w tej grupie pacjentów.

Nie ma wytycznych co do stosowania środków ułatwiających rzucenie palenia we wnioskowanych wskazaniach (pacjenci z zawałem serca po zabiegu rewaskularyzacji). Zaleca się rzucenie palenia i stosowanie preparatów ułatwiających osiągnięcie trwałego niepalenia, co w ogólnej populacji palaczy udaje się tylko u kilku procent. Spośród środków ułatwiających niepalenie oprócz bupropionu dostępna jest wardeniklina, lek działający na receptory cholinergiczne, zmniejszający objawy głodu nikotynowego i objawy odstawienia, który ma większą skuteczność od bupropionu, gdy chodzi o liczbę pacjentów utrzymujących niepalenie (według metaanalizy Cochrane OR 1,6 (95% CI 1,28-2,16)). Dostępne są również preparaty nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) umożliwiające utrzymanie poziomu nikotyny we krwi po zaprzestaniu palenia (plastry, gumy do żucia, tabletki do ssania, spray donosowy, inhalatory). Są one sprzedawane jako leki OTC, zaś ich skuteczność jest porównywalna z bupropionem (niektóre badania wskazują na wyższą skuteczność bupropionu, ale w innych nie stwierdzono różnic).

Bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym, blokującym wychwyty zwrotny katecholamin. Efekt wspomagający zaprzestanie palenia może wywierać poprzez podwyższenie poziomu dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Często występującymi działaniami niepożądanymi są bezsenność, zaburzenia nastroju, objawy ze strony przewodu pokarmowego, reakcje alergiczne. Poważnym skutkiem niepożądanym są uogólnione drgawki, które występują rzadko (u <1/1000 leczonych), przy wysokim stężeniu bupropionu we krwi. Wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bupropionu u chorych na choroby układu krążenia, przy czym niezbyt często obserwowano wzrost ciśnienia krwi wymagający korekty leczenia, zwłaszcza przy równoczesnym stosowaniu z NTZ. Jako środek wspomagający rzucenie palenia lek jest podawany w dawce 2 x 1 tabletka 150 mg przez 7 tygodni.

Skuteczność bupropionu (ocena na podstawie metaanalizy Cochrane) jest większa od placebo, być może nieco większa od NTZ i mniejsza od wardenikliny. NNT mierzona jako liczba leczonych potrzebna do uzyskania jednego niepalącego w ogólnej populacji palaczy przy założeniu, że placebo pozwala uzyskać taki efekt u 7,5% leczonych wynosi 8 dla wardenikliny, 15 dla bupropionu i 20 dla NTZ. Istnieje jednak znaczna zmienność pomiędzy badaniami powodowana między innymi odmiennością używanych kryteriów i większa skuteczność bupropionu od NTZ nie jest pewna. Nie ma danych co do skuteczności we wnioskowanej populacji, choć można spodziewać się, że pacjenci po zawale mają większą niż przeciętna motywację do rzucenia palenia i być może leki wspomagające są w tej populacji bardziej przydatne, ponieważ za jeden z warunków ich stosowania przyjmuje się decyzję chorego o zaprzestaniu palenia. Przytaczana we wniosku praca z 2004 roku opublikowana w Psychiatrii Polskiej dotyczyła tylko 59 pacjentów z „chorobami układu krążenia”

i podawana w niej bardzo wysoka (40% po 1 roku) skuteczność bupropionu nie znajduje potwierdzenia w innych publikacjach. W zagranicznych rekomendacjach dotyczących wspomagania rzucenia palenia przyjmuje się, że bupropion jest około dwukrotnie skuteczniejszy niż placebo i że jest terapią efektywną kosztowo.

Ocena kosztów przedstawiona we wniosku i oparta na cenach i wyliczeniach z 2002 roku jest niemiarodajna, ale przeprowadzenie takiej analizy jest trudne również obecnie. Koszty LYG wyniosłby według wnioskodawcy 5619 zł, zaś koszt QALY 4216 zł. Koszt dla NFZ przy refundacji 100% mógłby wynieść od 12 do 23 mln złotych. Przyjmując wymienione wyżej założenia dotyczące częstości zawałów serca w maksymalistycznym scenariuszu (80% spośród 100000 chorych z zawałem stanowią palacze, u 30% chorych z zawałem wykonuje się PTCA albo CABG, 75% chorych po zawale i rewaskularyzacji próbuje rzucić palenie, dzięki zastosowaniu bupropionu 25% uzyskuje trwałe rzucenie palenia, pomija się efekt placebo, śmiertelność po zawale i rewaskularyzacji wynosi 20% w perspektywie czasowej bliżej nieokreślonej i zmniejsza się o 36% po rzuceniu palenia, wszyscy palacze przyjmują bupropion przez 7 tygodni, bupropion kosztuje 4,5 zł za tabletkę) koszt LYG wyniosłby około 25000 zł, a koszty płatnika około 10 mln zł. Należy jednak podkreślić, że są to tylko bardzo przybliżone oszacowania i na przykład po odjęciu efektu placebo koszt LYG wzrasta do około 34000 zł.

Populacja, którą miałyby objąć leczenie bupropionem zgodnie z wnioskiem jest trudna do oszacowania. Zdaniem konsultanta krajowego w kardiologii byłoby to około 10000 osób i podobne oszacowanie podał wnioskodawca. Nie ma też badań, które dotyczyłyby specyficznym tej populacji. Wyodrębnienie właśnie tych pacjentów we wniosku jest arbitralne i nie znajduje szczególnego uzasadnienia, ponieważ ani nie ma danych na szczególną skuteczność wnioskowanej technologii w tej grupie ani danych na szczególnie szkodliwy wpływ palenia właśnie u tych pacjentów. Biorąc pod uwagę znacznie szersze niż tylko chorzy po zawale wskazania rejestracyjne leku nie będzie możliwe ograniczenie stosowania bupropionu do wnioskowanej populacji, a takie ograniczenie nie wydaje się też uzasadnione. Dużą wadą wniosku jest brak porównania z najskuteczniejszym lekiem wspomagającym rzucenie palenia, którym jest wareniklina. Rozważano jedynie udział tego leku w rynku przy różnych scenariuszach refundacji. Przy założeniach wymienionych w szacunkach kosztów wareniklina miałaby podobną efektywność kosztową. Biorąc pod uwagę brak dobrych danych co do efektywności bupropionu we wskazaniu określonym we wniosku celowe byłoby ponowne opracowanie wniosku ukierunkowane na grupę pacjentów po zawale serca, u których wykonano zabiegi rewaskularyzacyjne. Biorąc pod uwagę znaczenie trwałego rzucenia palenia dla zdrowia wskazane jest poprawienie dostępności wszystkich środków ułatwiających osiągnięcie tego celu.

6.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Artur Mamcarz

Wskazanie we wniosku dotyczące tylko określonej populacji pacjentów (po bajpasach i po rewaskularyzacji wieńcowej) z punktu widzenia kardiologicznego jest uzasadnione. Stanowią oni grupę najwyższego ryzyka wieńcowego, wobec tego każda inicjatywa zmierzająca do zmniejszenia tego ryzyka jest słuszna. Miażdżyca jest jednak problemem w różnych lokalizacjach, dlatego wskazanie podane we wniosku bardzo ogranicza pacjentów, albowiem chorzy z zespołem wieńcowym, ale nie leczeni kardiologicznie lub PCI też stanowią grupę dużego ryzyka. W podobnej sytuacji znajdują się pacjenci z chorobą niedokrwienną, z miażdżycą tętnic szyjnych, z przejściowymi incydentami niedokrwiennymi mózgowymi, z miażdżycą objawową. Według prof. Opolskiego (jego własny szacunek niepoparty badaniem precyzyjnym) wnioskowana populacja dotyczy w Polsce rocznie około 120 tys. osób i jeżeli oszacować, że 10% z nich potencjalnie wymagałoby wdrożenia farmakologicznego wspomagania rzucenia palenia papierosów, to wnioskowana technologia medyczna dotyczyła by 10 tys. osób.

Poza preparatem Zyban, dostępny jest w Polsce preparat Champix (wareniklina).

Z badań head-to-head wynika, że preparat Champix jest skuteczniejszy od Zybanu. Skuteczność mierzona jest odsetkiem pacjentów, którzy rok po ukończeniu terapii utrzymują niepalenie- w obydwu przypadkach wynosi od 30 - 50% pacjentów. Po bupropionie ok. 30 % pacjentów utrzymuje niepalenie po roku od ukończenia terapii. Jedynie te 2 preparaty obecne są w Polsce z tym samym wskazaniem.

Według prof. Opolskiego nie są znane analizy farmakoekonomiczne porównujące te dwa preparaty między sobą, jak również z innymi interwencjami nefarmakologicznymi. Nie ma wytycznych z towarzystw naukowych, które by się odnosiły do tego typu wspomaganie. Metody nefarmakologiczne są oczywiste i modyfikacja stylu życia (dieta, niepalenie tytoniu, odpowiednia masa ciała) u pacjentów wysokiego ryzyka przynosi znakomite efekty.

Trudno powiedzieć czy lekarze będą przepisywali Zyban tylko w tych wskazaniach. Może istnieć pokusa zalecenia Zybanu pacjentom z motywacją do rzucenia palenia, ale mającym z tym psychologiczny kłopot. Dlatego można się zastanowić czy celowe jest ograniczenie wskazań do tych przedstawionych we wniosku.

Wysokie odsetki trwałego niepalenia po roku wynikają z faktu, że pacjent który jest w próbie klinicznej, ma częsty kontakt z lekarzem, częste wizyty, jest lepiej zmotywowany itp. i łatwiej mu utrzymać niepalenie.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu tego preparatu jest nieduże. Przydała by się analiza farmakoekonomiczna. Są inne grupy dużego ryzyka niż te wymienione we wniosku, dlatego warto zrobić analizy na szerszej grupie pacjentów.

6.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie chlorowodoru bupropionu (Zyban®) w leczeniu uzależnienia od tytoniu dla pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA). Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł.

7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwanie dializą

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – wykłady dla Amgen Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®).

7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Joanna Gniewosz

Pierwszy problem decyzyjny dotyczy finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w ramach programu terapeutycznego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwanie dializą.

Populację objętą programem określono dodatkowo poprzez doprecyzowanie parametrów wejściowych: stężenia parathormonu $PTH > 800$ pg/dl oraz wartości iloczynu $Ca * P > 55$ mg^2/dl^2 . Zdaniem Wnioskodawcy, przy takim doprecyzowaniu populacji, 5% osób dializowanych będzie się kwalifikować do programu terapeutycznego.

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek na skutek zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej dochodzi do nadmiernej sekrecji parathormonu (PTH) przez przytarczycy i w konsekwencji do wtórnej ich nadczynności.

Brak jest dokładnych danych, aby precyzyjnie określić populację wnioskowaną. Oszacowania własne ekspertów są jednak zbliżone i zakładają, że ok. 10-20% wszystkich pacjentów może kwalifikować się do leczenia cynakalcetem. Niestety oszacowania ekspertów nie dotyczą zawężonej (wskazanej przez Wnioskodawcę) populacji pacjentów.

Cynakalcet, który jest lekiem kalcymimetycznym poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów wapniowych na wapń przyczynia się do ograniczenia wytwarzania PTH przez przytarczycy.

Zarejestrowany jest w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, może być również stosowany jako lek zmniejszający hiperkalcemię u chorych z rakiem przytarczyc

Wyniki analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę wskazują na:

- brak istotnego statystycznie wpływu cynakalcetu na obniżenie ryzyka zgonu
- istotnie statystyczny wpływ cynakalcetu na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,61; 95%CI:0,43-0,86)
- obniżone ryzyko złamań w grupach stosujących cynakalcet w porównaniu z placebo (RR=0,46; 95%CI:0,22-0,95)
- istotny statystycznie wpływ cynakalcetu na obniżenie średniego stężenia parathormonu (WMD= -290,79; 95%CI:-360,23; -221,34)
- istotny statystycznie wpływ cynakalcetu na obniżenie średniego stężenia wapnia (WMD=-0,77; 95%CI:-0,93; -0,6)
- istotny statystycznie wpływ cynakalcetu na obniżenie średniego stężenia fosforu (WMD=-0,29; 95%CI:-0,5; -0,08)

Dane dotyczące istotnych punktów końcowych pochodzą z przeglądu Cunningham. Analitycy nie mieli dostępu do pełnego tekstu publikacji, jednak z wiarygodnych doniesień wynika, że przegląd budzi wiele zastrzeżeń metodologicznych.

Stosowanie cynakalcetu w porównaniu z placebo związane było z występowaniem: nudności wymiotów, biegunek, bólów brzucha, bólów głowy, bólów mięśni, duszności, infekcji górnych dróg oddechowych. Pojawia się także informacja o napadach padaczkowych (*seizure disorder*). W czasie trwania badania napady zaobserwowano u 1,4% (9/656) pacjentów leczonych cynakalcetem i 0,4% (2/470) otrzymujących placebo.

Cynakalcetu nie powinno się stosować u osób, których stężenie wapnia jest poniżej normy.

Według raportu HTA 2007 różnica kosztów użyteczności cynakalcetu w porównaniu do standardowej terapii wynosi 21 167 £, różnica efektów 0,34, a ICER=61 890 £. W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy różnica kosztów znacznie różni się od tej przedstawionej w raporcie i wynosi 16 198 PLN, różnica efektów 0,218, ICUR=74 302 PLN.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie cynakalcetu wraz z terapią standardową u jednego pacjenta będzie kosztować 48,6 tys zł. za dodatkowy zyskany rok życia (LYG), 74,3 tys zł za dodatkowy rok życia skorygowanego o jakość (QALY).

Wielkość inkrementalnego efektu zdrowotnego mierzona za pomocą QALY jest inna w porównaniu do oszacowania w brytyjskim raporcie HTA, jednocześnie różni się od wartości przedstawionej przez Wnioskodawcę w analizie użyteczności kosztów w ramach listy leków refundowanych.

5% dializowanych chorych będzie spełniać kryteria wejścia do programu. Zakładając, że populacja objęta terapią wynosi 600 w pierwszym roku i 680 w trzecim roku finansowania programu, koszt dla płatnika będzie się wahał w granicach 7,6 – 8,6 mln PLN.

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną kliniczną i 5 rekomendacji finansowych (w tym 2 negatywne).

Rekomendację pozytywną kliniczną wydała Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego (Polska, 2007) z doprecyzowaniem populacji mającej otrzymać cynakalcet. Są to chorzy oporni na leczenie preparatami witaminy D oraz tacy, którzy nie mogą zostać poddani chirurgicznej paratyreoidektomii.

NICE (UK 2007) rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii medycznej u chorych z niekontrolowanymi poziomami PTH, opornych na leczenie tradycyjne, z przeciwwskazaniami do paratyreoidektomii.

SMC (Szkocja, 2006) wskazuje na brak akceptowanego kosztu efektywności cynakalcetu.

HAS (Francja, 2005) rekomenduje finansowanie cynakalcetu na poziomie 65% u chorych, u których nie powiodło się leczenie tradycyjne, poziom PTH >600 pg/ml, występują przeciwwskazania do operacji.

CEDAC (Kanada 2004) nie rekomenduje cynakalcetu ze względu na niewystarczające dowody naukowe oceniające wpływ preparatu na istotne punkty końcowe.

W Australii wniosek o refundację został odrzucony przez Komisję z powodu niewystarczających dowodów klinicznych.

Drugi problem decyzyjny dotyczy finansowania cynakalcetu w ramach wykazów leków refundowanych (na poziomie 50%, 70% oraz 100%) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializami.

Populacje pacjentów mają stanowić wszyscy chorzy z podwyższonym (> 500 pg/ml) poziomem parathormonu (ok. 20-25% populacji dializowanych).

Eksperti zgodnie stwierdzają, że brak jest dokładnych danych, aby precyzyjnie określić populację wnioskowaną. Oszacowania własne są jednak zbliżone i zakładają, że ok. 10-20% wszystkich pacjentów przewlekle dializowanych może kwalifikować się do leczenia cynakalcetem.

Analiza Wnioskodawcy szacuje różnicę kosztów na 16 171 PLN, QALY wynosi 0,184, ICUR=87 885 PLN. Według raportu HTA 2007 różnica kosztów wynosi 21 167 £, QALY wynosi 0,34, a ICER=61 890 £.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie cynakalcetu wraz z terapią standardową u jednego pacjenta będzie kosztować 57,9 tys. PLN. za dodatkowy zyskany rok życia (LYG), 87,8 tys. PLN za dodatkowy rok życia skorygowanego o jakość (QALY).

Brak jest uzasadnienia dla rocznego stosowania terapii cynakalcetem. Wielkość inkrementalnego efektu zdrowotnego mierzona za pomocą QALY jest inna w porównaniu do oszacowania w brytyjskim raporcie HTA, jednocześnie różni się od wartości przedstawionej przez Wnioskodawcę w analizie użyteczności kosztów w ramach programu terapeutycznego.

W kosztach uwzględniono koszty farmakoterapii cynakalcetem w porównaniu do terapii standardowej. Zaskakującym jest założenie, że podawanie cynakalcetu obniża ryzyko hospitalizacji o 50%.

Wnioskodawca założył, że 20-25% dializowanych chorych wymaga dodatkowej terapii cynakalcetem. Zakładając, że kwalifikująca się do terapii populacja to 25% wszystkich chorych, finansowanie preparatu generuje koszty od 24,46 mln zł w pierwszym roku do 27,72

mln PLN w trzecim roku (100%). Finansowanie cynakalcetu za odpłatnością 30% obniża koszty płatnika do 9,23 mln PLN w pierwszym roku i 10,47 mln PLN w trzecim roku refundacji. Założenie finansowania na poziomie 50% prowadzi do oszczędności płatnika w ciągu pierwszych dwóch lat finansowania preparatu.

7.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Zyśk

Cynakalcet jest kalcymimetykiem, o innowacyjnym mechanizmie działania. Wyniki badań klinicznych cynakalcetu wskazują na możliwość uzyskania korzystnych efektów terapeutycznych. Lek ten istotnie powoduje obniżenie poziomu parathormonu, a zmniejszenie stężenia PTH powoduje zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy

Wyniki, dotyczące istotnych punktów pierwszorzędowych pochodzące z badania Cunningham, należy traktować z dystansem, ponieważ ich istotność statystyczna jest graniczna.

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest mało wiarygodna. W badaniu nigdy nie oceniano wartości LYG ani QALY. Wnioskodawca wymodelował koszty użyteczności w swoim własnym modelu (Markowa), którego tylko schemat został dołączony do analizy.

W oparciu o efektywność kosztową w innych krajach wydano kilka rekomendacji negatywnych. Najsilniejsze kraje rekomendacyjne: Kanada, Australia i Szkocja nie rekomendują finansowania cynakalcetu.

7.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Bolesław Rutkowski

Cynakalcet jest jedynym, zarejestrowanym lekiem z grupy kalcymimetyków, który wpływa bezpośrednio na receptor wapniowy, reguluje i moduluje wydzielanie parathormonu. Nadczynność przytarczyc jest powikłaniem występującym u znaczącej ilości pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Występuje stosunkowo wcześnie, bo już w fazie leczenia zachowawczego, natomiast jest to powikłanie, które ogranicza i upośledza życie w fazie ostatniej (V) schyłkowej niewydolności nerek.

W Polsce jest 14 tys. dializowanych chorych, wśród których 26% pacjentów ma podwyższony poziom parathormonu (>500 pg/ml), a 13% z nich ma poziom parathormonu wynoszący co najmniej 800 pg/ml. Ta grupa pacjentów powinna być bezwzględnie leczona cynakalcetem.

Efektom półrocznego stosowania cynakalcetu u 1184 pacjentów dializowanych jest zmniejszenie częstości występowania paratyreoidektomii, złamań (o 54%), hospitalizacji tzw. sercowo-naczyniowych (o 39 %).

Obecnie terapia cynakalcetem nie daje ewidentnych efektów niepożądanych (co nie oznacza, że za kilka lat takie się nie pojawią) w porównaniu z klasycznymi lekami dotychczas stosowanymi: pochodnymi witaminy D, lekami wiążącymi fosforany w przewodzie pokarmowym. Długoterminowe obserwacje pokazują pozytywny wpływ tego leku na zwapnienia wewnątrznaczyniowe, które prowadzą do zwiększonej śmiertelności.

Cynakalcet powinien być rekomendowany.

7.5 Dyskusja i ustalenia

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia finansowanie cynakalcetu (Mimpara®) ze środków publicznych w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego, w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych długotrwale dializą. Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł.

Warunki dla rozpoczęcia terapii cynakalcetem:

stężenie parathormonu w osoczu co najmniej 800 pg/ml, iloczyn stężeń wapnia i fosforu ponad 55 mg²/dl², oporność na terapię standardową (brak reakcji na leki wiążące fosforany i/lub analogi witaminy D), ww. parametry pomimo wykonania paratyreoidektomii lub przy przeciwwskazaniach do wykonania tego zabiegu.

Warunki dla kontynuowania terapii cynakalcetem:

redukcja stężenia parathormonu o minimum 30% w ciągu 4 miesięcy terapii.

8. Zatwierdzenie protokołów

Rada Konsultacyjna zatwierdziła protokół 09/2008 (z wyłączeniem punktów 4.3 i 7.3) z posiedzenia w dniu 30.06.2008 roku.

9. Zakończenie posiedzenia

Rafał Nizankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:50.