



**Protokół z posiedzenia 11/2008 Rady Konsultacyjnej  
w dniu 6 sierpnia 2008 roku  
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**Obecni członkowie Rady:**

Dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (Przewodniczący)  
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski  
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński (obecny do punktu 7)  
Lek. Rafał Zyśk (obecny od punktu 4)

**Nieobecni członkowie Rady:**

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

**Pracownicy Agencji**

Łukasz Andrzejczyk  
Mgr Dagmara Barłóg  
Mgr Lidia Becla  
Mgr Anna Chodacka  
Mgr Jadwiga Czczot  
Mgr Tymoteusz Iwańczuk  
Dr n. med. Zbigniew Król  
Lek. Iga Lipska  
Urszula Machowska  
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz  
Mgr Aleksandra Zagórska

**Osoby zaproszone**

Izabela Czarnecka	Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.4)
Dr n. med. Justyna Izdebska	Katedra i Klinika Okulistyki, II Wydział Lekarski UM w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4)
Prof. dr hab. Anna Tyłki-Szymańska	Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii; Instytut Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.4)

**1. Rozpoczęcie posiedzenia**

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:35. Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez przewodniczącego Rafała Niżankowskiego.

**2. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń**

Rada ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na 10 września, 16 października, 28 października br. na godzinę 10:30.

**3. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania walsartanu z hydrochlorotiazylem (CO-DIOVAN<sup>®</sup>) i telmisartanu z hydrochlorotiazylem (PRITOR PLUS<sup>®</sup>) w leczeniu nadciśnienia tętniczego**

**3.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady nie zgłosili potencjalnych konfliktów interesów.



### 3.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej - Aleksandra Zagórska

Wskazaniem do leczenia preparatami Pritor Plus i Co-Diovan jest nadciśnienie tętnicze u pacjentów, u których nie uzyskuje się wystarczającego obniżenia ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii (telmisartanem lub walsartanem). Oba preparaty są dopuszczone do obrotu w Polsce. Substancje czynne (telmisartan, walsartan, hydrochlorotiazyd) są refundowane w Polsce.

Udowodniono związek pomiędzy stosowaniem leków obniżających ciśnienie tętnicze, a śmiertelnością (punkty końcowe brane pod uwagę w analizie: udar, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych). Związek ten wykazano dla wszystkich grup leków przeciwnadciśnieniowych. Zostało także udowodnione, że obniżenie systolicznego ciśnienia tętniczego o 2 mmHg było związane z 7% obniżeniem ryzyka zgonu spowodowanego chorobą niedokrwienną serca oraz z 10% obniżeniem śmiertelności z powodu zawału.

Wyniki badań przedstawione przez Wnioskodawcę, jak i znalezione w wyniku przeszukania baz informacji medycznej wskazują na większą redukcję ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących terapię łączoną telmisartan/hydrochlorotiazyd w porównaniu do zarówno placebo, monoterapii telmisartanem lub hydrochlorotiazidem, jak i terapii łączonej losartan/hydrochlorotiazyd, walsartan/hydrochlorotiazyd, amlodypina/hydrochlorotiazyd i atenolol/hydrochlorotiazyd. Terapia łączona walsartan/hydrochlorotiazyd powoduje większą redukcję ciśnienia tętniczego w porównaniu do placebo i monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazidem. Na efektywność kliniczną leku ma także wpływ stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania preparatu Pritor Plus była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Ogólna częstość działań niepożądanych w grupie leczonej preparatem Co-Diovan była podobna do częstości stwierdzonej w grupie otrzymującej placebo.

Analiza ekonomiczna jest niezgodna z wytycznymi AOTM. Dla preparatu Co-Diovan nie została wykonana analiza kosztów-efektywności ani kosztów-użyteczności. Obliczono dodatkowy koszt terapii sartanami w połączeniu z diuretykami, wynikający ze stosowania diuretyków. Szacowany roczny koszt diuretyków to ok. 730 tys. złotych. Według wnioskodawcy jest to kwota oszczędności wynikającej ze zmiany terapii dwulekowej na jednolekową.

W przypadku leku Pritor Plus Wnioskodawca przedstawił wyniki jednego badania koszt-efektywność kombinacji terapii blokerami receptora angiotensyny II z hydrochlorotiazidem. Badanie to nie jest oparte na kosztach ponoszonych w Polsce. Celem badania było porównanie koszt-efektywności 3 terapii skojarzonych w stałej dawce składających się z blokera receptora angiotensyny-II i hydrochlorotiazynu. Do obliczeń koszt-efektywności, jako koszt (\$) przez redukcje mmHg i koszt (\$) na każdego wyleczonego pacjenta, wykorzystano średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz odsetek prawidłowych odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania wskazują, że wszystkie terapie skojarzone są bardziej koszt-efektywne w porównaniu do monoterapii oprócz terapii losartanem 100mg/ hydrochlorotiazyd 25mg, który okazał się mniej koszt-efektywny od monoterapii losartanem 50 mg. Najbardziej koszt-efektywnym połączeniem okazał się telmisartan 80mg z hydrochlorotiazidem 12,5 mg (567 \$ per % odpowiedzi w porównaniu do 730\$ per % odpowiedzi monoterapii telmisartanem 80mg).

Analizę wpływu na budżet preparatu Pritor Plus razem z preparatem Micardis Plus (również telmisartan i hydrochlorotiazyd) przeprowadzono z uwzględnieniem trzech scenariuszy zachowań rynkowych. Scenariusz optymistyczny zakłada, że po wprowadzeniu na wykazy

leków Pritor Plus i Micardis Plus nie będzie zanotowany dodatkowy wzrost populacji pacjentów stosujących telmisartan oraz telmisartan + hydrochlorotiazyd. Scenariusz neutralny pokazuje, że po wprowadzeniu na wykazy leków Pritor Plus i Micardis Plus zanotowany jest dodatkowy wzrost populacji pacjentów w wysokości 2%, a w scenariuszu pesymistycznym w wysokości 5%.

Refundacja leków Pritor Plus i Micardis Plus powoduje, w wartościach zdyskontowanych, zwiększenie kwoty refundacji w okresie pięcioletnim, w zależności od przyjętego scenariusza, od 82 tys. złotych do 1,6 mln PLN. Kwota odpłatności w okresie pięcioletnim waha się i w zależności od scenariusza może obniżyć się o 657 tys. PLN, jak i wzrosnąć o 3,8 mln PLN. Koszt refundacji leków Pritor Plus i Micardis Plus waha się od 2 mln PLN do 2,1 mln PLN a koszt odpłatności waha się od 5,6 mln PLN do 5,9 mln PLN. Koszt refundacji leków Pritor Plus i Micardis Plus w wartościach nie zdyskontowanych wynosi od 2,4 mln PLN do 2,5 mln PLN, a koszt odpłatności od 6,6 mln PLN do 7 mln PLN. Koszt refundacji samego Pritoru Plus waha się między 1,13 mln PLN do prawie 1,2 mln PLN, a koszt odpłatności waha się od 3,18 mln PLN do 3,34 mln PLN.

W analizie wpływu na budżet Co-Diovanu przyjęto 2 scenariusze. Pierwszy scenariusz zakłada zamianę wszystkich politerapii sartan + diuretyk na preparat złożony. W tym scenariuszu obliczono, że roczne oszczędności związane z brakiem refundacji diuretyków przy przejściu na terapię preparatem złożonym wyniosą 11 203 102 PLN, a oszczędności pacjentów wyniosą 14 190 596 PLN na rok. Natomiast w scenariuszu drugim, zakładającym zmianę tylko części politerapii (w których sartan jest w składzie preparatu złożonego) oszczędności te wynoszą odpowiednio: 7 997 563 PLN dla budżetu NFZ i 10 130 247 PLN dla pacjentów. Jeśli analiza szacuje wpływ preparatu Co-Diovan na budżet NFZ i odpłatność pacjenta, to wartość DDD diuretyku została niesłusznie obliczona, jako średnia z siedmiu najczęściej stosowanych diuretyków, a nie jako średnia DDD z samych hydrochlorotiazydów. Cena hydrochlorotiazydów jest niższa niż limit (3,20zł) i NFZ nie ponosi żadnych wydatków na refundację tych preparatów. Przy wprowadzeniu na listę leków refundowanych preparatu Co-Diovan można mówić tylko o oszczędnościach w odpłatności pacjenta za hydrochlorotiazyd.

### **3.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Jacek Splawiński**

Istotą problemu jest stwierdzenie jak ważne dla leczenia nadciśnienia jest stosowanie preparatów złożonych. Istota problemu jest bardzo ważna, co wynika z kontrastu jaką stanowi skuteczność kontroli nadciśnienia w próbach klinicznych (od 60% do 88% pacjentów uzyskuje docelowy poziom ciśnienia krwi po 12 miesiącach leczenia) ze skutecznością kontroli nadciśnienia w ogólnej populacji podczas rocznej terapii, która nie przekracza 30%. Podstawową przyczyną jest wadliwa adherencja do leczenia.

Ważnym wnioskiem z metaanalizy Cheung'a i wsp. dotyczącej porównania skuteczności sartanów z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi) jest stwierdzenie Cheung'a i wsp., że sartany nie mają przewagi nad innymi lekami w redukcji śmiertelności z różnych przyczyn (RRR 0.96, (95% CI: 0.88-1.06). Warto dodać, że zastosowanie sartanów zwiększało ryzyko wystąpienia zawału serca.

Walsartan z hydrochlorotiazylem i telmisartan z hydrochlorotiazylem powinny zostać umieszczone na liście leków refundowanych ponieważ:

- skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa niż po zastosowaniu każdego leku z osobna,
- podawanie leku złożonego (jedna tabletki) znacząco zwiększa adherencję w porównaniu do produktów z osobna (dwie tabletki), co może zmniejszyć rozdzźwięk pomiędzy wynikami leczenia nadciśnienia w populacji ogólnej, a próbami klinicznymi,

- Wnioskodawca proponuje cenę leku złożonego w wysokości ceny leku pojedynczego, czyli produktu telmisartan/hydrochlorotiazyd w wysokości produktu telmisartan.

### **3.4 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujący wniosek:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu. Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł.
- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu. Wynik głosowania: 4za. Wniosek przeszedł.

## **4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania trawoprostu z timololem (DUOTRAV®) w leczeniu jaskry otwartego kąta i nadciśnienia wewnątrzgałkowego**

### **4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady nie zgłosili potencjalnych konfliktów interesów.

### **4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej –Lidia Becla**

Analiza efektywności klinicznej preparatu DuoTrav (trawoprost + timolol) jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie większości punktów krytycznych. Jedynym ocenianym punktem końcowym było ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W badaniu porównującym efektywność kliniczną preparatu DuoTrav względem leczenia skojarzonego (timolol + trawoprost) wykazano, po 3 miesiącach obserwacji, nieco większą redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupach z timololem i trawoprostem, a wynik był istotny statystycznie. Przyczyną powyższego był fakt, iż analizowano wartości końcowe ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaś w wyniku metaanalizy przedstawiono średnią ważoną różnicę tych wartości pomiędzy grupami. Gdyby obliczono średnią ważoną różnicę zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego względem wartości wyjściowych, wyniki byłyby nieistotne statystycznie, gdyż w obydwu włączonych do metaanalizy badaniach pacjenci z grup DuoTravu mieli wyjściowo nieco wyższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z grupami, w których stosowano trawoprost i timolol podawane w oddzielnych preparatach.

Badanie DuoTrav vs latanoprost (Xalatan) – porównanie pośrednie przez wspólny komparator (trawoprost) jest mało wiarygodne, ponieważ nie zestawiono charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do obydwu porównań bezpośrednich, dlatego nie można stwierdzić, czy były one zbliżone, a tym samym nie można stwierdzić czy wykonanie porównania pośredniego jest zasadne. Średnie wyjściowe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego były większe wśród pacjentów z porównania DuoTrav vs trawoprost w stosunku do wartości u pacjentów uczestniczących w badaniach, w których porównywano latanoprost z trawoprostem.

W badaniu porównującym DuoTrav z preparatem Xalacom (timolol + latanoprost) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach końcowych ciśnienia wewnątrzgałkowego po 12 miesiącach obserwacji.

Przy ocenie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w działaniach niepożądanych między DuoTravem, a leczeniem skojarzonym.

Porównując DuoTrav z Xalatanem określano tylko najczęściej występujące działania niepożądane np. hiperemię, dolegliwości bólowe oka. Okazało się że szansa wystąpienia

dyskomfortu w oku jest prawie 10 krotnie wyższa po zastosowaniu DuoTravu w porównaniu z Xalatanem.

Szansa wystąpienia hiperemii, świądu, suchego oka i zaburzenia wzrostu rzęs jest większa po stosowaniu DuoTravu w porównaniu z Xalacomem.

Wnioskodawca przedstawił opracowanie, którego celem była analiza typu koszt-użyteczność leczenia dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem ocznym. W ramach tej analizy obliczono ile kosztuje dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu zastępując preparaty Xalatan oraz Xalacom preparatem DuoTrav. Analiza jest niezgodna z wytycznymi AOTM w zakresie 3 wymagań krytycznych. Horyzont czasowy nie obejmuje czasu do zgonu pacjenta. Przyjęto horyzont czasowy równy 18 lat, który odpowiada średniej długości życia pacjenta po zdiagnozowaniu jaskry, stąd nie uwzględniono kosztów (i wyników zdrowotnych) dla pacjentów, których długość życia po zdiagnozowaniu jaskry przekracza 18 lat. W przypadku horyzontu czasowego nie uzasadniono zakresu zmienności parametru, a także nie wyróżniono kosztów bezpośrednich niemiedycznych. Zastępując terapię Xalatanem i Xalacomem preparatem DuoTrav, koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu zmniejszy się odpowiednio o 3 308 PLN i 1 028 PLN.

W analizie wpływu na budżet wielkość populacji chorych leczonych lekami obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dotyczących preparatów timololu i/lub analogów prostaglandyn, dostarczonych przez IMS Health Poland i ustalono na poziomie 590 465 osób. Według opinii eksperta, z danych epidemiologicznych, wynika, że w Polsce na jaskrę cierpi ponad 700 000 osób. Część z tych osób będzie nadal leczona pojedynczym lekiem (np. beta-blokerem lub analogiem prostaglandyn), zgodnie ze schematem leczenia przedstawionym w wytycznych postępowania klinicznego, dlatego też stopień przejścia rynku preparatów zawierających pojedyncze leki przez DuoTrav może być mniejszy niż założono w analizie.

W przypadku refundacji preparatu DuoTrav, całkowity nakład finansowy płatnika publicznego, obejmujący refundację leków zawierających analog prostaglandyny oraz/lub timolol oraz koszt wizyt ambulatoryjnych zmniejszy się o 175 777,56 PLN w pierwszym roku do 194 008,62 PLN w trzecim roku po podjęciu decyzji o refundacji.

#### **4.3 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Rafał Niżankowski**

Preparaty złożone zawierające w swoim składzie trawoprost i timolol są nowymi lekami stosowanymi w jaskrze. Prostaglandyna zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej, natomiast  $\beta$ -bloker zmniejsza wytwarzanie cieczy wodnistej oraz w niewielkim stopniu zwiększa jej odpływ. Połączenie tych dwóch leków daje lepszy efekt obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, jeżeli zastosowanie samej prostaglandyny nie pozwala osiągnąć ciśnienia docelowego w oku.

Timolol ma działanie ogólnoustrojowe dlatego nie można go stosować u osób z nadciśnieniem, astmą, zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

#### **4.4 Przedstawienie stanowiska –Justyna Izdebska**

Według zaleceń, leczenie jaskry rozpoczyna się od monoterapii prostaglandyną. Jeżeli nie zostanie osiągnięte w oku ciśnienie docelowe, czyli takie przy którym zmiany jaskrowe nie postępują, dołącza się nowy lek lub wprowadza się preparat złożony. Obecnie dostępny preparat Xalacom (latanoprost + timolol) jest bardzo korzystny dla pacjenta, nie ogranicza jego aktywności życiowej. Jeżeli stosuje się więcej niż jeden preparat oczny należy odczekać co najmniej 5 minut pomiędzy kroplami. Preparaty złożone stosuje się raz na dobę i tylko jedną kroplę, tym samym do oka dostaje się mniej środków konserwujących (chlorku benzalkonu), które niekorzystnie wpływają na powierzchnię tkanki oka, zmniejszając tolerancję leków, sprzyjają powstawaniu alergii i rozwojowi zespołu suchego oka.

Leki z grupy  $\beta$ -blokerów powodują często działania ogólne. Wywołują skurcz oskrzeli, niebezpieczny u osób ze schorzeniami układu oddechowego, mogą także zaburzać rytm serca.

#### **4.5 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leków złożonych stosowanych w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego zawierających prostaglandynę lub prostanoid znajdujący się obecnie na liście leków refundowanych i timolol, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu. Wynik głosowania: 5 za. Wniosek przeszedł.

### **5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania bewacizumabu (AVASTIN<sup>®</sup>) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami**

#### **5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Rafał Nizankowski – wykłady dla firmy Roche Polska Sp. z o.o.
- Michał Myśliwiec – umowa o przeprowadzenie badania klinicznego dla firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Rafała Nizankowskiego z głosowania na temat finansowania bewacizumabu (Avastin<sup>®</sup>).

#### **5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Jadwiga Czczot**

Problem decyzyjny określony w złożonym w 2007 roku do Narodowego Funduszu Zdrowia wniosku, dotyczył zasadności finansowania ze środków publicznych terapii bewacizumabem w skojarzeniu z podawanym dożylnie 5-fluorouracylem modulowanym kwasem foliowym (5FU/LV) lub z podawanym dożylnie 5-FU/LV/irinotekaniem, jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Podkreślono jednocześnie, że decyzją EMEA od 25 stycznia 2008r. wskazanie to zostało rozszerzone i obecnie bewacizumab jest zarejestrowany do stosowania w połączeniu z chemioterapią opartą na fluoropirimidynach w terapii raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Dla wnioskowanej technologii komparatorami wskazanymi przez ekspertów klinicznych są następujące schematy: 5-fluorouracyl z folinianem wapnia (5FU/LV) (i.v.); oksaliplatyna z 5FU/LV (i.v.); irinotekan z 5FU/LV (i.v.); kapecytabina w monoterapii (p.o.).

Przy prezentacji zaleceń zidentyfikowanych w toku przeszukiwania medycznych baz rekomendacji/wytucznych klinicznych zwrócono uwagę, że w oparciu o wyniki badań klinicznych większość wyucznych zaleca stosowanie bewacizumabu w połączeniu z fluoropirimidynami jako leczenie pierwszej i drugiej linii raka jelita grubego z przerzutami. Negatywne stanowisko w sprawie stosowania bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w terapii rozsianego raka jelita grubego opublikowane w 2006 roku w Prescrire International, uzasadniono brakiem dowodów na poprawę przeżywalności chorych z rozsianym rakiem jelita grubego po dodaniu bewacizumabu do standardowych chemioterapii pierwszej linii stosowanych w praktyce klinicznej (np. FOLFIRI), jak również stwierdzeniem, że w oparciu o dostępne dowody, terapia bewacizumabem w połączeniu z chemioterapią zwiększa częstość występowania potencjalnie poważnych działań niepożądanych: hematologicznych (ciężka leukopenia), ze strony układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie, tętnicza zakrzepica zatorowa), a także perforacji jelita, krwawień (związanych z nowotworem), powikłań gojenia ran.

Przy prezentacji informacji o finansowaniu wnioskowanej technologii w innych krajach, zwrócono uwagę na negatywne rekomendacje dotyczące finansowania leczenia wydane przez National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania) Scottish Medicines Consortium (Szkocja), czy Australian Government National Health and Medical Research Council (Australia), których powodem był zbyt wysoki koszt terapii i uzyskiwanych efektów zdrowotnych w porównaniu do standardowej chemioterapii.

Przedstawione przez Wnioskodawcę analizy nie spełniają wymogów określonych w wytycznych AOTM.

Przedstawiona ocena efektywności klinicznej nie spełniała podstawowego wymogu stawianego analizom efektywności klinicznej – nie została oparta o przegląd systematyczny.

W odniesieniu do analizy kosztów-efektywności: nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych terapii skojarzonej z bewacizumabem, kosztów monitorowania mających na celu ocenę skuteczności terapii; nie przedstawiono założeń dotyczących dyskontowania, ani założeń postępowania po progresji choroby przy terapii I linii; nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla innych parametrów niż cena wnioskowanej technologii.

W odniesieniu do analizy wpływu na budżet zwrócono uwagę na brak odzwierciedlenia stosowanej praktyki leczenia raka jelita grubego z przerzutami w Polsce; brak oszacowania udziału w rynku wszystkich stosowanych w tym wskazaniu schematów terapeutycznych, ani zmiany tego udziału po wprowadzeniu schematów skojarzonych z bewacizumabem, brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i kosztów monitorowania skuteczności terapii; wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztów inkrementalnych bez podania całkowitego kosztu terapii dla przyjętych scenariuszy; zgłoszono również wątpliwość do sposobu szacowania populacji docelowej.

Mając na uwadze zastrzeżenia do wiarygodności przedstawionych analiz na prośbę Przewodniczącego Rady prezentację wyników analiz ograniczono jedynie do przedstawienia wyników efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Badania wskazują, że dołączenie bewacizumabu do schematów irinotekan z 5-FU/LV (wg schematu IFL), 5FU/LV (wg schematu Roswell Park) istotnie wydłuża medianę czasu wolnego od progresji; ponadto powoduje wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia, a także poprawę wskaźnika odpowiedzi ogólnej.

W dodatkowo zidentyfikowanym w toku weryfikacji wniosku badaniu wykazano, że zastosowanie bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie (FOLFOX4 lub XELOX) w I linii terapii zaawansowanego raka jelita grubego, w grupie leczonej bewacizumabem uzyskano znamienne statystycznie poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji względem grupy otrzymującej chemioterapię z placebo (mediana PFS 9,4 vs 8,0 m-ca). Wykazano także wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, jednak różnica ta nie była znamienne statystycznie (mediana OS: 21,3 vs 19,9 m-ca). Nie stwierdzono istotnej różnicy we współczynniku odpowiedzi między porównywanymi schematami.

W analizie bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, zaznaczono, że w grupach pacjentów leczonych bewacizumabem częściej obserwowano działania niepożądane 3 i 4 stopnia, m. in. nadciśnienie tętnicze.

Badania kliniczne oraz obserwacyjne wykazały, że dołączenie bewacizumabu do dotychczasowej chemioterapii zwiększa ponadto częstość występowania potencjalnie poważnych działań niepożądanych: zakrzepicy zatorowej tętnic, perforacji żołądkowo-jelitowych, komplikacji w gojeniu ran oraz hematologicznych działań niepożądanych (np. ciężka leukopenia).

### **5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Rafał Zyśk**

Przedstawiona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet szacuje w pierwszym roku 200 chorych na raka jelita grubego. Nie wiadomo jak Wnioskodawca oszacował taką liczbę

pacjentów skoro zachorowalność na raka jelita grubego w 2005 wyniosła 14 tys. osób, a obecnie wynosi 15,16 tys. osób. Wnioskodawca zaproponował ograniczenie populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii bevacizumabem jedynie do schematu z irinotekaniem, argumentując to tym że w tym schemacie pacjenci osiągnęli najlepsze przeżycia. De facto były one lepsze od schematu FOLFOX o średnio 2 tygodnie, w związku z czym jest to syntetyczne ograniczenie populacji nie poparte silnymi dowodami naukowymi o wysokiej istotności klinicznej. Terapia bevacizumabem jest bardzo kosztowna, dlatego sztucznie zawężono populację, aby oszacować mniejsze wydatki.

Najnowsze ostrzeżenia z FDA donoszą, że u 87% chorych przyjmujących Avastin, wystąpiły ciężkie i zagrażające życiu działania niepożądane. 3 i 4 stopnia: nadciśnienie, zakrzepica jamy brzusznej, zakrzepica żył głębokich, neutropenia, leukopenia.

W analizie Wnioskodawcy mediana wieku pacjentów w badaniu sprawdzającym częstość działań niepożądanych wynosiła 60 lat. Jest to wiek niższy niż średnia wieku pacjentów, którzy będą leczeni w klinikach. Wiek został celowo zaniżony, aby wykazać jak najmniej działań niepożądanych.

Analiza kosztów powinna zostać uaktualniona i powinna być bardzo szczegółowo wykonana. Należy w niej uwzględnić koszty poniesione na terapię działań niepożądanych.

#### **5.4 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez Wnioskodawcę Rada Konsultacyjna stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bevacizumabu (Avastin®) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł.

### **6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania octanu glatirameru (COPAXONE®) w leczeniu stwardnienia rozsianego**

#### **6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Romuald Krajewski – umowa z firmą Sanofi–Aventis Polska Sp. z o.o. na opracowanie raportu.

Rada wyłączyła Romualda Krajewskiego z głosowania w sprawie finansowania octanu glatirameru (Copaxone®).

#### **6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Jadwiga Czczot**

Problem decyzyjny dotyczył zasadności finansowania ze środków publicznych octanu glatirameru w stwardnieniu rozsianym. Pierwotnie temat analizowany był pod kątem wniosku o przywrócenie programu terapeutycznego. Dnia 31 lipca 2007 z Ministerstwa Zdrowia wpłynął wniosek refundacyjny dla rozpatrywanej już technologii. Postanowiono przy prezentacji tematu uwzględnić nowy wniosek, wraz z wynikami załączonych do niego analiz.

Przy krótkiej prezentacji problemu zdrowotnego zaznaczono brak wiarygodnych danych epidemiologicznych o populacji chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych komparatorami dla wnioskowanej technologii są interferony beta: IFNB-1a i IFNB-1b, które obecnie finansowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Przedstawione przez Wnioskodawcę analizy spełniały większość wymogów krytycznych określonych w wytycznych AOTM. Analiza oceny efektywności klinicznej octanu glatirameru w rzutowo-remisyjnej postaci SM w porównaniu do placebo wykazała skuteczność terapii GA względem ograniczenia częstości rzutów choroby (zwiększenie



szansy pozostanie wolnym od rzutów SM na koniec badania, zmniejszenie ryzyka wystąpienia dwóch lub więcej rzutów SM, zmniejszenie średniej liczby rzutów). Stwierdzono lepsze wyniki dotyczące pomiaru niesprawności mierzone w skali EDSS, a także redukcję ryzyka hospitalizacji związanej z rzutem. Zwrócono uwagę, że w analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono jako punktu końcowego odsetka pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona progresja choroby; dostępne dane z badań klinicznych porównujących GA z placebo, wskazują, że różnica dla tego punktu końcowego między grupami po dwóch latach terapii nie była znamienne.

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa oparto na wynikach randomizowanych badań klinicznych, które wykazały że terapia octanem glatirameru wiązała się z częstszym występowaniem co najmniej jednej reakcji w miejscu podania (świąd, obrzęk, zaczerwienienie, stan zapalny, krwiak czy ból), jak również z występowaniem reakcji uogólnionej (zaczerwienienie, kołatanie serca, duszność).

Wyniki przedstawionej we wniosku refundacyjnym dodatkowej analizy efektywności klinicznej oceniającej skuteczność octanu glatirameru w porównaniu z interferonami beta na podstawie ogłoszonych pod koniec 2007 roku wyników 3 randomizowanych badań klinicznych wykazały brak znamienych różnic między octanem glatirameru, a interferonami beta w odniesieniu do ryzyka wystąpienia rzutów, czasu do wystąpienia rzutu (1-rzędowy punkt końcowy w badaniu REGARD). Zwrócono uwagę na ograniczenia badań dotyczące mocy próby do wykazania znamienności różnicy między grupami dla niektórych punktów końcowych (w szczególności badanie BECOME). Jedyne znamienne różnice odnotowane w badaniach dotyczyły zaobserwowanej w grupach interferonu beta mniejszej liczby zmian T2- oraz T1-zależnych, co stwierdzono odpowiednio w badaniu BEYOND oraz REGARD.

W odniesieniu do bezpieczeństwa porównywanych technologii, w badaniu REGARD, w grupie leczonych IFNB-1a (44mcg, 3 razy w tygodniu s.c.) pacjenci częściej doświadczali objawów grypopodobnych, bólów głowy, bólów mięśniowych oraz mieli podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej w porównaniu do octanu glatirameru; w grupie pacjentów leczonych octanem glatirameru znamienne częściej niż w grupie IFNB-1a wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (świąd, obrzęk, stwardnienie) oraz duszność.

Mając jednak na uwadze źródło danych – wyniki wszystkich badań head-to-head dostępne w formie abstraktów i prezentacji konferencyjnych, wielokrotnie podkreślono niski poziom wiarygodności tych dowodów.

Przy przyjętym założeniu takiej samej redukcji ryzyka względnego progresji choroby oraz rzutu w pierwszych 2 latach leczenia dla wszystkich analizowanych leków (octanu glatirameru oraz interferonów beta) względem leczenia objawowego, oraz po uwzględnieniu efektywności klinicznej udowodnionej w badaniach długoterminowych, jak również uwzględnieniu wpływu neutralizujących przeciwciał na obniżenie skuteczności IFNB, przedstawiona przez Wnioskodawcę analiza kosztów-żyteczności wykazała, że w porównaniu do terapii objawowej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w horyzoncie czasowym uwzględniającym zgon chorych) wiąże się ze znacznym kosztem – niezależnie od terapii immunomodulującej GA czy IFNB1b lub 1a rzędu ponad 0,5 mln PLN. Zwrócono uwagę na brak uwzględnienia w założeniach wpływu działań niepożądanych.

Ze względu na zbliżony (przy obowiązującej wycenie katalogu programów terapeutycznych NFZ) koszt rocznej terapii octanem glatirameru oraz o interferonami beta (około 39 tys PLN), załączona do wniosku refundacyjnego analiza minimalizacji kosztów, wykazała na nieznaczące różnice w kosztach. Zaznaczono jednak, że w analizie przyjęto horyzont czasowy odpowiadający okresowi obserwacji badań head-to-head (2 lata oraz 96 tygodni), a nie okres obejmujący czas do zgonu pacjenta. Nie rozważano konsekwencji działań niepożądanych.

W odniesieniu do przedstawionej analizy wpływu na budżet stwierdzono brak odzwierciedlenia istniejącej praktyki – analizę ograniczono do oszacowanych docelowych populacji dla terapii octanem glatirameru – nie przedstawiono całkowitego kosztu terapii chorych na postać RISM, nie uwzględniono udziału w rynku interferonów beta oraz zmiany ich udziału z czasem. Zwrócono uwagę na brak uwzględnienia skutków działań ubocznych.

Podsumowując prezentację zaznaczono, że odnalezione w toku analizy weryfikacyjnej opracowania wskazują, że w zmniejszeniu częstości rzutów SM u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną, GA jest środkiem o podobnej skuteczności jak IFNB. Na tej podstawie większość rekomendacji klinicznych zaleca stosowanie octanu glatirameru obok interferonów beta jako standard leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. Podkreślono stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii oraz pozostałych poproszonych o opinię ekspertów klinicznych, że u pewnej grupy chorych ze SM (przy przeciwwskazaniach do leczenia interferonem beta, nietolerancji tego leczenia braku skuteczności IFNB), terapia octanem glatirameru jest jedyną obecnie dostępną metodą leczenia immunomodulacyjnego RRMS w Polsce.

### **6.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski**

Celem leczenia octanem glatirameru jest zmniejszenie częstości rzutów w postaci nawracającej choroby. Tę postać ma 50-60% chorych na stwardnienie rozsiane, z tego niewielką część stanowią chorzy, u których glatiramer byłby jedynym skutecznym lekiem immunomodulującym. Niezrozumiałe jest to, że do leczenia immunomodulacyjnego kwalifikuje się kilkanaście tys. chorych, a tymczasem leczy się tylko 2000 osób.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą i aby móc ocenić wpływ octanu glatirameru na bardzo twarde punkty końcowe trzeba będzie długo poczekać. Skuteczność octanu glatirameru została porównana z interferonami i istnieje ogólnie zgodność opinii, że są to leki o porównywalnej skuteczności, zmniejszające częstość rzutów choroby o około 30%. Wnioskodawca przedstawił wyniki 3 badań porównujących glatiramer z interferonami (BEYOND, BECOME, REGARD). Metodologia tych badań była zróżnicowana, ale w większości kryteriów nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami.

Działania niepożądane mają głównie charakter miejscowych reakcji na wstrzyknięcie, może również wystąpić reakcja układowa, która nie stanowi zagrożenia dla życia. Lek jest więc dobrze tolerowany. Objawy niepożądane występują znacznie częściej przy leczeniu interferonami.

Dostępnych jest kilka analiz kosztów-użyteczności, przy czym dotyczą one całego leczenia immunomodulującego. W analizie wnioskodawcy koszty uzyskania QALY są podobne w przypadku glatirameru i interferonów, w opracowaniu Bell nawet niższe, natomiast analizy AOTM, AHRQ i NICE wskazują, że są one 2-3 krotnie wyższe.

Dane, które pojawiły się od wydania przez AOTM poprzedniej rekomendacji w sprawie leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym wskazują, że octan glatirameru ma najprawdopodobniej efektywność kliniczną podobną do interferonów i korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozsianego. Niepokojące są jednak dane (na przykład dotyczące efektów w pierwszym roku leczenia), które sugerują brak efektywności. Mimo to należy przyjąć, że większość danych i analiz wskazuje na podobną efektywność do interferonów. Ważne jest również, że istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich nieskuteczne. Uzyskanie efektów klinicznych przyjętych jako kryteria oceny wyników leczenia jest bardzo kosztowne, dlatego niemożliwym jest aby ten lek był stosowany poza programem terapeutycznym. Wskazane jest bardzo precyzyjne określenie wskazań do stosowania poszczególnych leków, kryteriów zmiany leku oraz długotrwała ocena wyników przy pomocy kilku najczęściej stosowanych

wskaźników, zwłaszcza wpływu na sprawność i przeżycie. Analiza uzyskanych w ten sposób danych będzie przydatna do rozstrzygnięcia istniejących jeszcze obecnie wątpliwości.

#### **6.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Izabela Czarnecka**

Octan glatirameru powinien mieć zastosowanie zwłaszcza u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować interferonu. Interferon nie może być podawany osobom ze skłonnością do depresji, w przeciwieństwie do octanu glatirameru, który nie ma takich przeciwwskazań. Octan glatirameru jest skuteczny u 30% chorych na stwardnienie rozsiane, ale są sytuacje, w których nie można tego preparatu zamienić na interferon.

Postulat o przywrócenie finansowania leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru w ramach programu terapeutycznego

#### **6.5 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujące wnioski:

- Rada Konsultacyjna **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia finansowanie octanu glatirameru (Copaxone<sup>®</sup>) w drugim rzucie leczenia stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami  $\alpha$  lub  $\beta$ , a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w pierwszym rzucie leczenia. Wynik głosowania: 4 za. Wniosek przeszedł.

### **7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania galsulfazy (Naglazyme<sup>®</sup>) w mukopolisacharydozie typu VI.**

#### **7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady nie zgłosili potencjalnych konfliktów interesów.

#### **7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Dagmara Barłóg**

Wniosek dotyczy stosowania galsulfazy w leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą typu VI zdiagnozowaną głównie w oparciu o oznaczenie poziomu alfa-galaktozydazy A ( $\alpha$ -GAL) w osoczu lub surowicy.

Wyniki analizy efektywności klinicznej dla badania Harmatz 2006 (do 24 tyg. leczenia) wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między grupą galsulfazy, a placebo w 12MWT. Na podstawie wymodelowanych danych uzyskano istotną statystycznie różnicę dla 6MWT testu marszu i nieistotną statystycznie różnicę 5,7 schodka między grupami galsulfazy i placebo, dla 3MSC. Na podstawie danych surowych obliczona różnica wyniosła  $4,7 \pm 2,8$  schodka i z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że nie była istotna statystycznie. Poza tym wykazano istotny statystyczny wpływ galsulfazy na obniżenie poziomu GAG w moczu

U 30 (56%) pacjentów leczonych galsulfazą zaobserwowano reakcje poinfuzyjne, charakteryzujące się nawracającym schematem objawów występującym w trakcie infuzji leku (najczęściej gorączka, dreszcze, wysypka i pokrzywka). Trzy poważne działania niepożądane rozważano jako powiązane z lekiem: bezdech, pokrzywka oraz astma. Zapalenie płuc było najczęstszym działaniem niepożądanym niezwiązanym z wlewem.

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących kosztów efektywności/użyteczności. Odnaleziono analizę kosztów efektywności dla innych terapii enzymozastępczych przy bardzo korzystnych dla analizowanego leku założeniach wstępnych modelu (przywracanie pełnego zdrowia i pełnej oczekiwanej długości życia) dla agalazydazy beta w chorobie Fabry'ego: Koszt uzyskania QALY wynosi 252 000 GBP co stanowi ok. 1 025 mln PLN.

Całkowity koszt stosowania galsulfazy dla 3 pacjentów w horyzoncie 3-letnim po uwzględnieniu średniej wagi poszczególnych pacjentów w kolejnych latach oraz kosztów leczenia powikłań, rehabilitacji i monitorowania terapii jest bardzo wysoki i wynosi 16,7 mln PLN. Założono, że producent będzie finansować 182 fiołki leku w każdym roku.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące finansowania (1 pozytywna - HAS, 1 negatywna - PBAC) i jedną rekomendację kliniczną (negatywna – LA REVUE PRESCRIRE).

### **7.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec**

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych nowych doniesień na temat preparatu Naglazyme. Jedynie firma zobowiązała się zapłacić za 182 ampułki leku w każdym roku w ciągu pierwszych 3 lat leczenia.

Według danych uzyskanych od Prof. Anny Tylki – Szymańskiej w Polsce jest 3 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy. Szacunkowa liczba chorych w Polsce może wynosić ponad 20. U większości pacjentów objawy kliniczne ujawniają się już w pierwszej dekadzie życia. W postaci wolnopostępującej istotne objawy choroby pojawiają się dopiero w okresie dojrzałości. Diagnozę stawia się na podstawie laboratoryjnego wykazania niskiego stężenia arylosulfatazy we krwi. Objawy choroby występują, gdy stężenie jest mniejsze od 5% normy.

Wiarygodność badania Harmatz 2006 budzi zastrzeżenia z powodu niedotrzymania założonych kryteriów włączenia/wykluczenia chorych (28 chorych włączono wg protokołu, zaś 11 nie spełniało założonych warunków: 7 mogło przejść większy dystans niż dopuszczalne 400 m w próbie 12 MWT, 3 miało mniej niż 7 lat, 1 chory po nieskutecznym przeszczepieniu szpiku). Trzykrotnie więcej pacjentów „w drodze wyjątku” zostało zrandomizowanych do grupy placebo. Tym niemniej, w badaniu uzyskano istotną poprawę chodzenia w teście 12MWT po 6 min (o 53 m) i na granicy istotności po 12 min (o 92 m) oraz zmniejszenie wydalania GAG w moczu. W wymodelowanych przez badaczy danych uzyskano nieistotną statystycznie ( $p=0,053$ ) różnicę 5,7 schodka między grupami galsulfazy i placebo, dla 3MSC. Po 24 tygodniach leczenia galsulfazą, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w natężonej pojemności życiowej (*FVC*), maksymalnej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*FEV1*), maksymalnej wentylacji dowolnej (*MVV*), bólu i sztywności stawów, energii fizycznej, zakresie ruchomości stawów i ocenie zręczności rąk.

Stosowanie galsulfazy prawdopodobnie przynosi istotne korzyści u chorych z mukopolisacharydozą typu VI (poprawa wyniku próby marszowej i zmniejszenie wydalania z moczem GAG, 24 tygodnie, 39 osób, dzieci przechodzą 83 metry więcej), ale długotrwała efektywność i toksyczność leku oraz wpływ leczenia na progresję choroby i śmiertelność jest nieznany. Leczenie galsulfazą wywołuje powstawanie przeciwciał IgG u prawie wszystkich leczonych chorych. Ich znaczenie kliniczne jest obecnie nieznanne. Lek jest bardzo drogi (orientacyjny koszt wynosi ponad 1 milion zł). Lek nie jest dobrze przebadany, w szczególności nie określono grupy odnoszącej największe korzyści ze stosowania galsulfazy. Jednocześnie, substytucja enzymu jest jedyną możliwością leczenia kilku chorych z mukopolisacharydozą typu VI. Należy rozważyć finansowanie leku w ramach dokładnie monitorowanego programu terapeutycznego, finansowanego z oddzielnego budżetu, przeznaczonego na leczenie chorób rzadkich, przy znacznej obniżce ceny leku lub bardzo jednoznacznie określonej partycypacji firmy w kosztach leczenia.

### **7.4 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Anna Tylki-Szymańska**

Podczas wykonania samej próby klinicznej nie można udowodnić bezpośredniej skuteczności leków w grupie chorób genetycznie uwarunkowanych, metabolicznych. W chorobach, które mają charakter postępujący i trwają całe życie, obserwując stosowanie badanego preparatu nawet przez kilka lat u osób w różnych stadiach choroby, nie można wyciągnąć wniosków statystycznie znamiennych. Leczenie galsulfazą (leczenie enzymatyczne) jest leczeniem przyczynowym, nie objawowym, ponieważ podajemy pacjentowi substytut enzymu, którego sam nie może wytworzyć.

Przeciwciała są wytwarzane wszędzie tam, gdzie występują ciężkie mutacje. Ich ilość z czasem zmniejsza się, co widać po poziomie wydalanych mukopolisacharydów. Nie można

powiedzieć, że u każdego pacjenta wytworzą się przeciwciała. Pacjenci chorzy na mukopolisacharydozę nie są do siebie podobni, o charakterze ich choroby decyduje aktywność resztkowa enzymu, która jest różna w poszczególnych tkankach i bywa tak, że reakcja biochemiczna w jakimś stopniu zachodzi. W każdej tkance ta reakcja deficytowa ma różną dynamikę przebiegu.

Leczenie galsulfazą nie jest szkodliwe. Objawów ubocznych, poza odczynem alergicznym, nie ma żadnych. Naglazyme jest lekiem przedłużającym życie, poprawiający komfort życia.

### **7.5 Dyskusja i ustalenia**

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Dostępne obecnie dane na temat rozważanej technologii medycznej nie zmieniają opinii Rady Konsultacyjnej, przyjętej na posiedzeniu w dniu 4 października 2007 roku, o treści „Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych stosowania galsulfazy (Naglazyme®) w mukopolisacharydozie typu VI, z powodu niskiej jakości badań i niewielkiego efektu klinicznego, wielu działań niepożądanych oraz wysokiego kosztu terapii”. Wynik głosowania 4 za. Wniosek przeszedł.

### **8. Sprawy różne**

Przedstawienie przez Łukasza Andrzejczyka Zgłoszenia do Rejestru Korzyści informacji, o których mowa w art. 39a ust. 3 i 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych osoby będącej członkiem grupy lub zespołu, o których mowa w art. 39a ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i jego małżonka.

### **9. Zakończenie posiedzenia**

Rafał Niżankowski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 17:00.