



**Protokół z posiedzenia 18/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 28 listopada 2008 roku**

Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
(Przewodniczący Rady)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (obecny do
punktu 5.0)
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński
Lek. med. Rafał Zyśk
Dr hab. n. med. Anna Jabłecka
Prof. dr hab. n. hum. Zbigniew Szawarski
Prof. nadzw. dr hab. Janusz Limon

Nieobecni członkowie Rady:

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
(Wiceprzewodniczący Rady)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa
Prof. Dr hab. n. med. Rafał Suwiński

Osoby zaproszone

Dr hab. n. med. Wojciech Skorupa	Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, członek zarządu Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozą (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 4.4)
Prof. dr hab. n. med. Bogdan Gliński	Kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi Oddział Onkologii w Krakowie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4)
Dr n. med. Beata Jagielska	Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.5)
Prof. dr hab. n. med. Hubert Kwieciński	Konsultant Krajowy w dziedzinie Neurologii (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.4),
Dr n. med. Michał Skalski	Katedra i Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 7.5).

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:30. Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Przewodniczącego Rady.

2. Sprawy różne

- Romuald Krajewski zwrócił uwagę, że stanowisko członka Rady prowadzącego dany temat jest bardzo użyteczne jeżeli zostanie przygotowane na posiedzenie. Dostarczone w późniejszym terminie nie będzie podstawą do wypłacenia wynagrodzenia.



- Zdaniem Rady korzystniej będzie, jeżeli tematy na kolejne posiedzenie zostaną ostatecznie ustalone na wcześniejszym posiedzeniu. Jeżeli z jakiś powodów zaplanowany temat nie będzie mógł być rozpatrzony na danym posiedzeniu Rada omówi go na kolejnym.
- Zdaniem Igi Lipskiej na stronie internetowej Agencji niepotrzebnie został opublikowany wstępny plan pracy Wydziału Oceny Technologii Medycznych, który ma charakter wewnętrznego dokumentu. Warunkiem omówienia tematu na posiedzeniu Rady jest dostarczenie przez firmę wymaganych analiz, a ta uwaga na stronie internetowej AOTM się nie znajduje i firmy mogą błędnie wyciągnąć wnioski o niewykonywaniu analiz. W opinii Rady informacja jest publikowana dla innych podmiotów, które mają prawo się ustosunkować, wypowiedzieć, dołączyć dodatkowe materiały, poprosić o udział w posiedzeniu. Członkowie Rady uzgodnili, że mogą być ustalane i umieszczane na stronie internetowej Agencji maksymalnie trzy plany najbliższych posiedzeń z informacją, iż z różnych względów mogą one ulec zmianie m.in. z powodu inicjatywy podmiotów zewnętrznych.
- Zbigniew Szawarski poruszył temat trwającej w Polsce dyskusji dotyczącej zapłodnienia *in vitro*. Podkreślił, że Rada może stanąć przed dylematem, czy finansować tę technologię. Zdaniem prof. Szawarskiego, jeżeli zlecenie o ocenę ww. procedury nie nastąpi, będzie to ze strony ministerstwa niewłaściwe.
- Zbigniew Szawarski zaakcentował, że jest pod wrażeniem jakości pracy w AOTM. Podkreślił, że poziom odpowiedzialności moralnej wszystkich uczestników jest niewiarygodnie wysoki i przyjemnie jest brać udział w posiedzeniach Rady. Profesor wyraził niezadowolenie z warunków pracy Rady twierdząc, że są bardzo trudne. Jego zdaniem komisja o takiej odpowiedzialności, nie powinna lokować się na zapleczu apteki, a powinna mieć warunki pracy pod względem standardu infrastruktury i BHP podobne do innych agencji na świecie. Agencja powinna funkcjonować w warunkach na miarę jej odpowiedzialności. Zbigniew Szawarski dodał, że biorąc pod uwagę standard dochodów firm farmaceutycznych można powiedzieć, iż Rada Konsultacyjna pracuje społecznie. Wynagrodzenia są nieadekwatne do ponoszonego wysiłku i wartości decyzji.

3. Ustalenie planu posiedzenia, które odbędzie się w dniu 8 grudnia 2008 roku

Na posiedzeniu 19/2008 zostaną omówione kwestie zasadności finansowania następujących technologii lekowych:

- dydrogesteronu (Duphaston®) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających, w ramach wykazu leków refundowanych,
- insulina glulizynowa (Apidra®), insuliny detemir (Levemir Penfill®), insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, w ramach wykazu leków refundowanych,
- hemofilia powikłana inhibitorem (Czynniki krzepnięcia VIII i IX).

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

4.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili konfliktów interesów.

4.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Bogusława Osińska

Aktualny wniosek dotyczy umieszczenia produktu leczniczego Bramitob na wykazie leków refundowanych. Na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej w dniu 9.06.2008 r. był rozpatrywany wniosek o finansowanie Bramitobu w ramach programu terapeutycznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Wówczas Rada rekomendowała Ministrowi Zdrowia

finansowanie w ramach programu terapeutycznego leczenia wziewną tobramycyną pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą o średniociężkiej i ciężkiej postaci (FEV1 poniżej 70% normy) i z udowodnionym przewlekłym zakażeniem dróg oddechowych *Ps. aeruginosa*, którzy nie mogą być leczeni wziewną kolistyną z powodu jej nietolerancji lub lekooporności bakterii. Rada dodała, że bezwzględnym warunkiem akceptacji programu powinno być obniżenie kosztu wziewnej tobramycyny do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanej przez World Health Organization (WHO).

Analiza dołączona do wniosku jest identyczna do analizy rozpatrywanej na poprzednim posiedzeniu, a analiza wpływu na budżet dotyczy programu terapeutycznego.

W opinii ekspertów klinicznych i przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy lek powinien być finansowany w ramach programu terapeutycznego, ponieważ leczenie mukowiscydozy jest wyskospecjalistyczne.

Do AOTM wpłynął także wniosek z NFZ dotyczący oceny preparatu Tobi (tobramycyna, płyn do inhalacji 300 mg/5 ml z nebulizatora), jednakże do chwili obecnej nie dostarczono analiz.

4.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Wziewna tobramycyna jest lekiem skutecznym i należy poprzeć jej stosowanie w przewlekłych zakażeniach układu oddechowego u chorych z mukowiscydozą w wieku >6 lat z nawracającymi infekcjami układu oddechowego wywołanymi przez *Pseudomonas aeruginosa*, opornymi na kolistynę lub u pacjentów nietolerujących kolistyny. Jednocześnie, dopuszczenie wziewnej tobramycyny do stosowania w ramach refundacji może doprowadzić do niepotrzebnego jej stosowania, także w przypadkach, w których powinno się podawać kolistynę. Istnieje też ogromne niebezpieczeństwo rozwoju szczepów opornych. Przedstawione dane przemawiają za umieszczeniem wziewnej tobramycyny w programie terapeutycznym przewlekłego zakażenia w leczeniu średniociężkich i ciężkich zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą, którzy nie mogą być leczeni wziewną kolistyną, z powodu oporności bakterii lub nietolerancji. Rekomendacja w sprawie finansowania tobramycyny w ramach wykazu leków refundowanych powinna być negatywna. Przewiduje się, że leczonych tobramycyną będzie ok. 100 chorych, więc utworzenie programu terapeutycznego dla tej populacji będzie najlepszym rozwiązaniem.

4.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Wojciech Skorupa

Wprowadzenie tobramycyny na wykazy leków refundowanych wiąże się z poważnymi kosztami, dlatego dobrze, że istnieje możliwość finansowania tego preparatu w ramach terapeutycznego programu lekowego. Tobramycyna jest skuteczniejszym lekiem niż kolistyna i zasadnym jest, aby była dostępna dla pacjentów, którzy nie mogą przyjmować kolistyny. Istnieją obawy, że za jakiś czas z powodów pozamerytorycznych może być problem z dostępnością kolistyny.

Ryzyko, że powstanie oporność na tobramycynę istnieje, chociaż przerwy w jej stosowaniu mają przed tym zapobiec. Jest to kwestia uważnego stosowania zasad podawania tego leku i kryterium włączania. Obecnie nie ma rejestracji na dożylną tobramycynę, sprowadza się ją przez import docelowy i ciężko w okresie zaostrzenia na nią czekać. Obawa, że powstawanie oporności może zmniejszyć skuteczność tobramycyny dożylną jest nikła.

Innowacyjność preparatów zawierających tobramycyny polega na jej wyjątkowo wysokim stężeniu - 300 mg w 4ml (Bramitob[®]) lub 5 ml (Tobi[®]). Ponadto preparaty są konfekcjonowane bez konserwantów, aby było jak najmniej czynników drażniących oskrzela.

4.5 Dyskusja i ustalenia

Zdaniem Rady tobramycyna jest lekiem potrzebnym w leczeniu pacjentów nie reagujących na inne preparaty lub nie tolerujących innych preparatów. Ponieważ istnieje ryzyko rozwoju

szczepów opornych na ten lek, jego stosowanie powinno odbywać się w wysokospecjalistycznych ośrodkach i tylko w ściśle określonych wskazaniach.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie tobramycyny (Bramitob[®]) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych.

Wynik głosowania: 7 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania cetuximabu (Erbix[®]) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków głowy i szyi w ramach chemioterapii szpitalnej

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili konfliktów interesów.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Anna Zawada

Problem decyzyjny dotyczy ponownego wniosku o dołączenie cetuximabu do radioterapii u chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN), niekwalifikujących się do radiochemioterapii. Rada Konsultacyjna wydała negatywną rekomendację na posiedzeniu w dniu 6.09.2007 roku uzasadniając decyzję tym, że „nie przedstawiono wystarczających dowodów, aby cetuximab w połączeniu z radioterapią stanowił istotnie skuteczniejszą i bezpieczniejszą technologię leczenia w porównaniu ze standardową radiochemioterapią.” Negatywna rekomendacja skutkowała wycofaniem tego leku z katalogu chemioterapii NFZ od 31.08.2008 (zarz. Prezesa NFZ 37/2008, utrzymane w zarz. 102/2008/DGL).

Do wniosku o ponowne włączenie do katalogu chemioterapii dołączono te same analizy, co do wniosku pierwszego. Analizy zostały skorygowane pod względem formalnej zgodności z Wytycznymi AOTM, wykorzystane dowody naukowe i wyniki analiz pozostały bez zmian.

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi stanowią 5% nowotworów złośliwych w Polsce (7,3% u mężczyzn, 1% u kobiet). W 2003 r. w Polsce stwierdzono 5 649 nowych zachorowań i 3 541 zgonów z powodu tych nowotworów. Nowotwory zlokalizowane są w górnej części układu pokarmowego i oddechowego, różnią się naturalnym przebiegiem klinicznym i rokowaniem, jednak łączą je podobne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Leczeniem z wyboru lokalnie zaawansowanych raków głowy i szyi jest chemioradioterapia oparta na cisplatynie z zamiarem radykalnym (postęp w stosunku do sytuacji w chwili uruchamiania badania oceniającego dołączenie cetuximabu do radioterapii – jedyne dowodu włączonego do analiz). Cetuximab podawany jest w cotygodniowych wlewach dożylnych podczas radioterapii.

Analiza efektywności klinicznej jest taka sama jak w pierwszym wniosku. Została oparta na jedynym badaniu RCT (Bonner 2006) rozpoczętym, gdy standardem leczenia SCCHN była radioterapia, a obecnie stosowana jest radiochemioterapia. Jedyne dostępne randomizowane badanie III fazy bez zaślepienia włączało 424 chorych i porównywało skuteczność i bezpieczeństwo radioterapii samej i z radioterapią z dołączonym cetuximabem. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena czasu trwania kontroli loko-regionalnej. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, odsetek odpowiedzi, bezpieczeństwo i jakość życia. Mediana czasu obserwacji wynosiła 54 miesiące.

Badanie wykazało wydłużenie o 9,5 miesiące kontroli loko-regionalnej u chorych, którym dodano cetuximab do radioterapii (24,4 vs 14,9; p=0,005). W tej samej grupie przeżycie ogólne wydłużyło się o 20 miesięcy (49,0 vs 29,3, HR=0,74, p=0,03), przeżycie bez progresji o 5 miesięcy (17,1 vs 12,4, HR=0,70, p=0,006). Wykazano, że jakość życia i bezpieczeństwa

chorych nie jest gorsza niż przy samej radioterapii. Dołączenie cetuximabu do terapii nie pogarsza jakości życia.

W grupie przyjmującej cetuximab częściej występowały trądzikopodobne reakcje skórne. Istnieje podejrzenie, że tych zapaleń może być więcej. Odnaleziono opisy przypadków ciężkiego zapalenia skóry, błon śluzowych, zmian trądzikopodobnych. Działania niepożądane 3 i 4 stopnia u 36% leczonych nie spowodowały istotnych odstępstw od zaplanowanej terapii ani zmniejszenia odsetka kompletnych odpowiedzi klinicznych (rejestr LORHAN od 10.2005).

Analiza kosztów efektywności została przeprowadzona za pomocą modelu opartego na wynikach badania Bonner 2006. Horyzont czasowy analizy obejmował okres od rozpoczęcia ostrej terapii do śmierci chorego. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), koszty i efekty dyskontowano 5% rocznie. Przeprowadzono także analizę kosztów użyteczności opartą o model i wyniki brytyjskiej ankiety wśród pielęgniarek onkologicznych ważne preferencjami dorosłej populacji. Koszty leczenia cetuximabem z radioterapią są większe od kosztów samej radioterapii o cenę leku (ok. ■ tys. zł). Leczenie cetuximabem w połączeniu z radioterapią dało 3,57 QALY w przypadku samej radioterapii – 2,64 QALY (Δ QALY=0,929). Leczenie cetuximabem z radioterapią wydłużyło też średnio o Δ LYG=0,805 roku przeżycie całkowite i o Δ PFLYG=1,126 przeżycie bez progresji. Wykazano, że ICER(QALY)=40 180 zł, ICER(LYG)=46 371 zł, ICER(PFLYG)=33 148 zł.

Wyniki znajdują potwierdzenie w opublikowanej w 2008 r. w Value in Health analizie, która została wykonana dla 5 krajów europejskich, z analogicznymi wynikami (dyskontowanie 3,5%) i szacuje efektywność kosztową poniżej progu akceptowalności.

Analiza wpływu na budżet jest również zgodna z wytycznymi AOTM. Populację oszacowano na 1000 chorych. W scenariuszu realistycznym 50% chorych otrzymuje cetuximab w połączeniu z radioterapią, a w scenariuszu optymistycznym – 100%. Dołączenie cetuximabu do radioterapii powoduje dodatkowe koszty w wysokości 17,6 mln zł na rok, czyli 88 mln zł po 5 latach (scenariusz realistyczny) albo 35 mln zł na rok, czyli 175 mln zł po 5 latach (scenariusz optymistyczny).

W opinii Prof. Bogdana Glińskiego terapia cetuximabem jest „najskuteczniejsza jedynie u chorych na lokoregionalnie zaawansowanego (III i IV st.) raka gardła środkowego (*oropharynx*), u których nie można przeprowadzić konwencjonalnej chemioradioterapii (80-100 chorych). W raku gardła środkowego czas kontroli loko-regionalnej wydłużył się do 49 miesięcy, natomiast w raku krtani i raku części krtaniowej gardła (*hypopharynx*) te wyniki są znacznie gorsze”.

W Australii (PBAC) wydano pozytywną rekomendację dla stosowania cetuximabu u chorych z rakiem głowy i szyi w stopniu III i IV niekwalifikujących się do chemioterapii, nie otrzymujących wcześniej chemioterapii mimo, że populacja w badaniu włączająca duży odsetek chorych z rakiem gardła środkowego nie odpowiada populacji w Australii.

Rak orogardła stanowi w populacji australijskiej prawie 60% chorych, w populacji polskiej zaledwie 8%.

Rekomendacja NICE i szkockiego SMC również są pozytywne, ale z ograniczeniem wskazań do chorych w bardzo dobrym stanie czynnościowym ($\geq 90\%$ w 100-stopniowej skali Karnowskiego). Pytanie, ilu chorych w tak dobrym stanie ogólnym nie kwalifikuje się do chemioradioterapii? Dr Beata Jagielska szacuje populację ze wskazaniami na podstawie danych epidemiologicznych na ok. 200 chorych (1000 chorych we wniosku).

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2007): „U chorych z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii można rozważyć [...] radioterapię skojarzoną z cetuksymabem.” Rekomendacje SIGN (2006), NCCN (2008), ESMO (2008): u chorych niekwalifikujących się do standardowego leczenia, jakim jest chemioradioterapia,

można/należy rozważyć radioterapię z dodaniem cetuximabu. Francja (HAS, V.2007) wydała pozytywną rekomendację dla stosowania u chorych niekwalifikujących się do chemioradioterapii (15% chorych SCCNH). Technologia finansowana jest ponadto w: Czechach, Słowacji, Szwajcarii (na ogół finansowana w 100%, z racji stosowania wyłącznie w szpitalach). Dostępne rekomendacje ograniczające populację podkreślają konieczność utrzymania uprawnień chorych leczonych cetuximabem przed wejściem nowych zaleceń.

Podsumowując, ponowny wniosek nie różni się od wniosku pierwszego, zarekomendowanego negatywnie. Analizy dołączone do wniosku są poprawnie i wiarygodne, co potwierdzają odszukane publikacje w pismach recenzowanych. ICER(QALY)=40 180 zł, technologia jest więc kosztowo efektywna. Z uwagi na zmiany w praktyce klinicznej nie radioterapia, lecz chemioradioterapia jest dziś podstawowym leczeniem chorych na SCCHN (badania nad dołączeniem cetuximabu do chemioradioterapii są w toku). Z uwagi na szczególne cechy populacji w jedynym RCT rekomendacje NICE i SMC ograniczają populację do chorych w bardzo dobrym stanie czynnościowym. Ekspert proponuje ograniczenie populacji do chorych z rakiem części ustnej gardła (*oropharynx*). Adaptując wyniki analizy wpływu na budżet do tak ograniczonej populacji (80-100 chorych w Polsce), można oszacować roczne wydatki związane z dołączeniem cetuximabu do radioterapii na nie więcej niż 2,8-3,5 mln zł.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Jacek Splawiński

Ministerstwo nie określiło we wniosku czy chodzi o finansowanie technologii w ramach programów terapeutycznych, terapii niestandardowych, czy w ramach wykazu leków refundowanych. Ponadto we wniosku nie określono jaką technologię ma zastąpić stosowanie cetuximabu z radioterapią w SCCHN. Również w „Analizie efektywności klinicznej” nie określa się jaką technologię ma zastąpić wnioskowana technologia (cetuximab z radioterapią) i kiedy ma być stosowana. We wspomnianej analizie celem analizy efektywności klinicznej jest „ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuximabu (Erbixux) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi”.

Wniosek jest niedokładny, co utrudnia analizę problemu, szczególnie kiedy po zapoznaniu się z całością zagadnienia stwierdza się, że obecnym standardem postępowania w raku SCCHN jest radioterapia połączona z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Tak więc, istotą omawianego problemu zdrowotnego jest odpowiedź na pytanie czy radioterapia plus cetuximab może zastąpić (zdominować lub być bardziej opłacalna) radioterapię plus chemioterapię z platyną (standard) czy też zastąpić standard tylko wtedy, kiedy ta terapia jest przeciwwskazana.

Istotą problemu nie jest wyłącznie określenie skuteczności i opłacalności leczenia cetuximabu w porównaniu do radioterapii bez chemioterapii. W rzeczywistości dla obecnego postępowania w raku SCCHN przy pomocy radioterapii plus platynowe pochodne nie ma alternatywy. W interesie chorych jest, aby taka alternatywa się znalazła. Oceniając wniosek i zobligowany koniecznością złożenia rekomendacji rozpatrywałem nie wniosek, tak jak został przedstawiony w analizie producenta (autorstwa Niewady i wsp.) ani w analizie weryfikacyjnej, ale propozycję zastosowania cetuximabu w sytuacji klinicznej, kiedy obecne standardowe leczenie jest przeciwwskazane.

Nie jest wskazane umieszczenie w analizie weryfikacyjnej cytatu z pracy Niewady i wsp (2007): „...Ochrona życia jest zgodna z zapisem Konstytucji RP, która w art. 68 mówi, że:

- każdy ma prawo do ochrony zdrowia,
- obywatelom niezależnie od ich sytuacji materialnej, władze publiczne zapewniają równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych.

W związku z udowodnioną wyższą skutecznością terapii cetuximabem w połączeniu z radioterapią w leczeniu SCCHN w porównaniu do samej radioterapii decyzja o braku zgody na refundację niniejszej terapii stoi w sprzeczności z cytowanym wyżej art. 68 konstytucji,

ponieważ ograniczając dostęp do leczenia w świetle obecnie dostępnych dowodów klinicznych powoduje skrócenie życia pacjentów z zaawansowanym SCCHN.”.

Taki zapis jest szantażem w stosunku do Rady, której członkowie znają Konstytucję, ale gdyby zastosowali się do postulatu dr Niewady i wsp. wtedy przedstawianie analiz i praca Rady nie miały by sensu. Zwracam się z prośbą do Agencji o zwrócenie na piśmie uwagi dr Niewadzie i Jego współpracownikom na niestosowność takich sformułowań.

Proponowana terapia niewątpliwie zwiększa przeżycie chorych przy zwiększeniu – do przyjęcia – toksyczności technologii. Wymieniona korzyść dotyczy przypadków z rakiem SCCHN gardła środkowego (oropharyngeal) podczas gdy nie wykazano korzyści w innych typach SCCHN. Na podstawie przedstawionych danych proponuję – zgodnie z rekomendacją NICE – rekomendację finansowania technologii leczenia przypadków raka SCCHN przy pomocy radioterapii i cetuximabu w przypadkach kiedy standardowa terapia, tj. radioterapia z chemioterapią opartą na pochodnych platynowych, jest przeciwwskazana.

5.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Bogdan Gliński

W zaawansowanym nowotworze grupa leczonych jest heterogenna. Istnieje tylko jedna podgrupa pacjentów, dla której najskuteczniejsza jest omawiana technologia i tę grupę stanowią chorzy na raka gardła środkowego. Z danych epidemiologicznych wynika, że w skali roku liczba chorych na raka gardła środkowego 1-4 stopnia wynosi 380, natomiast liczba chorych na raka gardła środkowego w 3. i 4. stopniu zaawansowania wynosi 270. Do procedury kwalifikuje się ok. 100 chorych w skali roku.

Wyniki badań pokazują, że w grupie pacjentów z *oropharynx* otrzymujących Erbitux z radioterapią czas kontroli loko-regionalnej wydłużył się do 49 miesięcy, natomiast u pacjentów mających tylko radioterapię czas kontroli loko-regionalnej wynosił 23 miesiące. Mediana całkowitego przeżycia była o 3 lata większa w grupie z Erbituxem niż w grupie otrzymującej samą radioterapię. U pacjentów z rakiem w innych częściach gardła wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Leczenie cetuximabem powinno być przeprowadzane w Klinikach i Oddziałach Radioterapii o III stopniu referencyjności.

5.5 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Beata Jagielska

Radioterapia w skojarzeniu z cisplatyną jest standardem leczenia w zaawansowanym raku płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi. Metoda ta jest stosowana u chorych, którzy nie mają przeciwwskazań medycznych do podawania cisplatyny tzn. nie mają zaburzonej wydolności wydzielniczej układu moczowego, upośledzonej czynności nerek, upośledzonej czynności szpiku kostnego. Leczenie oparte o radioterapię w skojarzeniu z cetuximabem jest metodą z wyboru dla chorych na raka narządu głowy i szyi. Na obecnym etapie wiedzy medycznej nie ma innej alterantywy dla chorych, którzy nie mogą stosować cisplatyny. W niektórych jedynie przypadkach zastępuje się cisplatynę karboplatiną. Wyniki leczenia skojarzonego z cisplatyną i cetuximabem są podobne. Badania wykazały, że dodanie cetuximabu do radioterapii w porównaniu do wyłącznej radioterapii wydłuża medianę czasu przeżycia i skutkuje statystycznie znamiennej poprawą trzyletniego przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Przeciwwskazania do standardowej radiochemioterapii dotyczą ok. 15% - 20% chorych kwalifikujących się do leczenia.

Cisplatyna jest toksyczna, dlatego podczas jej podawania wymusza się u pacjentów diurezę poprzez ich częste nawadnianie. W przypadku terapii z Erbituxem nie ma potrzeby dodatkowego nawadniania.

Reakcje anafilaktyczne, a nawet ciężkie wstrząsy w stopniu 4 rzadko są obserwowane podczas terapii skojarzonej z Erbituxem. Z pewnością potrzebna jest kontrola podczas terapii, obserwacja, a także podawanie leków zapobiegających powikłaniom. Jeżeli nastąpi

prawidłowy dobór chorych to leczenie jest dobrze tolerowane. Wśród działań niepożądanych wymienia się zaburzenia połykowe, suchość śluzówek, a najczęściej reakcje trądzikowe, skórne, które po jakimś czasie ustępują. Nasilenie takich reakcji jest wskazówką odpowiedzi na leczenie.

Leczenie cetuximabem w skojarzeniu z radioterapią powinno być finansowane w oparciu o kontrakt z ośrodków onkologicznych z Narodowym Funduszem Zdrowia.

5.6 Dyskusja i ustalenia

Wnioskodawca niewłaściwie sformułował wniosek, nie zauważa realnego problemu, który polega na tym, że istnieje grupa pacjentów, którzy nie mogą być leczeni radiochemioterapią z cisplatiną. Analizy wskazują, że efektywność kliniczna radioterapii z cetuximabem jest największa u pacjentów z rakiem ustnej części gardła i dlatego zasadne jest finansowanie przedmiotowej technologii dla tej populacji.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie z środków publicznych cetuximabu (Erbitux®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatinie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

6. Przygotowanie stanowiska w sprawie wydania przez Radę opinii na temat zasadności ponownej oceny zasadności finansowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów opornego na leczenie anty TNF α .

6.1 Omówienie problemu - Michał Farkowski

Agencja otrzymała pismo z MZ (MZ-PL-460-5227-131/JO/08) z dnia 29 października 2008 r. zlecające ponowną ocenę preparatu Orencia, ponieważ producent zadeklarował, że obniży cenę leku o 10%, a prof. Piotr Wiland poinformował o nowych doniesieniach naukowych na temat efektywności klinicznej abataceptu.

Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 30 czerwca 2008 r. wydała negatywną rekomendację, uzasadniając swoją decyzję tym, że „Stosowanie abataceptu u chorych z RZS nie zostało jeszcze dobrze przebadane. W szczególności zwraca uwagę brak bezpośrednich porównań z innym lekiem tej samej grupy. Jednocześnie częstość występowania działań niepożądanych jest znacząca. Leczenie abataceptem, który mógłby zastąpić stosowany obecnie rituksimab, mający podobny profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną, wiązałoby się z wyższymi kosztami. Dlatego należy uznać, że dostępne obecnie dane nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania abataceptu we wnioskowanym wskazaniu.”

Agencja Oceny Technologii Medycznych stwierdziła, że są podstawy do ponownego rozpatrzenia wniosku tylko pod warunkiem przekazania przez firmę aktualnych analiz farmakoekonomicznych.

W poprzednim raporcie HTA nie było porównań z rituksimabem (bezpośrednim komparatorem), profil bezpieczeństwa został słabo zbadany, a analizy ekonomiczne i wpływu na budżet były bezużyteczne ponieważ zostały parte na niedorzecznych założeniach.

W dostarczonym przez Firmę aktualnym raporcie analiza efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna, bezpieczeństwa są takie same jak w poprzednim raporcie, a nowe doniesienia naukowe okazały się przedłużeniami „open label” badań RCT podanych w raporcie (AIM, ATTAIN, ASSURE, ATTEST, ARRIVE), które wykazały utrzymujący się efekt kliniczny leczenia. Ponadto większość z nich była doniesieniami zjazdowymi i plakatami.

Przedstawiony raport HTA jest tym samym, którego analiza weryfikacyjna była przedstawiona na posiedzeniu 30.06.2008, a nowe „doniesienia naukowe” oraz zmniejszenie ceny preparatu nie zostały odwzorowane w modelu ekonomicznym.

6.2 Dyskusja i ustalenia

Zdaniem Rady ponowne rozpatrywanie wniosków przez Radę powinno się odbywać na podstawie nowych istotnych dowodów naukowych, w postaci opublikowanych wyników badań i/lub przedstawionych przez wnioskodawcę nowych opracowań farmakoekonomicznych, a nie doniesień zjazdowych. Wnioski które nie spełniają tych kryteriów powinny być odrzucane na poziomie ich oceny formalnej.

Rada Konsultacyjna uważa, że przedstawiony wniosek nie uzasadnia ponownego rozpatrzenia zasadności finansowania ze środków publicznych abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa. Ponowne rozpatrzenie wniosku byłoby możliwe po przedstawieniu przez wnioskodawcę ponownego, pełnego i aktualnego raportu HTA.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

7. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomii idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Janusz Limon – umowa pomiędzy Akademią Medyczną w Gdańsku a firmą Novartis na badanie molekularne genów GIST, wykonywane w kierowanej przez Janusza Limona katedrze. Profesor zaznacza, iż nie otrzymuje z tego tytułu honorarium.

Rada postanowiła nie wyłączać Janusza Limona z głosowania w sprawie finansowania modafinilu (Vigil®).

7.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Ewa Kiersztyn

Do AOTM wpłynęły następujące wnioski:

- uruchomienie programu terapeutycznego (pismo MZ znak MZ-PLE-460-6898-1/CK/08 z dnia 25 czerwca 2008 rok, pismo NFZ znak: NFZ/CF/DGL/MJ/2008/073/0184/W/12551 z dnia 30 lipca 2008 roku);
- umieszczenie w wykazach leków refundowanych preparatu Vigil (pismo Ministra Zdrowia znak MZ-PLE-460-7136-1/JO/08 z dnia 4 września 2008 roku).

Materiały przekazane z wnioskiem refundacyjnym nie spełniają wymogów formalnych określonych ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.04.210.2135z późn. zmian.). W załączonych materiałach brak analizy ekonomicznej.

5 listopada 2008r AOTM wystąpiło do MZ o zajęcie stanowiska w sprawie procedowania tematu (termin do 14.11.2008), a 20 listopada 2008r MZ wystąpiło o wyjaśnienia do producenta. Tego samego dnia MZ otrzymało informację, że producent podtrzymuje stanowisko odnośnie formy wnioskowania (program terapeutyczny i wniosek refundacyjny) i ponawia prośbę o rozważenie podjęcia decyzji na podstawie analizy klinicznej i BIA oraz zwraca się z prośbą o wskazanie optymalnego rozwiązania.

Nazwa programu terapeutycznego: „Przewlekłe leczenie preparatem modafinil (Vigil®) pacjentów z udokumentowaną narkolepsją i hipersomnią idiopatyczną”. Wskazanie z wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego oraz wniosku o umieszczenie w wykazie leków refundowanych: „leczenie narkolepsji i hipersomni idiopatycznej”. Wskazanie

zarejestrowane to leczenie nadmiernej senności występującej w przebiegu chorób przewlekłych, obejmujących narkolepsję, zespół obturacyjnego bezdechu sennego oraz umiarkowane do ciężkich zaburzenia snu związane z pracą zmianową.

Narkolepsja jest zaburzeniem snu o podłożu neurologicznym. Objawia się nadmierną sennością, katapleksją, halucynacjami hipnagogicznymi, paraliżem przysennym. W Polsce liczba rozpoznanych przypadków (kryteria ICSD) i potwierdzonych w badaniu polisomnograficznym i badaniu MSLT (Multiple Sleep Latency Test) wynosi ok. 150 osób. Według szacunków opartych na wskaźnikach europejskich liczbę chorych określa się na 8-20 tys.

Częstość występowania hipersomnii idiopatycznej jest od pięciu do dziesięciu razy mniejsza niż w przypadku narkolepsji.

Nadmierna senność w przebiegu zaburzeń oddychania podczas snu dotyczy 2-4 % populacji ogólnej, natomiast w przebiegu chorób neurologicznych, somatycznych i psychicznych dotyczy nawet 80% osób z tymi chorobami.

Do NFZ został przekazany przez kierownika Katedry i Kliniki Psychiatrycznej WUM projekt programu terapeutycznego. Kryteria włączenia do programu terapeutycznego obejmują rozpoznanie kliniczne narkolepsji z katapleksją lub bez zgodnie z kryteriami ICSD i potwierdzenie diagnozy badaniem polisomnograficznym i MSLT. Nadwrażliwość na modafinil, silne stany lękowe, a także ciąża i laktacja wykluczają z programu. Zalecana dawka dobową modafinilu wynosi 200-400 mg.

Monitorowanie programu obejmuje ocenę odpowiedzi na leczenie co 3-4 miesiące (subiektywna ocena senności i monitorowanie RR u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). Program ma dotyczyć leczenia przewlekłego. Koszt rocznej terapii 150 chorych wyniesie od 1,53 - 3,06 mln zł (850-1700 zł dla jednego pacjenta miesięcznie). Dodatkowo do postawienia rozpoznania narkolepsji niezbędne jest wykonanie badań diagnostycznych, których koszt wyniesie ok. 1600 zł. jednorazowo na włączonego pacjenta. Należy także uwzględnić koszt opieki ambulatoryjnej w wysokości 135-200 zł rocznie.

Preparat Vigil to tabletki zawierające 100 mg modafinilu. Należy do grupy sympatykomimetyków o działaniu ośrodkowym. Nie służy leczeniu narkolepsji, ale poprawia poziom, czas trwania czuwania i dzienną czujność oraz zapobiega zmniejszeniu sprawności poznawczej, psychomotorycznej i neurosensorycznej. Wykazuje niskie potencjalne działanie uzależniające. Nie jest zalecane stosowanie preparatu Vigil u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i arytmia.

Przedstawiona analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z wytycznymi AOTM. Dotyczy wyłącznie skuteczności preparatu w leczeniu narkolepsji, wniosek poszerza wskazanie o hipersomnię idiopatyczną, zaś wskazanie zarejestrowane obejmuje dodatkowo nadmierną senność związaną z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego i pracą zmianową. Jako komparatory uwzględniono placebo oraz niestosowany w Polsce (wg opinii ekspertów) hydroksymaślan sodu. Nie uwzględniono stosowanych w leczeniu narkolepsji selegiliny i metylfenidatu. Analiza została przeprowadzona w oparciu o 9 eksperymentalnych badań klinicznych w tym tylko jedno porównujące modafinil z kwasem g-hydroksymaślowym (GHB). Liczebność populacji leczonej modafinilem w badaniach wahała się od 10 do 191 osób. Oceniane punkty końcowe:

- liczba napadów snu i ciężkiej senności w ciągu dnia,
- czas trwania napadów snu w ciągu dnia [min.],
- średnia latencja snu (test MSLT) [min.],
- obiektywna ocena senności (test utrzymania czuwania MWT) [min.],
- subiektywna ocena senności (według skali senności Epworth),

- eliminacja katapleksji.

Modafinil redukuje liczbę napadów snu i ciężkiej senności o średnio 0.36 [-0.58; -0.14] napadu w ciągu dnia, a także zmniejsza długość ich trwania o 16.42 [-31,15; -1,68] minuty.

U pacjentów z narkolepsją terapia modafinilem, w porównaniu do placebo redukuje nadmierną senność w ciągu dnia, oceniana przy użyciu obiektywnego badania wielokrotnej latencji snu (MSLT) wydłuża latencję snu o średnio 1,11 minuty [0.55; 1.66], zaś przy użyciu obiektywnego testu utrzymania czuwania (MWT) wydłuża czas utrzymania czuwania o średnio 2.8 minuty [2,37; 3,22]. U pacjentów poddanych terapii modafinilem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo nastąpiła poprawa subiektywnej oceny senności w skali Epworth o średnio 2,76 punkty [-3,43; -2,08]. Terapia modafinilem nie redukuje natomiast w istotny sposób liczby napadów katapleksji WMD=0.05 [-0,23; 0,33].

W analizie oceniono także jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariuszy generycznych oraz zwalidowanych skal chorobowo specyficznych. Przy wykorzystaniu formularza SF 36, dla grupy modafinilu wykazano istotną statystycznie poprawę (przy $p < 0.05$) w porównaniu do placebo dla parametrów: funkcjonowanie fizyczne, witalność, funkcjonowanie społeczne, rola ograniczeń emocjonalnych i fizycznych, sumaryczna komponenta psychiczna. Przy użyciu skali Stoddard 1996, dla pacjentów leczonych modafinilem, wykazano istotną statystycznie poprawę (przy $p < 0.05$) w porównaniu do placebo dla parametrów: objawy narkolepsji, koncentracja, produktywność i samopoczucie. Przy wykorzystaniu skali Clinical Global Impression (CGI) pokazano, że terapia modafinilem w porównaniu do placebo zwiększa szanse chorych z narkolepsją na poprawę stanu (w ocenie lekarza) o 60% zaś szansę na dużą poprawę o 183%.

Skuteczność kontynuacji terapii modafinilem w porównaniu do zmiany terapii z modafinilu na GHB oceniano tylko w jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy wnioskodawcy (badanie Black 2006), jednak wynik był nieistotny statystycznie.

W lutym 2008 roku producent modafinilu (firma Cephalon) podał informację o możliwości wystąpienia w trakcie terapii objawów psychiatrycznych, takich jak: psychozy, manie, urojenia, halucynacje, myśli samobójcze i agresja. Zwrócono uwagę na zachowanie ostrożności w leczeniu modafinilem pacjentów z psychozami, depresją czy manią w wywiadzie.

Modafinil (Provigil) został wpisany przez Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency na listę leków znajdujących się pod intensywną obserwacją.

Metaanalizę działań niepożądanych modafinilu we wniosku sporządzono dla tych działań niepożądanych, które były raportowane w co najmniej dwóch badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu. W analizie wnioskodawcy wyniki statystycznie istotnie różniące się od placebo ($p < 0.05$) uzyskano jedynie dla częstości występowania nudności RR [95%CI]=2.84 [1.44; 5.57]. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały porównane z przeglądem: „Evaluation of the Safety of Modafinil for Treatment of Excessive Sleepiness”; Journal of Clinical Sleep Medicine, marzec 2007

W odnalezionym przeglądzie systematycznym dotyczącym bezpieczeństwa modafinilu wyniki statystycznie istotnie różniące się od placebo ($p < 0.05$) uzyskano dla działań niepożądanych takich jak: ból głowy RR=1,24 (95%CI: 1,01;1,52), nudności RR=3,37 (95%CI: 1,55; 7,3), suchość w ustach RR=9,53 (95%CI: 1,29; 70,61).

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie wymagań krytycznych. Nie oszacowano pozycji rynkowej modafinilu (Vigilu) na polskim rynku. Nie oceniono także, czy pozytywna decyzja w odniesieniu do modafinilu wpłynie na koszty i wyniki dotyczące osób innych niż stosujący tę terapię.

Według wniosku producenta, programem terapeutycznym mają zostać objęci wszyscy pacjenci ze zdiagnozowaną narkolepsją - obecnie 77 osób. Oszacowano, iż do 2011 liczba ta wzrośnie do 149 chorych. Przyjęto, że do programu zostanie włączonych od 80% do 100% nowozdiagnozowanych chorych, a 85%-100% pacjentów będzie kontynuować terapię w kolejnych latach. Analizę przeprowadzono w trzech scenariuszach. Według scenariusza podstawowego programem zostaną objęci wszyscy pacjenci z narkolepsją zdiagnozowaną wg kryteriów ICSD-2, a wszyscy noworozpoznani pacjenci będą kwalifikowani do programu terapeutycznego i wszyscy pacjenci będą kontynuować terapię w kolejnych latach. W scenariuszu optymistycznym programem zostanie objętych 80% pacjentów i 80% noworozpoznanych pacjentów będzie kwalifikować się do programu terapeutycznego, a 15% pacjentów leczonych w latach ubiegłych modafinilem będzie rezygnować z terapii. Scenariusz pesymistyczny zakłada, że programem zostaną objęci wszyscy pacjenci, wszyscy noworozpoznani pacjenci będą kwalifikowani do programu terapeutycznego, wszyscy pacjenci będą kontynuować terapię w kolejnych latach.

Wprowadzenie powyższego programu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków na leczenie wszystkich chorych w tym wskazaniu w porównaniu do scenariusza istniejącego w granicach 840 tys. zł do 1,4 mln zł w pierwszym roku, 870 tys. zł do ok. 1,8 mln zł w drugim roku oraz 910 tys. do 2,2 mln w trzecim roku.

Koszt rocznej terapii 150 chorych wg projektu programu terapeutycznego „Przewlekłe leczenie preparatem modafinil (Vigil[®]) pacjentów z udokumentowaną narkolepsją i hipersomnią idiopatyczną” wyniesie od 1,53 do 3,06 mln zł (850-1700 zł dla jednego pacjenta miesięcznie).

W ocenie British Sleep Society 2002 modafinil jest lekiem skutecznym w leczeniu nadmiernej senności, powoduje mniej objawów niepożądanych niż pochodne amfetaminy, jednakże jest droższy w porównaniu do amfetamin, ma mniejszą praktykę w stosowaniu oraz wykazuje interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i nie wpływa na katapleksję. European Federation of Neurological Societies 2006 rekomenduje modafinil jako lek pierwszego rzutu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia. Według American Academy of Sleep Medicine 2007 w leczeniu narkolepsji oraz nadmiernej senności związanej z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego lek ma udowodnioną skuteczność, natomiast w leczeniu hipersomnii idiopatycznej jedynie prawdopodobną. Wytyczne Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee 2005 wskazują modafinil jako lek skuteczny w leczeniu narkolepsji i hipersomnii związanej z zespołem bezdechu sennego, nie zalecają natomiast stosowania modafinilu w leczeniu zaburzeń snu związanych z innymi przewlekłymi zaburzeniami lub pracą zmianową. Scottish Medicine Consortium 2003-2006 nie rekomenduje stosowanie modafinilu w leczeniu nadmiernej senności związanej z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego i nie zaleca jego stosowania w leczeniu nadmiernej senności związanej z pracą zmianową. Commission de la Transparence (Francja 2001) zarekomendowała modafinil w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, sugerowana wysokość refundacji – 65%. Danish Medicines Agency rekomenduje finansowanie za indywidualną zgodą dla pacjentów z narkolepsją nietolerujących mniej kosztownych terapii, dodatkowo dla pacjentów z stwardnieniem rozsianym o znacznym stopniu wyczerpania. KELA (Finlandia) rekomenduje finansowanie w ramach podstawowej refundacji obejmującej 42% kosztów leku. W Australii modafinil jest refundowany w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme – dofinansowanie lub pełne finansowanie leczenia po osiągnięciu wcześniej ustalonej kwoty wydatków na leki w danym roku (na jednego pacjenta lub rodzinę).

Według informacji z wniosku refundacyjnego preparat jest finansowany w Niemczech (100%), Grecji (100%), Szwajcarii (90%), Francji (65%) w Wielkiej Brytanii (99%).

Podsumowując, przedstawiony wniosek nie zawiera analizy ekonomicznej. Liczba potwierdzonych przypadków narkolepsji w Polsce wynosi 150, liczba przypadków szacowanych 8-20 tys. Częstość występowania hipersomnii jest od pięciu do dziesięciu razy

mniejsza niż w przypadku narkolepsji. Modafinil w porównaniu do placebo w statystycznie istotny sposób redukuje liczbę napadów snu i ciężkiej senności w ciągu dnia, czas trwania napadów snu w ciągu dnia, wydłuża średnią latencję snu oraz poprawia wyniki subiektywnej i obiektywnej oceny senności, nie wpływa w istotny sposób na eliminację katapleksji (wyniki analizy wnioskodawcy). Wprowadzenie powyższego programu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków na leczenie wszystkich chorych w tym wskazaniu w porównaniu do scenariusza istniejącego w granicach 840 tys. do 1,4 mln w pierwszym roku, 870 tys. do 1,8 mln w drugim roku oraz 910 tys. do 2,2 mln w trzecim roku (wyniki analizy wnioskodawcy).

7.3 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski

W ocenie opublikowanej w Sleep w 1991 roku stwierdzono, że modafinil miał w narkolepsji efektywność podobną do innych stosowanych w tym wskazaniu leków, a najbardziej skuteczny był metylofenidat. Żaden z ocenianych leków nie umożliwiał powrotu do normalnego stanu czuwania. Są dostępne badania wskazujące, że w zakresie uczucia senności, zmęczenia, sprawności umysłowej u zdrowych dorosłych osób lek ten nie ma przewagi nad kofeiną. Koszty terapii są wysokie, ale nie ma danych pozwalających na ocenę efektywności kosztowej. Istnieje duże prawdopodobieństwo stosowania poza wskazaniami w przypadku udostępnienia w ramach listy leków refundowanych. W programie terapeutycznym zaproponowanym przez Klinikę Psychiatrii WUM założono bardzo małą liczebność populacji docelowej, na co wpływ ma zapewne również ograniczona dostępność polisomnografii. Liczba rozpoznanych przypadków stanowi zaledwie parę % szacowanej liczby pacjentów w Polsce. Pominięto możliwość zastosowania leczenia behawioralnego w zdiagnozowanej grupie zarówno jako element kwalifikacji do podania modafinilu w ramach programu, jak i zmniejszenia populacji wymagającej tego leku. Porównanie bezpośrednie z hydroksymaślanem sodu nie wykazało przewagi modafinilu. Jedynie mniejsza częstość działań ubocznych i niepożądanych wydaje się zaletą wnioskowanej terapii w porównaniu do innych metod. Bardzo potrzebne byłoby uzyskanie danych z porównań bezpośrednich oraz danych o efektywności kosztowej, co być może udało się w ramach dobrze skonstruowanego programu terapeutycznego. Poza tym nie można ocenić jakiej grupy chorych ma dotyczyć wnioskowana technologia.

7.4 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Hubert Kwieciński

Nie ma dokładnych rejestrów chorych na narkolepsję. Według danych z literatury naukowej częstość występowania narkolepsji wśród dorosłych ludzi rasy białej wynosi ok. 0,05%, co oznaczałoby ok. 1500 chorych w Polsce. Zgodnie z podręcznikowymi danymi z Wielkiej Brytanii całkowitą liczbę chorych na narkolepsję w Polsce powinno się oszacować na 8-20 tys.

Należałoby zadać pytanie jakie są dokładne kryteria diagnostyczne. Pewne kryteria diagnostyczne powinny być ważne, a takich wytycznych Towarzystwa Neurologicznego nie ma. W europejskich zaleceniach (EFNS - European Federation of Neurological Societies, 2006) modafinil otrzymał pozytywną rekomendację na poziomie A, czyli zalecenia były oparte o dodatnie wyniki 4 randomizowanych badań, które uznano za badania klasy I. Autorzy jednak podkreślają, że nie było badań head-to-head. Są wielkie nadzieje związane z kwasem gamma-hydroksymaślowym. Autorzy zastrzegają sobie, że rewizja jest przewidziana w 2009 roku. Przymuszczalnie sytuacja może być taka, że kwas gamma-hydroksymaślowy jest tani w porównaniu do modafinilu. Z najnowszych danych wynika, iż koszt leczenia 1 pacjenta modafinilem w dawce 400 mg w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 300 euro miesięcznie.

Modafinil powoduje najmniej objawów ubocznych w porównaniu do innych leków, a jego skuteczność jest porównywalna bądź lepsza od stosowanych tradycyjnie preparatów. Koszt leczenia modafinilem jest wysoki. Brak skuteczności w leczeniu katapleksji. Niezależnie od pozytywnej rekomendacji EFNS, nie ma pozytywnej rekomendacji ze strony Instytutu

NICE. Pomimo, że istnieją 4 badania klasy pierwszej, w bazie danych Cochrane Reviews nie ma zakończonego protokołu metaanalizy. Przymuszczalnie, jeżeli zostanie opublikowany wynik będzie pozytywny. Modafinil zapewnia jedynie leczenie objawowe, ale wszystkie leki przeciwpadaczkowe, przeciwartymiczne też są lekami objawowymi.

Jeżeli lek miałby być finansowany, to wyłącznie w ramach programu terapeutycznego o charakterze wdrożeniowym. Należałoby go przygotować bardzo szczegółowo. Program powinny prowadzić ośrodki referencyjne (w każdym województwie winien być przynajmniej jeden ośrodek referencyjny), konieczny jest rejestr wszystkich pacjentów. Należy określić minimum diagnostyczne jakie ośrodek musiałby spełniać, żeby lekarz mógł do niego skierować pacjentów. Powinno się określić docelową populację chorych, którzy powinni być objęci programem i należy liczyć się z tym, że bardzo mało pacjentów w Polsce rezygnuje z procedury, która jest trudno dostępna nawet jeżeli nie są specjalnie zadowoleni z wyników leczenia. Większość chorych wymaga wieloletniego leczenia, a oprócz tego będą diagnozowani nowi pacjenci kwalifikujący się do programu.

7.5 Przedstawienie stanowiska eksperckiego - Michał Skalski

Liczba potencjalnych pacjentów w Polsce jest niewiadoma, ponieważ nie przeprowadzono badań, które pozwoliłyby oszacować liczbę chorych na narkolepsję. Dostępne są jedynie informacje, że np. w Izraelu takich pacjentów jest bardzo mało, a w Japonii bardzo dużo. Gdyby przyjąć najprostszy szacunek (0,5 czy 0,25 promila ogólnej populacji dorosłej ok. 18-20 roku życia) to liczba chorych w Polsce wynosi ok. 2 tys., jednak nie wiadomo ilu pacjentów się ujawni i będzie wymagało leczenia.

Modafinil jest pierwszym lekiem psychostymulującym, który może być stosowany przewlekłe, a także jest pierwszym lekiem, który znosi wszystkie objawy narkolepsji. W leczeniu narkolepsji stosuje się terapię behawioralną mającą na celu nauczyć chorego drzemać w określonych porach dniach, aby miał mniej napadów senności w sytuacjach niespodziewanych. Standardowo stosuje się w Polsce leczenie objawowe środkami o działaniu pobudzającym, np. fluoksetyna, reboksetyna, selegilina, a w pojedynczych przypadkach metylofenidat. Zastosowanie ma również selegilina mimo, że jest niewiele publikacji na temat stosowania tego leku w narkolepsji. Aby zmniejszyć objawy katapleksji podaje się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, jak klomipramina. Ciężko porównywać modafinil z innymi lekami.

Kryteria diagnostyczne włączenia do programu są tanie, narkolepsję można rozpoznać ze 100% dokładnością tylko za pomocą badania polisomnograficznego i MSLT. W rozpoznawaniu hipersomnii idiopatycznej nie ma pełnej precyzji, diagnoza oparta jest na subiektywnej ocenie pacjenta. W Polsce są 3 pracownie zajmujące się narkolepsją i innymi zaburzeniami snu: 2 w Warszawie i 1 w Gdańsku.

Wykres z 2008 roku porównujący efektywności modafinilu z innymi lekami stosowanymi w zaburzeniach snu jest mało wiarygodny.

Modafinil jest lekiem, który znosi poczucie senności, jego działanie nie jest do końca znane. Ryzyko jego nadużywania nie wydaje się być duże. W praktyce, ani w literaturze nie spotkano się z poważnymi działaniami ubocznymi wywołanymi przez ten lek.

7.6 Dyskusja i ustalenia

Podczas dyskusji wymieniono następujące argumenty:

- Nie ma wystarczających dowodów naukowych aby finansować modafinil.
- Gdyby został uruchomiony proponowany program terapeutyczny, dotyczyłby tylko małej populacji, a z danych z innych krajów wynika, że chorych jest więcej.
- Nie można negocjować ceny preparatu ponieważ nie ma analizy kosztowej.

- Lek powinien być refundowany, między innymi ze względu na to, że narkolepsja dotyka młodych ludzi.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie modafinilu (Vigil[®]) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych.

Wynik głosowania: 5 za, 1 przeciw. Wniosek przeszedł.

Anna Jabłecka zgłosiła zdanie odrębne wobec powyższej rekomendacji, zawarte w opinii, stanowiącej załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

8. Zakończenie posiedzenia

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:00.