



**Protokół z posiedzenia 19/2008 Rady Konsultacyjnej
w dniu 8 grudnia 2008 roku
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Obecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
(Przewodniczący Rady)
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
(Wiceprzewodniczący Rady)
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Prof. dr hab. n. med. Jacek Splawiński
Lek. Rafał Zyśk (udział w posiedzeniu od punktu 6.0)
Prof. Dr hab. n. med. Rafał Suwiński
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Szawarski

Nieobecni członkowie Rady:

Dr hab. n. med. Anna Jabłecka
Prof. nadzw. dr hab. Janusz Limon
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
(Wiceprzewodniczący Rady)

Pracownicy Agencji

Łukasz Andrzejczyk
Mgr Dagmara Barłóg
Lek. Michał Farkowski
Mgr Joanna Gniewosz
Lek. med. Iga Lipska
Urszula Machowska
Dr n. med. Wojciech Matuszewicz
Mgr Anna Wijata
Mgr Anna Zawada

Osoby zaproszone

Andrzej Bauman	Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetyków (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.9)
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak	Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 6.8)

1. Rozpoczęcie posiedzenia

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:40. Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Przewodniczącego Rady, Romualda Krajewskiego.

2. Ustalenie planu posiedzenia w dniu 22 grudnia 2008

Ustalono, że na posiedzeniu 20/2008 w dniu 22 grudnia br. zostaną omówione kwestie zasadności finansowania następujących technologii lekowych:

- fondaparinux (Arixtra[®]) w przedłużonej profilaktyce żylnych choroby zakrzepowatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych,
- eteksylan dabigatranu (Pradaxa[®]) w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (członek Rady prowadzący temat – Michał Myśliwiec),



- sulodeksyd (Vessel Due F[®]) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej (członek Rady prowadzący temat – Andrzej Lewiński),
- bemiparinum natricum (Zibor[®]) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym; (członek Rady prowadzący temat - Romuald Krajewski).

3. Ustalenie terminów kolejnych posiedzeń

Rada ustaliła terminy kolejnych posiedzeń na:

- 22 grudnia 2008 r.,
- 5 stycznia 2009 r.,
- 19 stycznia 2009 r.,
- 2 lutego 2009 r.,
- 16 lutego 2009 r.,
- 2 marca 2009 r.,
- 16 marca 2009 r.

na godzinę 10:30.

4. Sprawy różne

Romuald Krajewski poruszył problem dotyczący warunków pracy Rady Konsultacyjnej. Poinformował, iż uzgodnił z dyrektorem AOTM, że Rada przygotowuje pismo do Ministerstwa Zdrowia uwzględniające postulaty socjalne i organizacyjne.

5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania dydrogesteronu (Duphaston[®]) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających, w ramach wykazu leków refundowanych

5.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

5.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Anna Wijata

Wniosek dotyczy umieszczenia preparatu Duphaston w wykazie leków refundowanych we wskazaniu: leczenie poronienia zagrażającego i w zapobieganiu samoistnym poronieniom nawracającym.

Uważa się, że poronieniem samoistnym kończy się 10-15% wszystkich ciąży. Ryzyko kolejnego poronienia zwiększa się po pierwszym poronieniu o około 24%, po dwóch poronieniach o 26%, a po trzech poronieniach o 32%. Poronienie zagrażające charakteryzuje się skąpym krwawieniem bądź skurczami macicy przy zamkniętym kanale szyjki macicy, natomiast poronienie nawracające definiuje się jako utratę trzech kolejnych ciąży. Przyczyn poronień jest wiele, przy czym u około 40-50% kobiet nie można znaleźć żadnego wyjaśnienia poronienia. Należy zwrócić uwagę na zaburzenia somatyczne i emocjonalne występujące u kobiet po poronieniu: depresje, stany lękowe, zaburzenia snu.

Preparat Duphaston zawiera dydrogesteron, który jest selektywną substancją o działaniu progestagennym, aktywną po podaniu doustnym, o aktywności zbliżonej do podawanego parenteralnie progesteronu. Lek nie posiada aktywności androgenowej, estrogenowej oraz glukokortykoidowej. Cena brutto preparatu Duphaston według producenta wynosi ■■■ zł, cena detaliczna wynosi ■■■ zł, a w losowo wybranej aptece można kupić ten preparat za 36,35 zł. Innymi technologiami o podobnym wskazaniu klinicznym są Progesteronum, Luteina, Luteina 50, Kaprogest.

Duphaston jest zarejestrowany w wielu wskazaniach, takich jak zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS), regulacja cyklu miesięczkowego, endometrioza, dysmenorrhoea (bolesne miesiączkowanie), niepłodność na tle niedomogi lutealnej, poronienie zagrażające i nawykowe z udowodnionym niedoborem progesteronu, jako uzupełnienie terapii estrogenowej u kobiet z zachowaną macicą.

We wniosku refundacyjnym znajduje się informacja, że okres ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Duphaston kończy się 31.12.2008. Z korespondencji prowadzonej z firmą wynika, że firma złożyła w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wniosek dotyczący harmonizacji ww. produktu leczniczego.

Analiza efektywności klinicznej jest średniej jakości. Pominięto w niej niektóre kluczowe bazy danych, brak jest informacji na temat autorów raportu oraz ich wkładzie w ostateczną wersję raportu. W żadnym z badań nie wykazano nieprawidłowo niskiego stężenia progesteronu w surowicy przed rekrutacją u pacjentek do badań, a także nie dokonano metaanalizy wyników ze względu na różne komparatory i populacje pacjentek. Do analizy efektywności klinicznej włączono 3 badania, przy czym 2 dotyczą leczenia poronień zagrażających, a 1 dotyczy zapobiegania poronieniom nawracającym. Badanie Czajkowski et al. 2007 oceniono na 4 punkty w skali Jadad, natomiast pozostałe badania zostały ocenione tylko na 1 punkt w skali Jadad. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Czajkowski była ocena przepływu krwi w krążeniu maciczo-łożyskowym w leczeniu poronienia zagrażającego u pacjentek przyjmujących dydrogesteron i u przyjmujących progesteron. Wyniki tego badania nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu Omar et al. 2005 oceniano skuteczność dydrogesteronu w porównaniu do leczenia zachowawczego w leczeniu poronienia zagrażającego. Analizowanym pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość poronień. Stwierdzono, że dydrogesteron wpływa na obniżenie częstości występowania poronień u kobiet stosujących dydrogesteron. Wyniki tego badania są na granicy istotności statystycznej. Badanie El-Zibdeh et al. 2005 oceniało skuteczność dydrogesteronu w porównaniu do gonadotropiny kosmówkowej lub braku leczenia hormonalnego, w zapobieganiu poronieniom nawracającym. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość poronień. Poronienie okazało się statystycznie znamienne częstsze w grupie kontrolnej niż w grupie otrzymującej placebo. Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupą gonadotropiny kosmówkowej a grupą dydrogesteronu, a także pomiędzy leczeniem zachowawczym a gonadotropiną kosmówkową. Odnaleziono przegląd systematyczny Cochrane'a „Progestogen for preventing miscarriage”, z którego wynika, że progestageny nie wpływają na częstość poronień, ale zmniejszają je u kobiet z poronieniami nawracającymi. Stwierdzono też, że nie ma istotnych statystycznie różnic wynikających z różnych dróg podania preparatu.

Jedynie w badaniu El-Zibdeh et al. 2005 odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania dydrogesteronu, jednak w czasie leczenia dydrogesteronem i gonadotropiną kosmówkową nie zaobserwowano wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki amerykańskiego badania kliniczno-kontrolnego (nie udało się odnaleźć preferencji tego badania) pokazują, że istnieje ponad 2-krotny wzrost ryzyka spodziectwa II/III stopnia wśród chłopców urodzonych przez matki przyjmujące progestageny (najczęściej progesteron) bezpośrednio przed zajściem w ciążę lub w czasie wczesnej ciąży. Z postmarketingowych raportów wynika, iż występującymi działaniami niepożądanymi będącymi następstwem stosowania preparatu Duphaston są nudności, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, bóle i zawroty głowy, obrzęki i zmiany wagi. Przegląd systematyczny Cochrane pokazuje, że nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami dotyczącymi zarówno matek, jak i dzieci. W badaniu El-Zibdeh et al. 2005 oceniającym dalszy rozwój ciąży i poród zidentyfikowano 2 przypadki wad wrodzonych płodu u pacjentek stosujących dydrogesteron: wada cewy nerwowej i nieimmunologiczny

obrzęk płodu. Poza tym wykazano jeden przypadek licznych wad wrodzonych u pacjentek przyjmujących gonadotropinę kosmówkową i jeden przypadek zespołu Downa w grupie kontrolnej.

Poziom wiarygodności analizy ekonomicznej jest niski. Zastosowane schematy leczenia nie pokrywają się z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG). Ograniczeniem jest jakość badań podstawowych dotyczących efektywności klinicznej, nie ma informacji na temat konsultowanych ekspertów klinicznych. Dane kosztowe dotyczą tylko jednego, najdroższego w grupie refundacyjnej komparatora, poza tym nieprawidłowo wyliczono współczynnik ICER (incremental cost-effectiveness ratio) w analizie dotyczącej poronień nawykowych, a analiza wrażliwości jest mało informatywna. Analiza odnosząca się do poronienia zagrażającego opiera się na badaniu Czajkowski et al. 2007, w którym wyniki nie były istotne statystycznie. Z badania wynika, że dydrogesteron w porównaniu z progesteronem jest terapią dominującą, dzięki której uzyskuje się lepszy efekt (zmniejszenie liczby poronień o 5 w przeliczeniu na 100 pacjentek) przy niższym koszcie (oszczędność 1 220 zł/100 pacjentek) Przy założeniu braku różnic w skuteczności oszczędności wynoszą 1 987 zł/100 pacjentek. Dzięki stosowaniu dydrogesteronu można zmniejszyć liczbę poronień nawracających o 16 (zamiast 32) w przeliczeniu na 100 pacjentek, a oczekiwany koszt w ramieniu dydrogesteronu jest o 17 339 zł wyższy niż w ramieniu leczenia zachowawczego.

Poziom wiarygodności analizy wpływu na budżet jest średni. Analiza porównuje Duphaston tylko z jednym, najdroższym lekiem z grupy refundacyjnej, nie oddaje praktyki klinicznej zalecanej przez PTG. Nie oszacowano w niej wielkości populacji docelowej (populacja pacjentów została ograniczona tylko do wskazania w leczeniu poronienia zagrażającego i zapobieganiu poronieniom nawracającym). Dawkowanie dydrogesteronu i progesteronu we wskazaniu „poronienie”, stosowane w praktyce klinicznej określono na podstawie danych IMS (Information Management System) dotyczących przepisywanych dawek danych leków w określonym wskazaniu. W przypadku decyzji wpisania preparatu Duphaston na podstawową listę leków refundowanych, wzrost wydatków wyniesie 13 549 404 zł w I roku, 11 449 509 zł w II roku i 8 677 144 zł w III roku refundacji (łącznie 33 676 056 zł).

Brak jest pisemnej odpowiedzi w sprawie preparatu Duphaston od Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii i położnictwa, prof. Stanisława Radowickiego.

Rekomendacje kliniczne generalnie odnoszą się do stanowiska, iż stosowanie pochodnych progesteronu ma ewentualne uzasadnienie patofizjologiczne jakkolwiek brak jest dowodów medycznych na skuteczność takiego leczenia. Preparat jest finansowany w Słowacji, Szwajcarii, Francji, Australii, natomiast nie jest finansowany na Węgrzech i w Finlandii.

Podsumowując, brak jest jednoznacznych dowodów na przewagę skuteczności interwencji, a leczenie Duphastonem jest uzasadnione tylko patofizjologicznie. Profil bezpieczeństwa dydrogesteronu jest podobny do profilu bezpieczeństwa innych preparatów. Zdaniem autorki raportu, Ewy Orlewskiej „na podstawie wyników systematycznego przeglądu literatury można stwierdzić, że brak jest silnych dowodów na to by rekomendować rutynowe stosowanie dydrogesteronu w leczeniu poronienia zagrażającego oraz w zapobieganiu poronieniom nawracającym”.

5.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec

Zastosowanie preparatu Duphaston jest bardzo szerokie. Jest podawany jako lek, który w okresie przekwitania łagodzi objawy klimakterium, pozwala dostosować się kobietom do cyklu pod koniec miesiączkowania, w bolesnym miesiączkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego (PMS). Należy zwrócić uwagę na fakt, że Duphaston (20 drażetek) kosztuje ■ zł, natomiast Luteina 50 (30 tabletek) kosztuje ■ zł. Nie ustalono znaczenia jego suplementacji u kobiet z niedoborem progesteronu (wykazano na podstawie biopsji śluzówki macicy, że 25% kobiet, które nie miały problemu z urodzeniem, miały jego niedobór). Stosuje się ten preparat na podstawie przesłanek patofizjologicznych (m.in. relaksacyjne działanie

na macicę i możliwość działania immunomodulującego) oraz powszechnej praktyki, opartej na niepełnych badaniach obserwacyjnych. Nie ma dużych badań dowodzących skuteczności progesteronu w zapobieganiu poronieniom u kobiet bez niedoboru tego hormonu. Niewielkie badania z placebo wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść stosowania progesteronu, zwłaszcza u kobiet z nawracającymi poronieniami. W Polsce stosuje się często progesteron bez oznaczania jego stężenia, ponieważ uważa się, że nie jest dla płodu ani dla noworodka szkodliwy. Dydrogesteron (Duphaston), który jest retroprogesteronem, w przeciwieństwie do innych licznych syntetycznych progestagenów nie wywiera androgennych działań niepożądanych u matki (np. nie powoduje hirsutyzmu ani trądziku) i nie działa maskulinizująco na płody żeńskie. Lek nie ma aktywności estrogenowej (jak noretisteron), androgenowej (jak noretisteron, lewonorgestrel i octan medroksyprogesteronu) ani glukokortykoidowej (jak octan medroksyprogesteronu). Jednak nie zbadano jaki toksyczny wpływ ma na wątrobę, a najprawdopodobniej ten wpływ występuje, ponieważ nie powinno się go stosować u chorych na żółtaczkę. Ponadto nie jest jasne czy ma działanie karcynogenne.

Prace oceniające skuteczność kliniczną preparatu Duphaston są bardzo niskiej jakości. Badanie Omar et al. 2005 jest źle randomizowane, powierzchowne. W pilotowym badaniu Fatemi i WSP. Human Reprod. 2007,22,1260-1263 wykazano, że histologiczny profil i stężenie progesteronu we krwi w 21 dniu ciąży, były większe po zastosowaniu mikronizowanego naturalnego progesteronu dopochwowo, niż po doustnym stosowaniu dydrogesteronu. Także badania Czajkowskiego K i wsp. (Fertil. Sterol 2007, 87, 613-618) wskazują na bardziej efektywne działanie dopochwowego progesteronu niż doustnego dydrogesteronu, zwiększające przepływ krwi przez łożysko.

Należy przewidywać znaczne zwiększenie kosztów wprowadzenia dydrogesteronu na listę leków refundowanych, gdyż jest on stosowany także w hormonalnej terapii zastępczej (w połączeniu z estrogenem) i w leczeniu objawów menopauzy, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, bolesnych miesiączkach, a także w leczeniu niepłodności i wspomaganym rozrodzie.

Nie są dostateczne udowodnione wskazania do stosowania dydrogesteronu w poronieniu zagrażającym. Są dowody na możliwe korzystne jego działanie zapobiegające poronieniom nawykowym. Wskazaniem do stosowania progesteronu, i prawdopodobnie także jego pochodnych, są poronienia nawykowe na tle udowodnionego niedoboru progesteronu, wskutek niewydolności ciała żółtego. Prawdopodobnie jednak droga dopochwowa może być bardziej skuteczna w tym wskazaniu. Nie ma wystarczających badań porównawczych zarówno odnośnie do drogi podania, jak też bezpieczeństwa preparatu Duphaston. Należy uznać, że w celu podjęcia decyzji o stosowaniu leku we wnioskowanym wskazaniu, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, dotyczących skuteczności, drogi podania i profilu bezpieczeństwa.

5.4 Dyskusja i ustalenia

W dyskusji wymieniono następujące argumenty:

- Nie ma wyników badań oceniających kancerogenność i mutagenność Duphastonu. Dydrogesteron jest syntetycznym hormonem, a z doświadczenia w stosowaniu takich preparatów wynika, że ww. działania mogą wystąpić. Poza tym brak jest dowodów naukowych na skuteczność tego preparatu.
- Z dokumentacji nie wynika dlaczego Wnioskodawca chciał ograniczyć wskazania do stosowania preparatu Duphaston. Trudno jest stwierdzić czy w leczeniu poronień zagrażających lek ten ma wyższość nad innymi preparatami. Nie podkreślono szerszego działania Duphastonu, nie zaakcentowano, że jest to jeden z lepszych progesteronów i że nie daje takich objawów jak trądzik, żylaki, nadciśnienie, hirsutyzm.

- Duphaston jest szeroko stosowany pomimo braku refundacji, a z danych wynika, iż nie jest lekiem lepszym, ale też nie gorszym od innych preparatów, dlatego mógłby być częściowo refundowany. Poza tym Duphaston jest refundowany w większości krajów.
- Nie ma dowodów, że Duphaston, który różni się od naturalnego progesteronu nie ma poważnych, mało przebadanych działań niepożądanych. Nie ma także dowodów pochodzących z EBM (evidence based medicine), że może być stosowany w poronieniu nawracającym czy zagrażającym.
- Istnieją argumenty, żeby Duphaston był refundowany, jednak we wniosku jest konkretne wskazanie i Rada powinna ograniczyć się tylko do tego wskazania, a brak jest dowodów naukowych, że w leczeniu poronień zagrażających i nawracających duphaston jest lepszy od innych preparatów. Ponadto stosowanie Duphastonu byłoby związane z większymi kosztami i nie byłoby ograniczone do wskazań określonych we wniosku.
- Nie można refundować technologii medycznej jeżeli nie ma potwierdzenia, że jest bezpieczna i skuteczna.
- Na rynku jest mnóstwo preparatów zawierających progesteron i w przypadku negatywnej rekomendacji pacjenci i lekarze nie zostaną pozbawieni możliwości leczenia.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych dydrogesteronu (Duphaston®) w leczeniu poronień zagrażających i nawracających.

Wynik głosowania: 6 za, 1 przeciw. Wniosek przeszedł.

Uzasadnienie:

Nie ma dostatecznych dowodów naukowych do stosowania dydrogesteronu w poronieniu zagrażającym; jest możliwe jego korzystne działanie zapobiegające poronieniom nawrotowym, ale brak jest wystarczających dowodów naukowych zawartych w badaniach porównawczych z progesteronem, jak również profilu bezpieczeństwa preparatu Duphaston.

6. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania insuliny glulizynowej (Apidra®), insuliny detemir (Levemir Penfill®), insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, w ramach wykazu leków refundowanych

6.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili potencjalne konflikty interesów:

- Romuald Krajewski - umowa zlecenie z firmą Sanofi-Aventis na opracowanie sprawozdania ze zjazdu,
- Michał Myśliwiec - wykład sponsorowany dla firmy Sanofi-Aventis,
- Jacek Spławiński – otrzymał próbki insuliny od firmy Sanofi-Aventis,
- Tadeusz Szawarski – wykład na temat etyki w przemyśle farmaceutycznym dla firmy Sanofi-Aventis.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca i Jacka Spławińskiego z głosowania w sprawie finansowania insuliny glulizynowej (Apidra®), insuliny detemir (Levemir Penfill®) i insuliny glargine (Lantus®).

6.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Joanna Gniewosz

Wniosek dotyczy umieszczenia insuliny glulizynowej (Apidra®) na wykazie leków i wyrobów medycznych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby przewlekłe.

Populację osób stosujących szybko działające analogi insuliny oszacowano na ponad 123,8 tys. osób (analiza Wnioskodawcy w oparciu o dane Główny Urząd Statystyczny, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Information Management System). Według definicji WHO cukrzyca jest chorobą metaboliczną o różnorodnej etiologii, charakteryzującą się przewlekłą hiperglikemią z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczu i białka, która wynika z defektu sekrecji insuliny, nieprawidłowego działania insuliny bądź współistnienia obu tych mechanizmów.

Preparat Apidra jest szybko działającym analogiem insuliny ludzkiej otrzymywanym w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem bakterii *Escherichia coli*. W porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką insulina glulizynowa (IGlu) charakteryzuje się szybszym początkiem i krótszym czasem działania. Wskazaniem zarejestrowanym do jej stosowania jest cukrzyca typu I i cukrzyca typu II.

Wnioskodawca przedstawił 7 badań, z których 4 dotyczyły bezpośrednio efektywności klinicznej: 2 badania (Dryer 2005, Garg 2005) odnosiły się do cukrzycy typu 1 i 2 badania (Dailey 2004, Rayman 2006) do cukrzycy typu 2. W badaniu Dryer 2005 (badanie typu non-inferiority, randomizowane, bez zaślepienia) nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy IGLu a insuliną glarginą (IGlar). W badaniu Garg 2005 wykazano przewagę IGLu podawanej przed posiłkiem w stosunku do neutralnej insuliny ludzkiej (RHI). W badaniu Dailey 2004 nie wykazano różnicy pomiędzy IGLu a RHI, natomiast w badaniu Rayman 2006 wykazano, że IGLu nie jest gorsza od RHI.

Przy ocenie ryzyka wystąpienia objawów hipoglikemii (objawowej, ciężkiej i nocnej) nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi. W jednym z badań przeprowadzonym na grupie 890 pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano znamiennej ($p=0,029$) różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi na korzyść IGLu. Epizody nocnej hipoglikemii raportowano częściej u chorych w grupie otrzymującej krótko działającą insulinę ludzką.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów stosowania IGLu u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2 w porównaniu z RHI oraz innymi szybko działającymi analogami insuliny (insuliną lispro oraz insuliną aspart), które są refundowane w Polsce. Ustalenie limitu ceny dla insuliny ludzkiej wiąże się z tym, że pacjent będzie musiał dopłacić do IGLu ok. ■ zł. Novorapid (insulina lispro) jest droższy, ponieważ kosztuje ok. ■ zł, a Humalog (insulina aspart) kosztuje ■ zł.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej przedstawia 3 scenariusze, z których każdy ma 3 założenia. Scenariusz realistyczny ukazuje istniejącą praktykę i zakłada, że wszystkie analogi insuliny są refundowane na obecnym poziomie (100,49 zł), liczba pacjentów leczonych analogami jest stała i udział w rynku analogów wynosi 38,4%. Przy tym scenariuszu wszystkie wydatki wynoszą ok. 29 mln zł rocznie. W scenariuszu pesymistycznym, według którego wszystkie analogi insuliny będą refundowane na poziomie ceny detalicznej najtańszego z analogów (130,73 zł), liczba pacjentów leczonych analogami jest stała, a udział w rynku analogów wynosi 38,4% i wydatki szacuje się na 37,57 mln zł rocznie. W scenariuszu optymistycznym wszystkie analogi insuliny są refundowane na poziomie ceny detalicznej najtańszego z analogów, liczba pacjentów leczonych analogami jest stała, udział w rynku analogów wynosi 38,4% (w I roku) i rośnie do 52,5% (w IV i V roku), wydatki wynoszą 39,88 – 51,3 mln zł rocznie.

IGlu jest technologią, która uzyskała pozytywną rekomendację w Szkocji, Wielkiej Brytanii, Australii, Francji i USA.

Podsumowując, IGLu w badaniach klinicznych miała podobną skuteczność w porównaniu z innymi krótko działającymi analogami insuliny oraz podobny profil farmakokinetyczny do co najmniej jednej z nich, tym samym stanowiąc kolejną opcję terapeutyczną u pacjentów z cukrzycą. W cukrzycy typu 1 skuteczność IGLu była porównywalna z insuliną lispro

i z insuliną ludzką. W cukrzycy typu 2 stosowanie IGLu wiąże się ze statystycznie istotnym obniżeniem poziomu hemoglobiny glikolowanej (HbA1c) w okresie 26 tygodni. Insulina glulizynowa, jak i krótko działająca insulina ludzka mają porównywalną skuteczność pod względem kontroli glikemii. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy opcjami terapeutycznymi odnośnie ryzyka wystąpienia zarówno hipoglikemii objawowej, ciężkiej oraz nocnej. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że wprowadzenie IGLu na listy leków refundowanych wiąże się dla płatnika publicznego z takim samym kosztem, jak stosowanie RHI oraz innych szybko działających analogów insuliny, (limit 100,49 PLN). W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono 3 scenariusze. W scenariuszu realistycznym, całkowite roczne koszty refundacji analogów insulin wyniosą 28,66 mln zł. W scenariuszu pesymistycznym koszty wzrastają do 37,57 mln zł rocznie, natomiast przy założeniach scenariusza optymistycznego roczne koszty płatnika wahają się w granicach 39 mln - 51 mln zł rocznie.

6.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Andrzej Lewiński

Preparat Apidra nie jest gorszy od innych preparatów insulinowych dostępnych na rynku, aczkolwiek IGLu jest najkrócej działającą insuliną i można ją podać po posiłku. Niewątpliwie jest szczególnie korzystna przy zwalczaniu hipoglikemii pojawiającej się w nocy. Poza tym firma Bioton zamierza obniżyć cenę tego preparatu. Prawdopodobnie za kilka lat analogi insulin krótko działających zaczną wypierać inne insuliny z rynku. Można dyskutować czy IGLu jest lepsza niż naturalne insuliny, ale na pewno jest tańsza.

6.4 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Joanna Gniewosz

Problem decyzyjny dotyczy umieszczenia insuliny detemir (Levemir Penfill®) na wykazie leków i wyrobów medycznych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby przewlekłe oraz ustalenia ceny urzędowej dla tego preparatu. Wnioskodawca doprecyzował populację leczonych insuliną detemir (IDet) jako pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2, leczonych w schemacie intensywnej insulinoterapii z występującymi udokumentowanymi stanami ciężkiej hipoglikemii. Według Wnioskodawcy takich osób w Polsce jest 1153.

IDet jest rozpuszczalnym długodziałającym podstawowym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, otrzymywanym w wyniku rekombinacji DNA. Wskazaniem do jej stosowania jest leczenie cukrzycy.

W cukrzycy typu 1, metaanaliza Wnioskodawcy wskazuje na istotną statystycznie przewagę IDet nad insuliną NPH w obniżaniu poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). W przeglądzie kanadyjskim nie stwierdzono przewagi IDet nad insuliną ludzką w końcowych poziomach HbA1c, zarówno analizując wszystkie badania łącznie, jak i w podgrupach, w zależności od insuliny użytej jako bolus (aspart lub insulina ludzka). Zidentyfikowano badania porównujące dwa długodziałające analogi insuliny (IDet vs insulina glargine oraz aspart jako bolus), które nie wykazało istotnej różnicy w średnich poziomach HbA1c w obu badanych grupach. Dla przypadków ciężkiej hipoglikemii skumulowane ryzyko względne było niższe w grupie otrzymującej IDet. Epizody hipoglikemii nocnej występowały rzadziej w grupie leczonej IDet i była to różnica istotna statystycznie. Występowanie epizodów hipoglikemii ogółem nie różniło się znacząco pomiędzy grupami.

W cukrzycy typu 2, metaanaliza Wnioskodawcy wskazuje na brak istotnie statystycznej przewagi IDet nad insuliną NPH w obniżaniu poziomu hemoglobiny glikowanej. W przeglądzie Cochrane i COMPUS 2008 kontrola glikemii w grupie pacjentów otrzymujących jednocześnie różne doustne leki przeciwcukrzycowe istotnie faworyzowała IDet. Analiza Wnioskodawcy nie wykazała istotnych różnic w częstości epizodów hipoglikemii pomiędzy omawianymi technologiami. W przeglądzie COMPUS stosowanie IDet istotnie obniżało ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej, natomiast wyniki przeglądu Cochrane dodatkowo wskazywały na obniżenie ryzyka hipoglikemii ogółem u osób stosujących IDet. Metodologicznie przedstawione dowody naukowe mają niską jakość. Żadne

z badań nie było zaślepione, a metody randomizacji niejasne w większości omawianych publikacji.

Wykonano analizę kosztów efektywności, w której nie wykorzystano informacji z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę. Dla cukrzycy typu 2 przeprowadzono osobne rozumowanie w zależności od tego czy w schemacie stosuje się doustne leki przeciwcukrzycowe, czy insuliny krótkodziałające. W części klinicznej dotyczącej IDet nie przeprowadzono badań odnoszących się do jakości życia pacjentów przyjmujących tę insulinę. Użyteczności stanów zdrowia pochodzą z wiarygodnych opracowań jakości życia pacjentów żyjących z cukrzycą. W analizie wnioskodawcy wartości ICER wahają się od 161 138 zł w cukrzycy typu 1 za rok życia skorygowany o jakość do 603 107 zł w cukrzycy typu 2 (schemat basal-bolus). W cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zastępując terapię NPH insuliną detemir ICER wynosi 72 583 zł. Odnaleziono inne doniesienia dotyczące kosztów efektywności w cukrzycy typu 1 i 2 i rozbieżności w różnicach efektów są niewytłumaczalne.

Aktualnie IDet nie jest insuliną refundowaną i według Wnioskodawcy obecnie leczonych insuliną NPH jest 62 731 osób, a IDet - 1153. Łączne wydatki płatnika na refundację wynoszą 30 mln zł. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia przedstawia 3 scenariusze możliwe po wprowadzeniu IDet na listy refundacyjne. Scenariusz podstawowy zakłada populację pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 leczonych w schemacie intensywnej insulinoterapii, która ma udokumentowane epizody ciężkiej hipoglikemii. W scenariuszu tym, populacja leczona IDet ma wzrosnąć do 6 736 osób i łączne wydatki płatnika na refundację insulin wzrosną o 6 mln zł. Scenariusz optymistyczny zakłada, że wszyscy leczeni obecnie NPH będą leczeni IDet i koszty płatnika wzrosną o 55,73 mln zł. Prawdopodobnie wartości będą oscylowały pomiędzy scenariuszem podstawowym, a optymistycznym.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne i 5 dotyczących finansowania preparatu Levemir Penfill. Szkocja, Francja, Nowa Zelandia oraz Australia rekomendują finansowanie IDet. Tylko Kanada nie rekomenduje jej finansowania z powodu wysokich kosztów w porównaniu ze skutecznością kliniczną.

6.5 . Przedstawienie stanowiska członka Rady – Rafał Suwiński

Efektywność kliniczną preparatu Levemir Penfill oceniano w kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których działanie i bezpieczeństwo badanego leku porównywano z leczeniem standartowym, tj. z insuliną NPH. Badania te są stosunkowo niskiej jakości, gdyż nie stosowano zaślepienia. Metaanalizy przeprowadzonych badań wykazały brak istotnie statystycznej przewagi IDet nad insuliną NPH w obniżaniu poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1C), który to parametr uważany jest za ważny miernik skuteczności leczenia insuliną w długich przedziałach czasowych. Jednocześnie, wyniki badań wskazują na znamienne poprawę kontroli glikemii mierzoną metodą FPG (fasting plasma glucose) u chorych z cukrzycą typu 1. Również średnie stężenia SMBG (self monitoring of blood glucose) na czczo po zakończeniu leczenia było znamienne niższe w grupach leczonych insuliną detemir. Iloraz szans wystąpienia poważnych epizodów hipoglikemii był znamienne niższy u chorych stosujących Levemir. W odniesieniu do innych mierników skuteczności (poprawa kontroli glikemii mierzona 8-godzinnym profilem glukozy, poprawa kontroli glikemii mierzona CGMS) różnice nie były znamienne. W cukrzycy typu 2 kontrola glikemii w grupie pacjentów otrzymujących jednocześnie różne doustne leki przeciwcukrzycowe mierzona poziomem HbA1C istotnie faworyzowała IDet i w tej podgrupie efektywność kosztowa była najwyższa.

Dla przypadków ciężkiej hipoglikemii u dorosłych skumulowane ryzyko względne było niższe w grupie otrzymującej IDet. W cukrzycy typu 2 stosowanie IDet istotnie obniżało ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej. W ocenie bezpieczeństwa leku należy zwrócić uwagę na to, że ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych było ponad

4 razy większe u chorych otrzymujących IDet w porównaniu z chorymi leczonymi insuliną IPH, co może być związane z tym, że badania były niezaślepiene.

IDet wykazuje w niektórych wskazaniach większą efektywność kliniczną niż konwencjonalnie stosowane insuliny NPH. Jej stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiej hipoglikemii. Jednocześnie jednak ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych jest ponad 4 razy większe u chorych otrzymujących IDet w porównaniu z chorymi leczonymi insuliną IPH. Wskaźnik inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności ICER jest najniższy w podgrupie chorych z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i wynosi 72 583 zł/QALY. W innych wskazaniach (cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2 w skojarzeniu z insuliną krótkodziałającą) ICER jest istotnie wyższy niż koszt rocznej dializoterapii (60-80 tys. zł), przyjmowany często, jako górna granica efektywności kosztowej leczenia. Jeżeli Rada miała by rekomendować finansowanie IDet, to w podgrupie chorych gdzie ICER jest najniższy.

6.6 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Dagmara Barłóg

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w ramach wykazów leków refundowanych za opłatą ryczałtową ze względu na choroby przewlekłe, z limitem 100,49 zł. Wniosek dotyczy stosowania insuliny glargine (IGlar) w populacji dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 6 r.ż. z cukrzycą typu 1 oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia insuliną.

IGlar są rozpuszczalnym, długodziałającym podstawowym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, otrzymanym w wyniku rekombinacji DNA.

W jednym badaniu Wnioskodawcy dotyczącym efektywności klinicznej IGlar w cukrzycy typu 1 w populacji dzieci i młodzieży, a także w raporcie COMPUS 2008 zawierającym 3 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie obniżenia HbA1c pomiędzy grupą IGlar a grupą insuliny NPH. W Cukrzycy typu 1 w populacji dorosłych, wnioskodawca włączył 3 badania, w których również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W opracowaniu Compus wśród 11 badań włączonych do metaanalizy 4 wykazywały istotną statystycznie różnicę w obniżeniu poziomu HbA1c na korzyść insuliny glargine, a w pozostałych różnica nie była istotna statystycznie. W cukrzycy typu 2 w populacji dorosłych, wnioskodawca włączył do metaanalizy dane z 4 badań (dane z pozostałych badań są niekompletne i nie były przedmiotem metaanalizy), w których także nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy IGlar a NPH. W aneksie wnioskodawcy do metaanalizy włączono 7 badań jednak w nich również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W opracowaniu Horvarth włączono 4 badania, które także nie wykazały istotnej statystycznej różnicy w zakresie obniżenia HbA1c pomiędzy grupą IGlar a grupą insuliny NPH. W badaniu porównującym IGlar z IDet w cukrzycy typu 1 w populacji dorosłych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy, natomiast w cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych tylko w jednym badaniu odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść IGlar. Ważny jest fakt, że badania mają niską jakość. Najdłuższe trwało 52 tygodnie i kwestia bezpieczeństwa została oceniona na podstawie obserwacji. W większości prac nie ma istotnych różnic pomiędzy IGlar i insuliną NPH w częstości wszystkich epizodów hipoglikemii w cukrzycy typu 1. Natomiast metaanaliza danych z 4 włączonych do opracowania badań wskazuje, że zastosowanie IGlar może wiązać się ze zmniejszeniem częstości występowania hipoglikemii w populacji dorosłych. W przypadku hipoglikemii ciężkiej w żadnym z opracowań w przeprowadzonych metaanalizach nie uzyskano istotności statystycznej w obniżeniu ryzyka występowania hipoglikemii w cukrzycy typu 2. W przypadku hipoglikemii nocnych oraz ogólnych we wszystkich opracowaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie ryzyka występowania ww. hipoglikemii na korzyść IGlar.

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. W cukrzycy typu 1 roczny koszt IGlár jest o 134,94 zł niższy od kosztu insuliny NPH dla wariantu 1 (dobowe dawki IGlár i NPH uśrednione na podstawie badań klinicznych). Natomiast nie ma żadnych różnic w kosztach pomiędzy porównywanymi lekami przy identycznych dawkach (wariant 2), ponieważ limit refundacyjny (100,49 zł) dla obu leków jest jednakowy. W cukrzycy typu 2 roczny koszt IGlár dla płatnika jest o 59,18 zł wyższy od kosztu insuliny NPH w wariantcie 1 (uśrednione dobowe dawki IGlár i NPH na podstawie badań). Natomiast nie ma żadnych różnic w kosztach pomiędzy porównywanymi lekami przy założeniu identycznych dawek IGlár i NPH, ponieważ limit refundacyjny dla obu leków jest taki sam (100,49 zł).

W analizie wpływu na system opieki zdrowotnej według scenariusza aktualnego (analogi insuliny długodziałającej nie zostaną umieszczone na liście leków refundowanych) wydatki płatnika na refundację insuliny bazalnych wyniosą 71,81 mln zł w 2009 r. do 85,91 mln zł w 2013 r. Przy uwzględnieniu redukcji epizodów ciężkiej hipoglikemii wydatki płatnika wyniosą odpowiednio 71,39 mln zł oraz 85,23 mln zł w 2009 r. i 2013 r. W przypadku scenariusza refundacyjnego wydatki płatnika na refundację insuliny bazalnych wyniosą 76,41 mln zł w 2009 r. do 93,35 mln zł w 2013 r. Przy uwzględnieniu redukcji epizodów ciężkiej hipoglikemii wydatki płatnika wyniosą odpowiednio 75,5 mln zł oraz 90,38 mln zł w 2009 r. i 2013 r. Dodatkowe wydatki płatnika związane z refundacją analogów długodziałających insuliny wyniosą 4,6 mln zł w 2009 r. oraz 7,44 mln zł w 2013 r. Szacowana populacja docelowa wynosi 140,7 tys. chorych.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne NICE (ograniczająca populację w odniesieniu do cukrzycy typu 2) oraz Prescrire i 5 rekomendacji dotyczących finansowania (Australia, Kanada, Nowa Zelandia, Szkocja i Francja). Wśród rekomendacji dotyczących finansowania tylko jedna jest negatywna (Kanadyjski CADTH powołuje się na brak istotnej statycznie różnicy pomiędzy IGlár a insuliną NPH w poziomie hemoglobiny HbA1c wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2).

6.7 Przedstawienie stanowiska – Romuald Krajewski

Istnieją duże wątpliwości czy ww. insuliny mają przewagę nad dotychczas stosowanymi. Można zgodzić się z uzasadnieniem negatywnej rekomendacji Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, w którym powołano się na brak istotnej statycznie różnicy pomiędzy IGlár a insuliną NPH w poziomie hemoglobiny HbA1c wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2. Poza tym niepokojący jest fakt, że w leczeniu cukrzycy nadal leczy się surogaty, jednak nie ma lepszych danych dotyczących twardych punktów końcowych. Istnieją jednak sytuacje, które dzięki analogom insuliny mogą być rozwiązywane np. stosowanie się do zaleceń. Lepiej jest raz podawać lek zamiast trzech razy. Koszty uzyskania efektu zdrowotnego są wysokie i niewiarygodne, ze względu na rozbieżności w różnicach kosztów. Przy założeniu, że refundacja insuliny odbywałaby się na tym samym poziomie istnieje na pewno grupa chorych i efekty kliniczne tych nowych analogów, które warto byłoby udostępnić.

6.8 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Władysław Grzeszczak

Dotychczas nie było dobrze długodziałającego analogu insuliny. Insulina NPH nie działała całą dobę, poza tym charakteryzowała się wzrostem stężenia i jego spadkiem po 16-18 godzinach. Zaletą długodziałających analogów insuliny jest możliwość jednokrotnego podawania leku, co zmniejsza znamienne częstość występowania epizodów hipoglikemii nocnych. Chorzy, aby uniknąć hipoglikemii nocnej aplikują insulinę w mniejszej dawce, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia powikłań. Analogi długodziałające powodują zmniejszenie częstości występowania hiperglikemii porannej tzw. zjawisko brzasku. Ponadto prawdopodobieństwo, że pacjent będzie brał lek jest znamienne większe w przypadku, gdy chory stosuje preparat jeden raz dziennie, zamiast trzech razy.

W ocenie skuteczności działania insulin używa się wielu parametrów. Każdy parametr wskazuje coś innego. Hemoglobina glikowana określa długoterminowy stopień wyrównania cukrzycy, przy czym wcale nie oznacza, że w między czasie nie było hipoglikemii czy hiperglikemii. Hemoglobina na czczo obrazuje brak zjawiska brzasku, inne parametry mówią o jakości życia. Lek musi być dobrany dla chorego indywidualnie, a parametry pozwalają wyróżnić pacjentów, którzy najbardziej skorzystają z danego postępowania. Twarde punkty końcowe wymagają wielu lat obserwacji na większej populacji, dlatego obecnie bazuje się na niedoskonałych, drugorzędowych punktach końcowych.

Podgrupy chorych, które odniosłyby największe efekty ze stosowania długodziałających analogów insulin to pacjenci, którzy mają hipoglikemie nocne (10-15%), a także ci, u których występuje zjawisko brzasku.

Według Diabetes Experts Panel From Accessing Countries (DEPAC), w Polsce znacznie mniej chorych niż w pozostałych krajach używa analogów insuliny, co wynika z ograniczonego dostępu do tych leków.

Krótkodziałający preparat Apidra należy refundować ponieważ część chorych, która źle reaguje na Humalog (insulina aspart) i Novorapid (insulina lispro) reaguje na Apidre, a ponadto IGlu wyróżnia się szczególnie dobrym działaniem u osób otyłych, gdyż nie generuje hipoglikemii.

Lepszą opcją byłoby udostępnienie w jakimś zakresie krótko- i długodziałających analogów insulin kosztem ograniczenia ilości przepisywanych pasków.

6.9 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Andrzej Bauman

Jedną z najskuteczniejszych terapii, które zyskały dobrą opinię w środowisku medycznym, a także zadowolenie pacjentów w wielu krajach są długodziałające analogi insuliny dające od kilku lat wymierne korzyści zarówno pacjentom, jak i lekarzom. Chorzy, którzy zaczęli otrzymywać długodziałające analogi przestali się obawiać zjawiska hipoglikemii nocnej i nie budzili się o brzasku. Bariery stosowania tego preparatu jest wysoka cena. Autorzy wielu badań stwierdzili że długodziałająca IGLar jest skuteczniejsza w kontroli glikemii na czczo niż insulina NPH stosowana 1-2 razy dziennie. IGLar wywołuje lepszy efekt utrzymania stałego poziomu glukozy we krwi niż NPH. Duża część badań wykazała, że powoduje obniżenie epizodów hipoglikemii zwłaszcza nocnej. Brak refundacji jest formą marginalizacji potrzeb chorych na cukrzycę i formą dyskryminacji polskiego diabetyka. W większości krajów Europy te preparaty są refundowane. Obecnie Polska jest na przedostatnim miejscu w Europie jeżeli chodzi o poziom leczenia cukrzycy. Pacjenci otrzymujący analogi długodziałające, tracą możliwość dodatkowych zawałów i udarów serca.

6.10 Dyskusja i ustalenia

Podczas dyskusji wymieniono następujące argumenty:

- W projekcie list refundacyjnych zostały zaproponowane różne limity dla tych samych insulin, co przy braku udokumentowanej różnicy w skuteczności jest nieuzasadnione.
- Istnieją powody, dla których należałoby finansować analogii insulin długodziałających: nieświadomione hipoglikemie nocne i zjawisko brzasku. Jest także grupa pacjentów, którym krótkodziałające analogi insuliny przynoszą korzyści.
- W odniesieniu do twardych punktów końcowych nie ma dowodów na skuteczność stosowania IDet, IGLar i IGlu w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2.
- Analogi insulin można finansować tymczasowo pod warunkiem zebrania informacji dotyczących twardych punktów końcowych. Poza tym cena preparatów insulinowych powinna zostać obniżona.

- Długodziałające insuliny zmniejszą zużycie pasków do oznaczania poziomu glukozy we krwi.

Rada Przegłosowała następujące wnioski:

Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie, przez okres 2 lat, ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, pod warunkami:

- zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,
- zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie, przez okres 2 lat, ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, pod warunkami:

- zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,
- zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie, przez okres 2 lat, ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, pod warunkami:

- zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,
- zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

7. Przygotowanie zalecenia w sprawie koniecznego zakresu analizy oceny efektywności kosztowej terapii koncentratami czynników krzepnięcia VIII i IX dzieci z hemofilią A i B, u których stwierdzono obecność inhibitora

7.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – badanie płynów do dializy dla firmy Baxter Poland Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Michała Myśliwca z głosowania.

7.2 Przedstawienie problemu decyzyjnego – Michał Farkowski

Raport wstępny dotyczy indukcji immunotolerancji u dzieci chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora. Raport ma na celu identyfikację problemu decyzyjnego oraz stwierdzenie wymaganego zakresu analiz, które pozwoliłyby podjąć decyzję odnośnie finansowania takiej terapii. Pismo w tej sprawie (MZ-PL-460-5227-88/JO/08 z dnia 05.08.2008) dotyczyło „analizy efektywności kosztowej leczenia dzieci chorych na hemofilię A i B powikłaną obecnością inhibitora koncentratami czynników krzepnięcia”. Dokonano wstępnego rozpoznania tematu i okazało się, że u takich dzieci istnieje możliwość leczenia albo w postaci indukcji tolerancji immunologicznej (usuwanie inhibitora) albo zastosowania preparatów, które pozwalają na ominięcie tego inhibitora tzw. „bypassing agents”, i zapewnienie krzepnięcia krwi. Ze względu na zakres dostępnej literatury oraz ograniczenia czasowe i kadrowe zawężono temat analizy do indukcji immunotolerancji u dzieci chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora. Przygotowano analizę minimalizacji

kosztów porównująca dostępne strategie terapeutyczne do przedstawienia Radzie Konsultacyjnej podstawowych danych klinicznych i ekonomicznych i podjęcia decyzji co do zakresu wymaganych przez RK analiz potrzebnych do wydania rekomendacji.

Hemofilia A jest dziedziczną chorobą genetyczną sprzężoną z płcią charakteryzującą się niedoborem VIII czynnika krzepnięcia i stanowi ok. 61% wrodzonych zaburzeń krzepnięcia krwi w Polsce. W postaci ciężkiej tej choroby aktywność niedoborowego czynnika jest mniejsza niż 1%. Obecnie w Polsce leczenie hemofilii jest finansowane między innymi w terapeutycznym programie zdrowotnym „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” 2009, w którym podaje się profilaktycznie w domu czynniki krzepnięcia w dawce 25-40 jednostek na kilogram masy ciała ($U \cdot kg^{-1}$) 2-3 razy w tygodniu. Dane Narodowego Centrum Krwi mówią o 34 pacjentach do 18 roku życia chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem, 425 pacjentach do 18 roku życia chorych na hemofilię A i o 1 pacjencie poniżej 18 roku życia chorym na ciężką hemofilię B z inhibitorem.

Inhibitor jest przeciwciałem przeciwko podawanemu czynnikowi krzepnięcia i rozwija się u pacjentów leczonych koncentratami czynników krzepnięcia. W zależności od czasu ekspozycji i stosowanego preparatu prawdopodobieństwo wystąpienia inhibitora jest różne. Czynniki krzepnięcia stosowane w zwykłej hemofilii i prawdopodobieństwo wystąpienia inhibitora nie są włączone w zakres analizy. W terapii omijającej („by-passing agents”) podawane są 2 preparaty: rekombinowany, aktywowany czynnik VII (rVIIa, NovoSeven[®]) lub aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (aPCC, FEIBA[®]). Terapie są porównywalne, jednak podanie pierwszego kosztuje 733zł/kg masy ciała/podanie, a drugiego 357zł/kg masy ciała/podanie. Inhibitor można wyeliminować doprowadzając do wytworzenia tolerancji immunologicznej – immune tolerance therapy (ITT) lub immune tolerance induction (ITI). Terapia polega na podawaniu wysokich dawek czynnika krzepnięcia VIII, który wywołał powstanie inhibitora w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Według protokołu z Bonn dziennie podaje się $200-300 U \cdot kg^{-1}$ czynnika krzepnięcia średnio przez 14,5 miesięcy. Ponieważ jest to bardzo kosztowna terapia opracowano między innymi protokół holenderski (low-dose), według którego podaje się $50-100 U \cdot kg^{-1}$ dziennie przez średnio 18,8 miesięcy. Terapia ta charakteryzuje się mniejszą efektywnością kliniczną, trwa dłużej, ale jest dużo tańsza. Istnieje także protokół Malmo, który obecnie nie jest stosowany.

Pacjent poniżej 18 lat z hemofilią A kwalifikuje się do programu terapeutycznego NFZ. Jednym z czynników wykluczających z programu jest wytworzenie inhibitora. W takim przypadku albo można spróbować eradykować inhibitor, albo pozostawić i stosować terapię by-passing agent, która jest o wiele droższa od samej profilaktyki. Analiza minimalizacji kosztów miała na celu odpowiedzieć na pytanie jak wygląda porównanie kosztowe indukcji tolerancji immunologicznej w stosunku do stosowania preparatów omijających.

Wyszukiwanie było zgodne z wytycznymi AOTM. W toku wyszukiwania odnaleziono 2 badania RCT, 3 analizy cost-effectiveness, 2 przeglądy systematyczne i 2 epidemiologiczne i na podstawie tych doniesień wykonano analizę. Analiza efektywności klinicznej została oparta na przeglądzie systematycznym Wright et al. 2003. Ten sam zespół przygotował analizę cost-utility dla warunków brytyjskich. Przegląd systematyczny został przeprowadzony dobrze, jednak nie ma danych z RCT. Najważniejszymi źródłami danych do tego przeglądu były rejestry chorych: Międzynarodowy (Europa) i Północnoamerykański.

Obecnie trwa randomizowane badanie open label RCT - I-ITI porównujące wysokie i niskie dawkowanie w leczeniu krzepnięcia w terapii ITT (100 albo 200 jednostek na kg m.c.), w którym pierwszorzędnym punktem końcowym jest skuteczność. Badacze także chcą ocenić kosztową efektywność terapii oraz czas jej trwania. Zakończenie badania zostało przewidziane na grudzień 2012 roku.

Drugim planowanym badaniem open label RCT jest badanie RESIST, w którym zauważono, że koncentraty zawierające czynniki von Willenbranda dają lepszy efekt w leczeniu ITT niż czynniki rekombinowane. Istnieje już projekt ww. badania jednak nie jest znana jego data rozpoczęcia ani zakończenia.

Z analizy efektywności klinicznej wynika, że najbardziej efektywnym postępowaniem była terapia ITT zgodna z protokołem Bonn, dająca 78,6% szans na eliminację inhibitora, ale wymagająca większych dawek czynników krzepnięcia, a przez to bardziej kosztowna. Terapia „low-dose” charakteryzowała się mniejszą efektywnością, gdyż prawdopodobieństwo eradykacji wynosiło 67,3%. Na podstawie Międzynarodowego Rejestru ogólna efektywność terapii wyniosła 48,7%. Do analizy efektywności klinicznej włączono także badanie RCT (FENOC) porównujące skuteczność preparatów FEIBA[®] i NovoSeven[®], w którym nie wykazano różnicy w skuteczności klinicznej tych dwóch preparatów. Poza tym dołączono badania RCT pokazujące równoważność dwóch schematów dawkowania preparatu NovoSeven[®] (3 razy 90 µg·kg⁻¹ rozłożone w czasie i pojedynczej dawki 270 µg·kg⁻¹).

Najważniejszym powikłaniem ITT, na które narażone jest ok. 36% pacjentów jest infekcja dojścia żylnego. Jeżeli występują powikłania krwotoczne stosuje się by-passing agent. Nie ma wytycznych klinicznych, jak należy postępować w hemofilii A i B, dlatego najlepszym dokumentem na ten temat było stanowisko grupy ekspertów międzynarodowych dotyczące indukcji immunotolerancji i jednym z jego zaleceń było bezwzględne przestrzeganie zasad aseptyki przy wejściach dożylnych.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie i analizę minimalizacji kosztów porównując dwa scenariusze: ITT potem profilaktyka w programie terapeutycznym NFZ vs „by-passing agents” w perspektywie leczenia do 18 roku życia. Pacjentom, którzy mają wytworzony inhibitor można zaproponować terapię odczulającą i jeżeli uda się usunąć inhibitor chory powraca do grupy profilaktyki pierwotnej, w przeciwnym wypadku stosuje się terapię „by-passing agents”. Można także zrezygnować z profilaktyki i od razu zaproponować terapię „by-passing agents”. Celem tej analizy było przekonanie się czy dołożenie drogiej terapii, która potem ma zmniejszyć koszty leczenia pacjentów ma sens, a jeśli tak to w jakich warunkach.

Skonstruowano model Markowa dla horyzontu 18 lat, w którym dla uproszczenia pominięto problematykę organizacji leczenia oraz przyjęto, że czynniki krzepnięcia na początku terapii są porównywalne w zakresie efektywności klinicznej i w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia inhibitora. Efektywność kliniczną ITT przyjęto wg przeglądu systematycznego Wright et al. 2003 przygotowaną w Sheffield, równoważność FEIBA vs NovoSeven przyjęto na podstawie badania FENOC. Za podstawę metodologiczną posłużyła analiza efektywności klinicznej Knight et al. 2003 – również autorstwa zespołu z Sheffield.

W analizie kosztów uwzględniono koszty preparatów uzyskane z Narodowego Centrum Krwi, koszty ponoszone przez NFZ związane z hospitalizacjami z powodu małego krwawienia, dużego krwawienia oraz zakażeń. Zgodnie z założeniami programu terapeutycznego, przyjęto horyzont 18 lat, nie analizując w ten sposób odległych następstw eradykacji inhibitora. Z literatury wiadomo, że eradykacja inhibitora spowoduje poprawę jakości życia, mniejszą ilość operacji związanych z wymianami stawów i prawdopodobnie lepsze przeżycie.

Założono, że przy rutynowym wdrażaniu terapii prewencyjnej w momencie rozpoznania hemofilii i określenia stopnia jej ciężkości inhibitor będzie się wytwarzał ok. 1-2 lat. Wg protokołu Bonn i protokołu „low dose” stosunek dawek czynnika VIII w terapii profilaktycznej wyniesie 50/50. W analizie wrażliwości testowano jakby zachowywały się te liczby w sytuacji danych efektywności klinicznej i kosztów podawanych w International Registry. Ponadto testowano jak wpływa na ostateczny wynik kosztowy zmienność niektórych parametrów modelu. Uznano, że bezwzględnie najważniejszy jest koszt czynnika

VIII +/- 10%, o wiele mniejsze znaczenie ma koszt leczenia małego krwawienia u chorego z inhibitorem +/- 10%. Kiedy okazało się, że jedna z tych terapii w perspektywie 18 lat daje oszczędności zaczęto szukać „break event point” dla „low dose”. Wykazano, że jedyną terapią, która ma szansę przynosić oszczędności w danej perspektywie czasowej, jest strategia „low-dose”, która pozwala zmniejszyć średnie koszty leczenia jednego pacjenta o ok. 550 tys. zł. Protokół Bonn okazał się najdroższy ponieważ kosztował o ok. 760 tys. zł drożej niż „by-passing agents”. Im tańszy czynnik tym wyższe są oszczędności związane z terapią. Okazało się, że ITT nie generuje dodatkowych kosztów, jeżeli w perspektywie 18 lat rozpocznie się ją do ok. 6 roku życia stosując strategię „low dose”.

Dla analizowanego problemu zdrowotnego brak jest rekomendacji klinicznych. Najbliżej rekomendacji klinicznych *lege artis* jest artykuł Dimichelle et al. 2007, w którym autorzy, międzynarodowa grupa ekspertów zajmujących się leczeniem hemofilii, zalecają: wczesne rozpoczynanie ITT w zależności od miana przeciwciał lub obrazu klinicznego choroby, dawkę w ITT zależną od poziomu przeciwciał, stosowanie preparatu, który wywołał powstanie inhibitora, stosowanie profilaktyki „omijającej” w określonych sytuacjach klinicznych, ścisłą kontrolę dościsłych naczyń, podają kryteria sukcesu i porażki ITT, wskazują również potrzebę wiarygodnych badań RCT. Brak jest raportów HTA najważniejszych agencji i urzędów.

ITT jest finansowana w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Holandii, USA i Szwecji

7.3 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Ryszard Kurzawa

Problem decyzyjny dotyczy tylko grupy pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora. Efektywność kliniczna została oceniona w przeglądzie systematycznym (Wright J i wsp. 2003). Przegląd pokazuje zróżnicowaną efektywność kliniczną ITT w zależności od zastosowanego modelu odczulania: protokół z Bonn, protokół z Malmo, protokół holenderski. Okazało się, że jedynie strategia „low-dose” w podstawowym wariantcie, pozwoliłaby zmniejszyć koszty leczenia jednego pacjenta o ok. 550 tys. zł, natomiast gdyby była przeprowadzona wg protokołu z Bonn, to kosztowałaby o ok. 760 tys. zł więcej niż „by-passing agents therapy” Im później wdroży się terapię tym trwa ona dłużej i potrzebne są większe dawki.

7.4 Dyskusja i ustalenia

Na podstawie wstępnej analizy przygotowanej przez Wydział Oceny Technologii Medycznych Rada uznała schemat „low dose” za najbardziej efektywny kosztowo. Niemniej jednak ze względu na brak precyzyjnego określenia problemu decyzyjnego Rada nie może dokonać prawidłowej oceny efektywności terapii u dzieci z hemofilią A i B powikłaną inhibitorem w Polsce. Agencja Oceny Technologii Medycznych powinna zwrócić się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o dokładne określenie problemu decyzyjnego.

8. Zakończenie posiedzenia

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:00.