



**Protokół nr 34/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 12 listopada 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Lucjusz Jakubowski
3. Marlena Jankowiak
4. Andrzej Kokoszka
5. Agata Maciejczyk
6. Michał Myśliwiec
7. Jakub Pawlikowski
8. Jerzy Stelmachów
9. Zbigniew Szawarski
10. Andrzej Wysocki

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), roztwór doustny, we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), tabletki ulegające rozpadowi w ustach, we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka.
6. Przygotowanie opinii na temat zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynne:
 - 1) Lansoprazolum we wskazaniach: choroba refluksowa - u dzieci do 2 roku życia; zapalenie błony śluzowej żołądka - u dzieci do 2 roku życia; choroba wrzodowa - u dzieci do 2 roku życia; zapalenie trzustki - u dzieci do 2 roku życia; przy długotrwałym stosowaniu NLPZ – u dzieci do 2 roku życia;
 - 2) Omeprazolum we wskazaniach: choroba refluksowa - u dzieci do 2 roku życia; zapalenie błony śluzowej żołądka - u dzieci do 2 roku życia; choroba wrzodowa - u dzieci do 2 roku



życia; zapalenie trzustki - u dzieci do 2 roku życia; przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia;

3) Pantoprazolum we wskazaniach: choroba refluksowa - u dzieci do 2 roku życia, zapalenie błony śluzowej żołądka - u dzieci do 2 roku życia, choroba wrzodowa - u dzieci do 2 roku życia, zapalenie trzustki - u dzieci do 2 roku życia, przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia;

4) Ranitidinum we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia;

5) Sucralfatum we wskazaniu: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy u dzieci.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczeń opieki zdrowotnej „Anagrelid” w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1 - przewlekła białaczka szpikowa.

8. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie odsunięty od głosowania nad tematem objętym 6 pkt porządku obrad.

Ad.4. i 5. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z analiz weryfikacyjnych:

- 1) Nr: AOTM-DS-4350-7/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka”,
- 2) Nr: AOTM-DS-4350-6/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Hitaxa (desloratadyna) we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada przyjęła uchwały, będącą jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Hitaxa, Desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359 – w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Hitaxa, Desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373 - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 3) Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458 - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-2/2013 „Stosowanie lansoprazolu, omeprazolu, pantoprazolu, ranitydyny oraz sukralfatu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ponieważ w głosowaniu wziął omyłkowo udział członek Rady odsunięty od głosowania z powodu konfliktu interesów, prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zarządził reasumpcję głosowania.

W powtórny głosowaniu Rada, 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

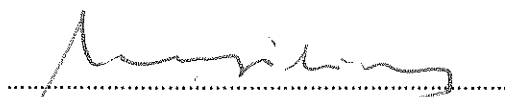
Ad. 7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-0431-20/2013 „Anagrelid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 12:20.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 236/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), tabletki, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359 we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) w tabletkach á 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359 we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.1, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny.

Uzasadnienie

Zasadność finansowania desloratadyny ze środków publicznych w objawowym leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki określiła Rada Konsultacyjna w stanowisku nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r., stwierdzając, że desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, powszechnie stosowanej w w/w wskazaniach, z uzyskaniem podobnej efektywności klinicznej, przy podobnych także profilach bezpieczeństwa obu preparatów, wnioskując wobec tego, że obie technologie powinny być dostępne na takich samych zasadach.

Ocena ta nie ulega zmianie w chwili obecnej, mimo braku nadal bezpośrednich porównań w badaniach randomizowanych działania desloratadyny i powszechnie stosowanych komparatorów, ale analizy i porównania pośrednie w niczym nie podważają poprzedniej opinii.

Na podstawie analizy ekonomicznej, nie ma podstaw do wnioskowania, aby finansowanie desloratadyny ze środków publicznych, generowało, przy przyjętych wskaźnikach, dodatkowe koszty dla płatnika publicznego lecz może to dotyczyć świadczeniobiorców, co nie znajduje uzasadnienia, wobec dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-16/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa, desloratadyna, tabletki



ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359; Hitaxa, desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka. Deklarowany poziom odpłatności:

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Hitaxa (desloratadyna), tabletki, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359.

Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie. Ocenia się, iż problem ANN dotyczy od 10 do 30% populacji świata (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy.

Pokrzywka jest niejedolitą jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy. Powstaje on w wyniku obrzęku w obrębie skóry właściwej, może mieć zabarwienie czerwone, różowe lub porcelanowo białe oraz charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem w ciągu 24 godzin. Bąble pokrzywkowe ustępują bez pozostawienia śladu. Typowe wykwity są swędzące, dobrze odgraniczone od otoczenia i bledną przy ucisku. Brak jest dokładnych, aktualnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości na pokrzywkę w populacji polskiej. Pewnych nowych informacji odnośnie częstości występowania chorób alergicznych skóry, w tym także pokrzywki w Polsce dostarczyły wyniki programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce). Według danych kwestionariuszowych programu pochodzących od 4 510 osób, zmiany skórne w przebiegu chorób alergicznych występują u 11,2% osób mieszkających na terenach miejskich oraz 6,7% osób z terenów wiejskich.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H₁. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H₁, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

Badania in vitro wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

Alternatywne technologie medyczne

Technologiami alternatywnymi dla desloratadyny są preparaty zawierające substancje czynne: cetyryzynę, loratadynę lub lewocetyryzynę. Preparaty zawierające ww. alternatywne substancje czynne znajdują się w wykazie leków refundowanych, tworząc grupę limitową 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Hitaxa® (desloratadyna; tabletki) stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywki w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych: loratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych artykułów referencyjnych dotyczących badań randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, oceniających bezpośrednio skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa desloratadyny w bezpośrednim porównaniu do loratadyny lub cetyryzyny stosowanych w analizowanych wskazaniach. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnych porównań bezpośrednich pomiędzy desloratadyną a jej komparatorami (loratadyna oraz cetyryzyna) w analizowanych wskazaniach

podjęto próbę identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Okresowe (sezonowe) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo lub bilastyna) - istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w przypadku oceny skuteczności leczenia (przy porównaniu pośrednim przez placebo) w ocenie lekarzy prowadzących na korzyść cetyryzyny. Analogicznie definiowana ogólna skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów wskazała jednak na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W zakresie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa przez wspólny komparator (bilastyna) wykazano różnice pomiędzy grupami na korzyść desloratadyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, senności oraz zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianych w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, feksofenadyna lub bilastyna) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W odniesieniu do stosowania desloratadyny w dawce 5 mg/dobę oraz lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa wskazują, iż ryzyko wystąpienia bólu gardła i krtani, występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie lewocetyryzyny w krótkim okresie obserwacji w badaniu, w którym zastosowano próbę prowokacyjną na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Przewlekłe (całoroczne) alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na istotne statystycznie różnice na korzyść loratadyny jedynie w przypadku punktu końcowego: zmiany nasilenia niedrożności nosa oceniane w skali 4-stopniowej oraz ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia.

Aktualnie nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania efektów klinicznych zastosowania desloratadyny względem cetyryzyny w analizowanym wskazaniu (brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego; brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących oba preparaty oraz brak badań po stronie cetyryzyny, które mogą zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego).

W przypadku bezpośredniego porównania efektów klinicznych desloratadyny w dawce 5 mg/dobę względem lewocetyryzyny w dawce 5mg/dobę, wyniki badań długoterminowych (4 tygodnie), jak i krótkiego badania przeprowadzonego wraz z jednoczesną próbą prowokacyjną wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a lewocetyryzyną, zarówno w przypadku oceny zmian nasilenia objawów przewlekłego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak i zmian stężenia markerów reakcji alergicznych w błonie śluzowej nosa.

Wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny na podstawie badania retrospektywnego wskazują, iż desloratadyna jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczna niż lewocetyryzyna w zakresie ryzyka wystąpienia: senności/sedacji oraz senności/sedacji i innych działań niepożądanych odzwierciedlających depresyjny wpływ leczenia na ośrodkowy układ nerwowy (złożone punkty końcowe).

Pokrzywka

Wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej desloratadyny podawanej w dawce 5 mg/dobę oraz loratadyny w dawce 10 mg/dobę z wykorzystaniem dwóch różnych komparatorów wspólnych (placebo oraz lewocetyryzyna) oraz względem cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg/dobę poprzez wspólny komparator (placebo) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej desloratadyny oraz lewocetyryzyny nie są jednoznaczne. W badaniu Staevska et al., 2010 uwzględniającym pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie farmakologiczne, w tym standardowymi dawkami leków przeciwhistaminowych I lub II generacji wyniki bezpośredniego porównania desloratadyny oraz lewocetyryzyny stosowanych w zakresie dawek 5-20 mg/dobę dla punktów końcowych senności oraz sedacji/senności ocenianej w skali VAS wskazały na przewagę desloratadyny.

Wyniki badania dostępnego w postaci abstraktu (niższa wartość dowodów) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy desloratadyną a cetyryzyną w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia zmian pokrzywkowych tj. bąbli oraz rumienia indukowanych bezpośrednim działaniem histaminy lub alergenów na skórę pacjentów z atopią. Również w badaniach klinicznych, w którym zastosowano desloratadynę lub lewocetyryzynę u pacjentów z atopią pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

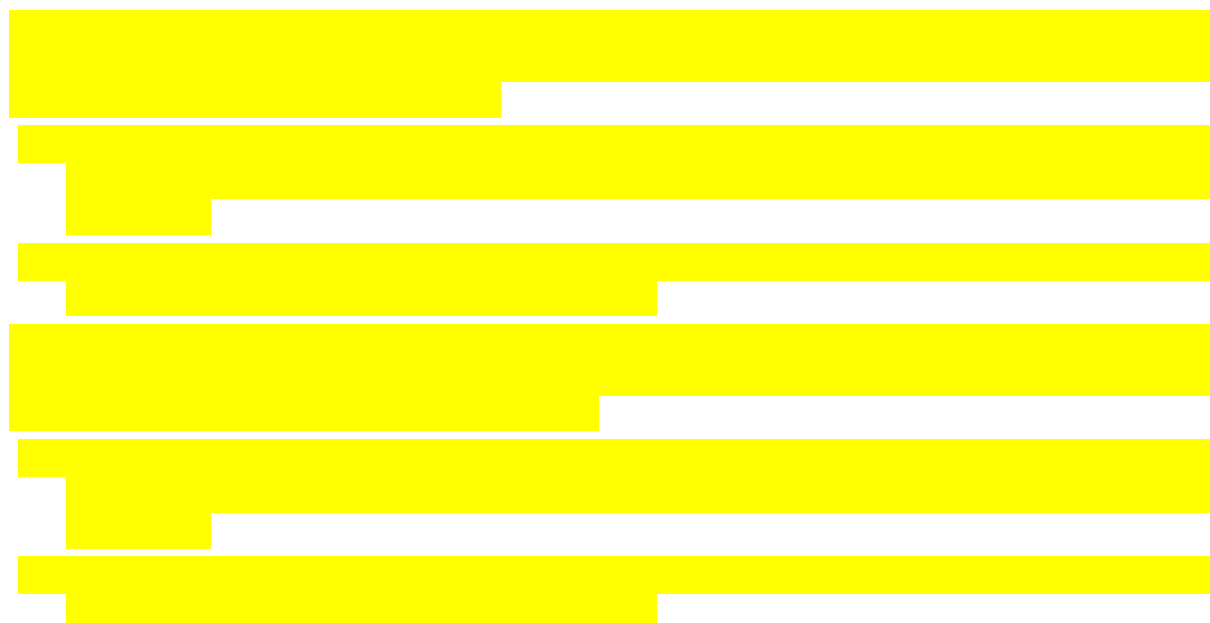
Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych u osób dorosłych i młodzieży w trakcie stosowania preparatu Aerius® (desloratadyna) należały: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w ustach (0,8%) i bóle głowy (0,6%). Podobne działania niepożądane obserwuje się u dzieci. U dzieci w wieku poniżej 2 lat najczęstsze działania niepożądane to biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). Preparatu Aerius® (desloratadyna) nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na desloratadynę, loratadynę lub którykolwiek składnik leku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem opracowania była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® współfinansowanego ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu: okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka - w warunkach polskich.



[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Hitaxa® stosowanego w łagodzeniu objawów związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (współfinansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1) wyniosą:

[REDACTED] Dodatkowe [REDACTED] towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą: [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości rozpatrującej wpływ newralgicznych założeń oraz uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji na wyniki ustalono, że maksymalny zakres zmienności wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację wnioskowanej technologii przy założeniu współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 wyniesie: [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości świadczą, że współfinansowanie ze środków publicznych produktu Hitaxa® w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 będzie związane z [REDACTED] dla płatnika publicznego w maksymalnym zakresie: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiono dwie propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych ze współfinansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych:

Określono, że realizacja wszystkich proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli uzyskać oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości:

Uzyskane kwoty oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość maksymalnych dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących współfinansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych i wynoszących:

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy finansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej:

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w alergicznym nieżycie nosa i/lub pokrzywce zalecających stosowanie leków przeciwhistaminowych II generacji.

Odnaleziono także 3 rekomendacje refundacyjne HAS , wszystkie pozytywne.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny

Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-6/2013, „Wniosek o objęcie refundacją leku Hitaxa (desloratadyna) we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka”, listopad 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 237/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373 we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) w tabletkach á 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373 we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.1, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny.

Uzasadnienie

Zasadność finansowania desloratadyny ze środków publicznych w objawowym leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki określiła Rada Konsultacyjna w stanowisku nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r., stwierdzając, że desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, powszechnie stosowanej w w/w wskazaniach, z uzyskaniem podobnej efektywności klinicznej, przy podobnych także profilach bezpieczeństwa obu preparatów, wnioskując wobec tego, że obie technologie powinny być dostępne na takich samych zasadach.

Ocena ta nie ulega zmianie w chwili obecnej, mimo braku nadal bezpośrednich porównań w badaniach randomizowanych działania desloratadyny i powszechnie stosowanych komparatorów, ale analizy i porównania pośrednie w niczym nie podważają poprzedniej opinii.

Na podstawie analizy ekonomicznej, nie ma podstaw do wnioskowania, aby finansowanie desloratadyny ze środków publicznych, generowało, przy przyjętych wskaźnikach, dodatkowe koszty dla płatnika publicznego lecz może to dotyczyć świadczeniobiorców, co nie znajduje uzasadnienia, wobec dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-16/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa, desloratadyna, tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 2,5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981359; Hitaxa, desloratadyna,

tabletki ulegające rozpadowi w ustach, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka. Deklarowany poziom odpłatności:

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Hitaxa (Desloratadyna), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990981373.

Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 236/2013.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 236/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 236/2013.

Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 236/2013.

Skuteczność praktyczna

Jak w stanowisku 236/2013.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak w stanowisku 236/2013.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jak w stanowisku 236/2013.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Jak w stanowisku 236/2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jak w stanowisku 236/2013.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Jak w stanowisku 236/2013.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jak w stanowisku 236/2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Jak w stanowisku 236/2013.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny

Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-6/2013, „Wniosek o objęcie refundacją leku Hitaxa (desloratadyna) we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywka”, listopad 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 238/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.
w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), roztwór doustny,
0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458 we wskazaniu:
alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) w roztworze doustnym 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458 we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.2, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny

Uzasadnienie

Zasadność finansowania desloratadyny ze środków publicznych w objawowym leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki określiła Rada Konsultacyjna w stanowisku nr 37/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r., stwierdzając, że desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, powszechnie stosowanej w w/w wskazaniach, z uzyskaniem podobnej efektywności klinicznej, przy podobnych także profilach bezpieczeństwa obu preparatów, wnioskując wobec tego, że obie technologie powinny być dostępne na takich samych zasadach.

Ocena ta nie ulega zmianie w chwili obecnej, mimo braku nadal bezpośrednich porównań w badaniach randomizowanych działania desloratadyny i powszechnie stosowanych komparatorów, ale analizy i porównania pośrednie w niczym nie podważają poprzedniej opinii.

Na podstawie analizy ekonomicznej, nie ma podstaw do wnioskowania, aby finansowanie desloratadyny ze środków publicznych, generowało, przy przyjętych wskaźnikach, dodatkowe koszty dla płatnika publicznego lecz może to dotyczyć świadczeniobiorców, co nie znajduje uzasadnienia, wobec dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2013 r. znak MZ-PLR-460-14222-16/JA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa (desloratadyna), roztwór



doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka.

Deklarowany poziom odpłatności: .

Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie.

Pokrzywka jest niejedolitą jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy. Powstaje on w wyniku obrzęku w obrębie skóry właściwej, może mieć zabarwienie czerwone, różowe lub porcelanowo białe oraz charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem w ciągu 24 godzin.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H_1 . Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H_1 , ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

Badania in vitro wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

Alternatywne technologie medyczne

Technologiami alternatywnymi dla Hitaxy są preparaty zawierające substancje czynne: cetyryzynę, loratadynę lub lewocetyryzynę. Preparaty zawierające w/w. alternatywne substancje czynne znajdują się w wykazie leków refundowanych tworząc grupę limitową 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne.

Skuteczność kliniczna

Jako komparatory dla preparatu Hitaxa (desloratadyna) we wskazanej populacji we wniosku refundacyjnym wskazano w analizie wnioskodawcy 3 komparatory: loratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę. Populację stanowili chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką. W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase®, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) oraz innych. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – desloratadyna (roztwór doustny) z wybranymi komparatorami (refundowane technologie opcjonalne) – loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (podawane w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach, Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic.

Odnalezione badania RCT cechowała się dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad.

Wyniki badania klinicznego Yang 2001 wykazały, że loratadyna podawana w postaci syropu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę (zależnie od masy ciała) jest skuteczna oraz dobrze tolerowana przez pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym przez alergeny roztoczy kurzu domowego. Nasilenie objawów nosowych i ocznych uległo istotnie statystycznie większej redukcji w wyniku stosowania loratadyny (syrop) w porównaniu do placebo już w pierwszym tygodniu leczenia.

W badaniu Pearlman 1997 wykazano, że cetyryzyna wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat. Raportowano ponadto, że obie zastosowane dawki cetyryzyny tj. 5 mg/dobę oraz 10 mg/dobę były dobrze tolerowane przez dzieci.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

W uwzględnionych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem desloratadyny (syrop) w zakresie dawek od 1,0 mg do 2,5 mg/dobę a przyjmowaniem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym także działań niepożądanych określonych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Wszystkie obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony u dzieci we wszystkich wyodrębnionych przedziałach wiekowych. Dodatkowe źródła odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu (EMA, FDA) potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa Hitaxa w postaci roztworu doustnego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa® we wskazaniu okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka w warunkach polskich.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Hitaxa® w łagodzeniu objawów związanych z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką, [REDACTED].

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, odnoszące się do w/w wskazań, wszystkie pozytywne. Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną, również pozytywną.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-7/2013, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka”, listopad 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów k/W-wy, Polska



Opinia Rady Przejrzystości

nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów wymienionych w tab. 1, zawierających substancje: lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum we wskazaniach: choroba refluksowa - u dzieci do 2 roku życia, zapalenie błony śluzowej żołądka - u dzieci do 2 roku życia, choroba wrzodowa - u dzieci do 2 roku życia, a także ranitidinum oraz sucralfatum we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów wymienionych w tab. 1, zawierających substancje: lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, we wskazaniach: zapalenie trzustki - u dzieci do 2 roku życia, a także przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia.

Uzasadnienie

Produkty lecznicze zawierające substancje lansoprazolum, omeprazolum i pantoprazolum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia.

Produkty lecznicze zawierające substancję ranitidinum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat osiemnastu w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: zapalenie błony śluzowej żołądka – u dzieci do 18 roku życia.



Produkty lecznicze zawierające substancję sucralfatum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba wrzodowa dwunastnicy i żołądka – u dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
601	Lansoprazolum	Lanbax, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990055135	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	Choroba refluksowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki oraz przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia
602		Lanbax, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990055173		
603		Lantrea, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (but.), 5909990017898		
604		Lanzostad, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps., 5909990339365		
605		Lanzostad, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps., 5909990339402		
606		Lanzostad, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps., 5909990609970		
607		Lanzul, kaps., 30 mg, 7 kaps., 5909990727018		
608		Lanzul, kaps., 30 mg, 14 kaps., 5909990727025		
609		Lanzul, kaps., 30 mg, 28 kaps., 5909990727032		
610		Lanzul S, kaps., 15 mg, 28 kaps., 5909990869817		
611		Renazol, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990623358		
612		Renazol, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990623440		
613		Renazol, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990623457		
614		Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990064045		
615		Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990064069		
616		Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990064076		
821	Omeprazolum	Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990068401	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	Choroba refluksowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki oraz przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia
822		Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990068425		
823		Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 14 kaps. (pojem.), 5909990880218		
824		Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 28 kaps. (pojem.), 5909990880225		
825		Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 7 kaps., 5909990420513		
826		Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990420520		
827		Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 28 kaps., 5909990420537		
828		Helicid 10, kaps., 10 mg, 14 kaps., 5909990877317		
829		Helicid 10, kaps., 10 mg, 28 kaps., 5909990877324		
830		Helicid 20, kaps., 20 mg, 14 kaps. (but.), 5909990420612		
831		Helicid 20, kaps., 20 mg, 28 kaps. (but.), 5909990420629		
832		Helicid 20, kaps., 20 mg, 90 kaps. (but.), 5909990422654		
833		Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 tabl., 5909990889600		
834		Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 tabl., 5909990891351		
835		Losec, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990193721		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne			
836		Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909991100926					
837		Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg 28 kaps., (4 blist.po 7 szt.), 5909990613205					
838		Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg 56 kaps. (8 blist.po 7 szt.), 5909990615230					
839		Ortanol 40 Plus, kaps., 40 mg 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990613359					
840		Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990772629					
841		Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990772667					
842		Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990077731					
843		Prazol, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990772919					
844		Prazol, kaps., 20 mg, 7 kaps., 5909990772926					
845		Prazol, kaps., 20 mg, 28 kaps., 5909990772933					
846		Progastim, kaps. dojel., 20 mg, 28 kaps. (but.), 5909990635450					
854		Pantoprazolum			Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990621026	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	Choroba refluksowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki oraz przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia
855					Anesteloc, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990621040		
856					Contix, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl. (blist.), 5909991128418		
857	Contix, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991128432						
858	Contix, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl. (blist.), 5909991128814						
859	Contix, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991128838						
860	Contracid, tabl. powl. dojelitowe, 20 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990736706						
861	Contracid, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990736720						
862	Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990478767						
863	Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990478774						
864	Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990689842						
865	Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990689859						
866	Gastrostad, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990653409						
867	Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990653508						
868	Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990653539						
869	IPP 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990085033						
870	IPP 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990082643						
871	Noacid, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990645640						
872	Noacid, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990645732						
873	Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990075003						
874	Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg, 56 tabl., 5909990075041						
875	Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990075089						
876	Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg, 56 tabl., 5909990075126						
877	Panogastin, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990646210						
878	Panogastin, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990646272						
879	Panrazol, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990698974						
880	Panrazol, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990699209						
881	Pantogen 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (blist.Alu/Alu), 5909990780549						
882	Pantogen 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (blist.Alu/Alu), 5909990780587						
883	Pantopraz 40 mg, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990889167						
884	Panzol, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl., 5909990652303						
885	Panzol, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990652334						
886	Panzol, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990652358						
887	Panzol, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990652372						
888	Ranloc, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl., 5909990730094						

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
889		Ranloc, tabl. dojel., 20 mg, 28 szt., 5909990730100		
890		Ranloc, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990730162		
891		Ranloc, tabl. dojel., 40 mg, 28 szt., 5909990730179		
892		Xotepic, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990059546		
893		Xotepic, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990059591		
975	Ranitidinum	Ranigast, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990206728	1.0, Leki blokujące receptory histaminowe H2 - stosowane doustnie	Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia
1133	Sucralfatium	Ulgastran, zawiesina doustna, 1 g/5ml, 250 ml, 5909990164615	3.2, Leki działające ochronnie na śluzówkę żołądka - sukralfat - płynne postacie farmaceutyczne	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy u dzieci
1134		Ulgastran, tabl. , 1 g, 50 tabl., 5909990223619		
1135		Venter, tabl. powl., 1 g, 50 tabl., 5909990242818		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 13 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroba refluksowa występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat. Wśród objawów z przewodu pokarmowego występujących u niemowląt i małych dzieci jednymi z najczęściej stwierdzanych są objawy refluksu żołądkowo-przełykowego. Wyróżnia się refluks fizjologiczny, związany z niedojrzałością czynnościową przewodu pokarmowego u dzieci najmłodszych (do 18. m.ż.), niezaburzający prawidłowego rozwoju dziecka i ustępujący w miarę wzrastania, oraz patologiczny, związany z dysfunkcją dolnego zwieracza oraz zaburzeniem motoryki trzonu przełyku i żołądka, prowadzący do rozwoju choroby refluksowej przełyku. Z chwilą wystąpienia takich objawów, jak nasilony niepokój, krwiste wymioty, zapalenie przełyku, niedokrwistość, kaszel, nawracające zapalenia płuc, epizody bezdechu, zahamowanie rozwoju somatycznego – rozpoznajemy chorobę refluksową.

Refluks żołądkowo-przełykowy jest częstym zjawiskiem u noworodków urodzonych przedwcześnie i może być w tej grupie dzieci przyczyną poważnych problemów klinicznych, takich jak wymioty, zaburzenia tempa wzrastania, a zwłaszcza nawracające bezdechy, spadki saturacji, epizody bradykardii i zachyłstowego zapalenia płuc.

Zapalenie błony śluzowej żołądka w praktyce klinicznej obejmuje wszystkie stany, w których dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, przez odmienne czynniki etiologiczne, bez względu na stwierdzenie odczynu zapalnego w badaniu histologicznym. Objawy obejmują dyskomfort, ból w nadbrzuszu, nudności i czasami wymioty. Zapalenia błony śluzowej żołądka są bardzo częste. Za ponad 90% zapaleń żołądka jest odpowiedzialna bakteria *Helicobacter pylori*, ponieważ blisko 80% dorosłej polskiej populacji jest zakażone tą bakterią. U dzieci zakażenie *Helicobacter pylori* jest rzadsze (dotyczy ok. 30% populacji), a częstość występowania zależy od środowiska oraz wieku dziecka.

Choroba wrzodowa jest cyklicznym pojawianiem się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Do częstych przyczyn występowania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy zalicza się: zakażenie *Helicobacter pylori* oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zakażenie *Helicobacter pylori* odpowiada za 75-90% wrzodów dwunastnicy i około 70% wrzodów żołądka. Do zakażenia bakteria zwykle dochodzi w dzieciństwie. W Polsce jest zakażonych 84% osób dorosłych i 32% dzieci.

U dzieci najczęstszym miejscem lokalizacji pierwotnych owrzodzeń trawiennych jest dwunastnica. Częstość występowania wrzodów żołądka: wrzodów dwunastnicy wynosi 1:11. Występowanie wrzodów żołądka wielokrotnie jest powiązane z obecnością ciężkich ogólnoustrojowych schorzeń typu: oparzenia, posocznica, nadczynność przytarczyc, nowotwory, niewydolność nerek, schorzenie ośrodkowego układu nerwowego. Wrzody spowodowane długotrwałym stosowaniem leków tj. glikokortykosteroidy, NLPZ są określane mianem „wrzodów wtórnych”. Taka postać wrzodów najczęściej występuje u dzieci poniżej 5 roku życia. W okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym dominuje wrzód wtórny

Zapalenie trzustki: najczęściej stosuje się klasyfikację, w której wyróżnia się: ostre zapalenie trzustki (OZT)

z podziałem na postać obrzękową, martwiczą i krwotoczną oraz przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) z martwicą ogniskową, włóknieniem segmentalnym lub rozlanym oraz postacią zaporową z/lub bez kamicy. Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest rzadko spotykaną chorobą u dzieci. Przebiega ona z okresami remisji i zaostrzeń, mogąc w rezultacie doprowadzić do niewydolności wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej trzustki. U dzieci przyczyny PZT są różnorodne, m.in. wady anatomiczne przewodu trzustkowego, zaburzenia metaboliczne, infekcje wirusowe oraz pasożytnicze, choroby dróg żółciowych, pourazowe PZT. Wśród najczęstszych objawów klinicznych OZT u dzieci występują: ból brzucha (80–95% chorych), rzadko o charakterze promieniującym (1,6–5,6%) i nudności lub wymioty (40–80%). U dzieci <3 roku życia OZT często nie ma swoistych objawów, zdecydowanie rzadziej niż u starszych dzieci obserwuje się u nich dolegliwości bólowe i nudności oraz tkliwość jamy brzusznej w badaniu przedmiotowym, natomiast częściej występuje gorączka (u ok. 40%). Częstość występowania zapalenia trzustki określa się w przedziale od 10 do 120 nowych przypadków rocznie na 100 000 mieszkańców w wieku od 12 do 18 roku życia.

Długotrwałe stosowanie NLPZ: Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią jedną z najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych na świecie. Szacuje się, że NLPZ są stosowane przez 15% populacji. Natomiast 12-30% chorych leczonych przewlekłe NLPZ ma wrzód żołądka, a 2-19% wrzód dwunastnicy. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania wrzodu żołądka jak krwawienie i perforacja pojawiają się u 1-4% przewlekłe leczonych klasycznymi NLPZ. Groźne powikłania zdarzają się u 1-2% chorych po 3-miesięcznym stosowaniu NLPZ i u 2-5% chorych po stosowaniu przez rok.

W Polsce szacuje się około 3000 zgonów rocznie z powodu groźnych powikłań po zastosowaniu NLPZ. NLPZ odgrywają istotną rolę w patogenezie uszkodzenia śluzówki żołądka i dwunastnicy. NLPZ powodują dwa główne powikłania żołądkowo-jelitowe: mało groźną dyspepsję oraz potencjalnie śmiertelne krwawienia i perforacje z wrzodów żołądka i dwunastnicy.

Opis wnioskowanych technologii medycznych

Ocenie podlegało pięć substancji czynnych: lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ranitydyna oraz sukralfat.

Lansoprazol (kod ATC: A02BC03) jest inhibitorem pompy protonowej. Jego działanie polega na swoistym hamowaniu aktywności H⁺/K⁺ ATP-azy (pompa protonowa) w komórkach okładzinowych żołądka, końcowym etapie wytwarzania kwasu żołądkowego. W ten sposób dochodzi do zmniejszenia stężenia kwasu solnego, co jest niezbędnym warunkiem wygojenia się zmian związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego, takich jak owrzodzenie żołądka, owrzodzenie dwunastnicy i zapalenie przełyku spowodowane zarzucaniem treści żołądkowej.

Omeprazol (kod ATC: A02BC01) jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę.

Pantoprazol (kod ATC A02BC02) zmniejsza wydzielanie kwasu solnego produkowanego przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Pantoprazol przekształcany jest w postać czynną w środowisku kwaśnym, w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka, a następnie hamuje aktywność enzymu K⁺H⁺ATPazy. Zahamowanie wydzielania kwasu solnego przez pantoprazol jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe jak i pobudzone wydzielanie kwasu solnego.

Ranitydyna (kod A02B A02) jest specyficznym, szybko działającym antagonistą receptorów histaminowych H₂. Hamuje ona zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe wydzielanie kwasu solnego oraz zmniejsza wydzielanie pepsyny w soku żołądkowym. Ranitydyna ma względnie długi okres półtrwania, w wyniku czego pojedyncza dawka 150 mg hamuje wydzielanie kwasu solnego przez 12 godzin.

Sukralfat (kod ATC A02BX02) przyspiesza gojenie się wrzodów. Nie wykazuje działania ogólnoustrojowego - działa miejscowo, tworząc warstwę ochronną przy użyciu białek tkanki martwiczej w miejscu owrzodzenia. Warstwa ta zapobiega działaniu trawiennemu pepsyny, kwasu żołądkowego i soli żółciowych. Hamowanie działania pepsyny sięga około 30%. Sukralfat zapobiega wchłanianiu fosforanów z przewodu pokarmowego.

Alternatywne technologie medyczne

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej, w przedmiotowej sprawie. Na podstawie dokonanego przeglądu literatury wnioskuje się, iż technologie medyczne w analizowanych wskazaniach obejmują:

- Leczenie choroby refluksowej (GERD): modyfikacje żywieniowe (częstsze zagęszczone posiłki), leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptorów histaminowych H₂, leki prokinetyczne (np. metoklopramid i cyzapryd), leczenie operacyjne (przy objawach zagrażających życiu).

- Choroba wrzodowa u dzieci: eradykacja zakażenia H. Pylori, leki osłaniające śluzówkę a w razie obecności H. pylori, antybiotyki (amoksycylina, klarytromycyna, metronidazol), inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptorów histaminowych H₂, leki neutralizujące kwas solny (alkalia), sole glinu i magnezu, sukralfat.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka - modyfikacje żywieniowe (częstsze zagęszczone posiłki), leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptorów histaminowych H₂.

- Zapalenie trzustki: ostre zapalenie trzustki: leki z grupy H₂-blokerów, leki przeciwbólowe z wyłączeniem morfiny, leki rozkurczowe, krystaloidy, antybiotyki (karbapenemy, cefalosporyny III generacji, chinoliny), somatostatyna (zwykle w ciężkich postaciach choroby lub w leczeniu powikłań np. przetok), leczenie żywieniowe (parenteralne i enteralne), heparyna (w ciężkich postaciach), metody endoskopowe (sfinkterotomia), witaminy, leki mukolityczne, enzymy trzustkowe (w uzasadnionych przypadkach).

- Długotrwałe stosowanie NLPZ - gdy u chorego w czasie leczenia NLPZ dojdzie do powstania wrzodu żołądka lub dwunastnicy: odstawić NLPZ i w celu zagojenia niszy wrzodowej zastosować w standardowej dawce IPP lub bloker receptora H₂ lub kontynuować leczenie NLPZ (tylko w przypadku bezwzględnych wskazań do leczenia) i równocześnie zastosować w dwukrotnie wyższą niż standardowa dawkę IPP.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

- Choroba refluksowa przełyku u dzieci poniżej drugiego roku życia

Lansoprazol: W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania oceniające efektywność kliniczną lansoprazolu w leczeniu choroby refluksowej u dzieci do 2 roku życia. W badaniu Orenstain 2009 porównywano lansoprazol (LAN) z placebo (PL), w badaniu Khoshoo 2008 - LAN z hydrolizatem o znacznym stopniu hydrolizy białka, w badaniu Springer 2008 lansoprazol w różnych dawkach: LAN₁ (0,5 lub 10 mg/kg/dzień) z LAN₂ (1 lub 2 mg/kg/dzień). Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły randomizowane próby kliniczne; podwójnie zaślepione (Orenstain 2009) i otwarte (Khoshoo 2008, Springer 2008). Dawki ocenianego w badaniach lansoprazolu mieściły się w przedziale 0,2-7,5 mg/kg/dzień. Okres obserwacji w badaniach mieścił się w przedziale od 5 dni do 4 tyg. Dane uzyskane z badań wskazują na brak istotnych statystycznie wyników pomiędzy lansoprazolem i placebo w częstości występowania epizodów GERD (p>0,05), odpowiedzi na leczenie (p>0,05) oraz poprawy choroby wg skali oceny ogólnego funkcjonowania pacjenta GAS (p>0,05). Istotne różnice uzyskano w przypadku porównania hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy białka z lansoprazolem w dawce 15 mg/dzień i 7,5 mg/dzień w poprawie o >30% w skali I-GERQ-R (kwestionariusz oceniający stopień zaawansowania GERD). Redukcja objawów GERD wystąpiła

prawie u wszystkich pacjentów w badaniu Springer 2008, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi dawkami lansoprazolu.

Na podstawie badań włączonych do analizy głównej, oceniających bezpieczeństwo kliniczne można stwierdzić, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (AE) w populacji pacjentów przyjmujących lansoprazol były: infekcje górnych dróg oddechowych (22%), wysypka (10%), gorączka (10%), zapalenie ucha środkowego (10%). Pomiędzy grupą placebo i lansoprazolu nie wystąpiły istotne różnice w częstości występowania działań niepożądanych. AE o poważnym nasileniu najczęściej dotyczyły zapalenia górnych dróg oddechowych (5%) oraz biegunki (2%) i dotyczyły niewielkiego odsetka osób. U pacjentów stosujących lansoprazol w dawkach 0,5-2 mg/kg m.c. zaobserwowano także wzrost poziomu fosfatazy oraz występowanie anemii u około 8% pacjentów. W badaniu Orenstein 2010 wymienione poważne AE wystąpiły istotnie częściej w grupie lansoprazolu w porównaniu do placebo.

Z danych uwzględnionych przez FDA wynika, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zarejestrowanymi przez FDA były: gorączka, biegunka, zawroty głowy.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów i dyspepsja oraz wyprysk, pokrzywka i świąd, bóle i zawroty głowy.

W opracowaniu Martin 2000, w populacji 17 329 pacjentów oraz w badaniach Classens 2000, Freston 1999 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, nudności/wymioty, ból brzucha oraz ból głowy. Lansoprazol został uznany za dobrze tolerowany, a działania niepożądane mają zwykle łagodny i przemijający charakter.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL, Classens 2000, Freston 1999, Martin 2000) w większości są ze sobą zbieżne.

Omeprazol: Do analizy włączono 2 badania porównujące efektywność kliniczną omeprazolu z placebo (Omari 2007, Moore 2003), oraz dwa badania otwarte, niekomparatywne (Bishop 2007, Alliet 1998). Badania porównawcze z placebo stanowią randomizowane próby kliniczne, podwójnie zaślepione, naprzemienne (Omari 2007, Moore 2003). Badanie Bishop 2007 (niekomparatywne, otwarte) stanowi badanie mające na celu ustalenie dawki. Dawka omeprazolu oceniana w badaniu mieściła się w przedziale 0,5 mg/kg/dzień do 10 mg 2 razy na dobę. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 7 dni do 6 tygodni.

Wyniki analizy porównawczej omeprazolu z placebo wskazują na istotne statystycznie różnicę w przypadku oceny procentowej czasu gdy pH w przełyku spada <4 ($p<0,01$), indeksie refluksu ($p<0,01$), ($p<0,001$), liczbie epizodów kwaśnego refluksu ($p<0,05$) oraz liczbie epizodów z pH $<$ utrzymujących się > 5 min ($p<0,01$). Nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy omeprazolem i placebo w średniej długości płaczu/odczuwania niepokoju oraz w ocenie drażliwości noworodka ocenianej wg Wizualnej Skali Analogowej. Uzyskano istotne statystycznie różnice w przypadku porównania względem wartości wyjściowych omeprazolu w redukcji pH w żołądku ($p<0,001$) oraz w indeksie refluksu ($p<0,05$). Redukcję objawów klinicznych zaobserwowano u 67% pacjentów przyjmujących omeprazol natomiast potwierdzonych endoskopowo u 75%.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała wyższą skuteczność omeprazolu w porównaniu do placebo w następujących punktach końcowych: wskaźnik refluksu (Omari 2006, Moore 2003, Bishop 2007), liczbą epizodów kwaśnego refluksu (Omari 2006), redukcji pH w żołądku (Bishop 2007) oraz w redukcji objawów choroby potwierdzonych klinicznie i endoskopowo (Alliet 1998).

W żadnym z ocenianych badań w analizie głównej, nie zamieszczono informacji o występowaniu działań niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących omeprazol. Oceniana interwencja została uznana za dobrze tolerowaną przez wszystkich pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgromadzonymi przez FDA były: senność, interakcje z innymi lekami, zwiększenie aktywności aminotransferazy oraz wymioty. Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem omeprazolu uwzględnionych w charakterystyce produktu leczniczego (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból

brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności/wymioty. W opracowaniu Martin 2000 w populacji 16 205 pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, ból brzucha, nudności/wymioty oraz, ból głowy. Zidentyfikowane działania niepożądane z poszczególnych źródeł (FDA, CHPL, Martin 2000) w większości były ze sobą zbieżne.

Pantoprazol: Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione porównujące efektywność kliniczną pantoprazolu z placebo (Winter 2010) oraz jedno badanie porównawcze typu open label porównujące różne dawki pantoprazolu (Kierkus 2011).

Istotnie statystycznie różnice odnotowano w przypadku redukcji liczby objawów GERD wg WGSS (tygodniowa skala objawów GERD) względem wartości wyjściowych zarówno w grupie pantoprazolu ($p < 0,001$) jak i placebo ($p < 0,001$) (Kierkus 2011). Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności był identyczny w grupie pantoprazolu i placebo wyniósł 11%.

Podsumowując, ocena skuteczności pantoprazolu potwierdziła jego skuteczność po 4 tyg leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych w redukcji częstości występowania objawów GERD mierzonych skalą WGSS (Winter 2010) oraz po 6 tyg. terapii, w redukcji pH w żołądku przy zastosowaniu wysokiej dawki tj. 1,2 mg/kg (Kierkus 2011). Nie odnotowano istotnych różnic w wielkości wskaźnika refluksu względem wartości wyjściowych w żadnej z analizowanych dawek pantoprazolu tj.: 0,6-1,2 mg/kg m.c. (Kierkus 2011).

Z badań włączonych do analizy głównej wynika, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie pantoprazolu były: infekcje górnych dróg oddechowych (12,5-13%), wysypka/kontaktowe zapalenie skóry (7,4-25%) i gorączka (5,6-12,5%), jednak nie zostały uznane za mające związek z ocenianą interwencją (Winter 2010). Podobnie odnotowane działania niepożądane o poważnym nasileniu nie zostały uznane za mające związek z przyjmowanym lekiem (Kierkus 2011).

Do najczęstszych działań niepożądanych zarejestrowanych przez FDA wśród pacjentów przyjmujących pantoprazol należą: występowanie nudności, wymioty, złe samopoczucie oraz biegunka. Dane z CHPL wskazują na jest biegunkę i ból głowy, jako najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u około 1% pacjentów.

W opracowaniu Martin 2000, w populacji 11 541 pacjentów przyjmujących pantoprazol najczęściej występowały działania niepożądane takie jak: biegunka, ból brzucha, nudności/wymioty.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z różnych źródeł (FDA, CHPL, Martin 2000) w większości są ze sobą zbieżne.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, długotrwałe stosowanie NLPZ, zapalenie trzustki u dzieci do 2 roku życia

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań (pierwotnych, wtórnych) oceniających efektywność kliniczną lansoprazolu, omeprazolu oraz pantoprazolu w powyższych wskazaniach.

Nie zidentyfikowano także żadnych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia

Ranitydyna: Do analizy włączono otwarte, porównawcze badanie Kumar 1996. W badaniu porównywano efektywność kliniczną ranitydyny z terapią skojarzoną (związek bizmutu+amoksycylina+metronidazol) w leczeniu populacji dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia. Ranitydyna była oceniana w dawce 4 mg/kg/dzień przez okres 6 tygodni. Ocena skuteczności przeprowadzona na podstawie wystąpienia odpowiedzi na leczenie potwierdziła skuteczność terapii ranitydyną u 75% pacjentów (RAN = 12/16 (75%); $p = 0,04$).

Do najczęstszych działań niepożądanych zarejestrowanych przez FDA wśród pacjentów przyjmujących ranitydynę należy: występowanie biegunki, wymiotów, niestrawności, nudności oraz duszności.

Częstość występowania działań niepożądanych w CHPL dla ranitydyny była niska. Do działań niepożądanych, które występowały rzadko należały m.in. reakcje nadwrażliwości, przemijające

zmiany aktywności enzymów wątrobowych oraz wysypka skórna. Biegunka i ból głowy występowały bardzo rzadko. Zarejestrowane AE przez FDA i w charakterystyce produktu leczniczego są zbliżone.

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy u dzieci

Sukralfat: Wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego, spełniającego kryteria włączenia do analizy. W trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych zidentyfikowano jedno badanie Chiang 1989. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym.

Do analizy włączono jedno otwarte badanie porównawcze, oceniające efektywność kliniczną sukralfatu w porównaniu z terapią zobojętniającą (LZ) oraz cymetydyną (CMT) w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u dzieci. Sukralfat podawano w dawce 1 g cztery razy dziennie przez okres 8 tyg.

Odpowiedź na leczenie potwierdzona klinicznie wystąpiła u 94% pacjentów przyjmujących sukralfat, potwierdzona endoskopowo u 92,3%. Wskaźnik nawrotu choroby był najniższy wśród porównywanych interwencji w przypadku sukralfatu i wynosił 12,5%.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zarejestrowanymi przez FDA były: odwodnienie, zmniejszenie masy ciała oraz zaparcia. W charakterystyce produktu jedynym działaniem niepożądanym, które występowało często były zaparcia. Pozostałe AE występowały rzadko lub bardzo rzadko i miały zazwyczaj łagodne nasilenie, rzadko wymagające zaprzestania leczenia.

Zidentyfikowane przez FDA i w CHPL działania niepożądane związane ze stosowaniem sukralfatu były zbliżone.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Analiza miała na celu przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji hamujących sekrecję kwasu solnego stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego u dzieci, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych (Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku). Szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 7 126 617 PLN. W przypadku poszczególnych substancji szacunkowe roczne koszty były równe:

- lansoprazol: 14 429 PLN
- omeprazol: 222 597 PLN
- pantoprazolum: 200 760 PLN
- ranitydyna: 6 540 110 PLN
- sukralfat: 148 721 PLN

Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących przedmiotowe substancje czynne w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, kalkulację populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne. Z powodu braku dokładnych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących analizowane substancje czynne w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przyjęto założenie konserwatywne, że wielkość populacji docelowej będzie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych (ogólna populacja chorych). W większości analizowanych wskazań pozarejestacyjnych nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, dlatego też w oszacowaniu wykorzystano ogólne dane dotyczące występowania chorób układu pokarmowego u dzieci.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Choroba refluksowa u dzieci: Zidentyfikowano rekomendacje dotyczące klasy leków – inhibitory pompy protonowej, do których należą lansoprazol, omeprazol oraz pantoprazol (NSSPGHAN, ESPGHAN 2011). Wytyczne wskazują, iż IPP są wskazane w leczeniu GERD w ogólnej populacji dzieci. Badania

wskazują, że u dzieci w wieku 1–10 lat, a jeszcze w większym stopniu u niemowląt do 6. miesiąca życia, dawka w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest mniejsza niż u starszych dzieci i młodzieży. IPP nie należy podawać niemowlętom z nieswoistymi objawami (takimi jak płacz, drażliwość), u których nie potwierdzono rozpoznania GERD. W ogólnej populacji dzieci, inhibitory pompy protonowej (IPP) są skuteczniejsze niż H2-blokery w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku oraz w łagodzeniu objawów choroby refluksowej przełyku, co wynika z ich dłuższego działania oraz hamowania wydzielania kwasu. Według Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2008, zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w leczeniu choroby refluksowej u dzieci. Nie zaleca się rutynowego stosowania inhibitorów pompy protonowej u noworodków.

Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci: zidentyfikowano rekomendacje dotyczące klasy leków – IPP, do których należą lansoprazol, omeprazol oraz pantoprazol (NSSPGHAN, ESPGHAN 2011). Wytyczne opisują jedynie sytuację zapalenia błony śluzowej żołądka przebiegającą z zakażeniem *Helicobacter Pylori* (HP). Decyzja o leczeniu *H. pylori* w przebiegu zapalenia żołądka bez zdiagnozowanej choroby wrzodowej dwunastnicy lub żołądka powinna być przedmiotem oceny lekarza w przypadku indywidualnego pacjenta z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści z leczenia. W eradykacji HP pierwszy schemat leczenia obejmuje: potrójna terapia złożona z inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny i klarytromycyny lub imidazolu, albo terapia sekwencyjna. Czas trwania potrójnej terapii wynosi 7-14 dni.

Choroba wrzodowa u dzieci: Zidentyfikowano pozytywną rekomendację dotyczącą klasy leków – IPP, do których należą lansoprazol, omeprazol oraz pantoprazol (NSSPGHAN, ESPGHAN 2011). Wytyczne dotyczą jedynie sytuacji choroby wrzodowej żołądka przebiegającej z zakażeniem HP, gdzie eradykacja Hp obejmuje terapię skojarzoną z udziałem IPP.

Według Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii wskazania do leczenia zakażenia HP u dzieci stanowi przewlekła choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy aktywna lub przebyta oraz zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci. Zalecany schemat terapeutyczny stosowany u dzieci jest taki sam jak u dorosłych. Schemat obejmuje zastosowanie m.in.: omeprazol 1 mg/kg (m.c.)/dobę, maks. 2 razy 20 mg/dobę.

Nie zidentyfikowano rekomendacji klinicznych dla stosowania IPP w populacji dziecięcej do 2 roku życia przy długotrwałym stosowaniu NLPZ.

Nie zidentyfikowano rekomendacji klinicznych dla zastosowania ranitydyny oraz sukralfatu w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Nie odnalezionych żadnych rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-2/2013, Stosowanie lansoprazolu, omeprazolu, pantoprazolu, ranitydyny oraz sukralfatu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 239/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa
(ICD-10: C92.1)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono przekonujących danych w badaniach klinicznych dotyczących wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1). Nie znaleziono również rekomendacji w zakresie finansowania anagrelidu ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ z 02-10-2013, pismo znak MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13, dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1”. Kod C92.1 oznacza przewlekłą białaczkę szpikową.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

ICD-10: C92.1 – Przewlekła białaczka szpikowa

Są to guzy złośliwe wywodzące się z komórek macierzystych szpiku. Markery klonalności stwierdza się we wszystkich 3 liniach mieloidalnych oraz w części limfocytów B i T, co potwierdza ich niedojrzałość. Jest to rzadka choroba, występująca z częstością 1,25 : 100 000. Rzadko stwierdza się ją u dzieci, pojawia się u osób w wieku średnio 50 lat, z niewielką przewagą mężczyzn.

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz/CML) to choroba spowodowana wzajemną translokacją między chromosomami 9. a 22., skutkującą przemieszczeniem protoonkogenu ABL z chromosomu 9. na chromosom 22. i jego fuzją ze znajdującym się na tym chromosomie genem BCR, dającą produkt białkowy (kinazę tyrozynową) o wielkości 210 kD. W badaniu cytogenetycznym stwierdza się pojawienie się chromosomu zwanego chromosomem Filadelfia (Ph). Napromieniowanie jest jedynym znanym czynnikiem predyspozycyjnym.

Choroba jest dwufazowa lub trzyfazowa – faza przewlekła, akceleracja i przełom blastyczny; 50% chorych przechodzi bezpośrednio z fazy przewlekłej do przełomu blastycznego. Faza przewlekła występuje u >85 % chorych. Czas jej trwania jest zmienny (najczęściej 3-6 lat, średnio 4,2 lat). Akceleracja charakteryzuje się wzrostem parametrów krwi obwodowej i organomegalią oporną na leczenie; niektórzy chorzy mają objawy ogólne m.in. ogólne osłabienie. Przełom blastyczny przypomina ostrą białaczkę z > 20% blastów i promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku.

30% chorych nie ma objawów w momencie rozpoznania; zmiany stwierdza się po rutynowej kontroli morfologii. Chorzy skarżą się na męczliwość, osłabienie, utratę masy ciała, nadmierne pocenie się. Splenomegalia występuje u >75%; może powodować bóle w nadbrzuszu i uczucie pełności w jamie brzusznej.



Występuje skaza moczanowa, plamienie (krwawienie), zawały śledziony i czasami priapizm. Objawy obejmują średnią do dużej splenomegalię (40% > 10 cm), hepatomegalię (2%), rzadko limfadenopatię. Czasami stwierdza się objawy leukostazy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Anagrelid (Xagrid, Thromboreductin), Kod ATC: L01 XX35, Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

Postać farmaceutyczna: 0,5 mg kapsułki twarde. Nieprzezroczysta biała kapsułka twarda z nadrukowanym symbolem „S 063”.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań in vitro i in vivo potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki krwi.

W badaniach in vitro megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie in vivo zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Anagrelid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia. Oceniane wskazanie nie występuje w ChPL Xagrid.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Xagrid - 14.03.1997 (FDA)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: Xagrid - 16.11.2004; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.11.2009.

Nie odnaleziono informacji o dacie dopuszczenia i rejestracji produktu Thromboreductin.

Alternatywne technologie medyczne

W terapii tombocytozy w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU), aferezę oraz leki antyagregacyjne.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 11 opisów przypadków i badań obserwacyjnych dotyczących terapii przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10:C92.1) za pomocą anagrelidu.

Wyniki dwóch najliczniejszych badaniach obserwacyjnych (Silver 2005, Fruchtman 2005) bez grupy kontrolnej sugerują skuteczność anagrelidu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-7,1), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań w kierunku mielofibrozy.

W badaniu Kim 2011 sprawdzano znaczenie działań niepożądanych dotyczących nerek podczas leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu (ANA). Interwencję kontrolną stanowiło leczenie hydroksymocznikiem (HU) lub upuszczanie krwi. Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych ANA wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu było statystycznie istotne i wynosiło 3.89 [C.I.: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu do wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesiąca od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła hiperpotasemiczna kwasica kanalików nerkowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający Anagrelid jest obecnie finansowany we wskazaniu rejestracyjnym w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1577,53 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg. Oceniane wskazanie jest wskazaniem nie ujętym w ChPL produktu leczniczego Xagrid; nie odnaleziono ChPL Thromboreductin.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą stosowania anagrelidu w terapii przewlekłej białaczki szpikowej.

W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 roku (publikacja O'Brien 2012), anagrelid jest wskazany, obok hydroksymocznika, aferezy oraz leków antyagregacyjnych, jako jedna z opcji leczenia objawowej trombocytozy w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej. Przy doborze metody leczenia należy uwzględnić: wiek pacjenta, czynniki ryzyka choroby zakrzepowej oraz zaawansowanie trombocytozy.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-20/2013, Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1), październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.