



**Protokół nr 15/2012  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 18 czerwca 2012 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. [REDACTED]
4. [REDACTED]
5. [REDACTED]
6. [REDACTED]
7. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt 4 porządku obrad)
8. [REDACTED]

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED]

[REDACTED] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej w RK)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Rekomendacji w Biurze Prezesa - BP)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDACTED] (Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń w RK)

[REDACTED] (Dział Programów Zdrowotnych w OT)



[REDAKTURA] (Dział Rekomendacji w BP)

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDAKTURA] (Dział Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń w RK)

[REDAKTURA]

[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDAKTURA] (Dział Rekomendacji w BP)

[REDAKTURA] (Dział Programów Zdrowotnych w OT)

[REDAKTURA] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)

[REDAKTURA]

Lista obecności stanowi załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

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 stanowisk w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczeń:
  - 1) MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84,
  - 2) MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85,
5. Przygotowanie opinii w sprawie wydania przez Ministra Zdrowia z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie:
  - 1) leków stosowanych w transplantologii,
  - 2) leków stosowanych w hematologii i hematoonkologii,
  - 3) leków stosowanych po przeszczepach twarzy.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „octan abirateronu” we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „erybulina (HALAVEN)” we wskazaniu: leczenie pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu zdrowotnego „Zdrowe Kielce - profilaktyka zachorowań na choroby cywilizacyjne”.
9. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:
  - 1) „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci nowonarodzonych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Polanicy-Zdroju” (Miasto Polanica-Zdrój),
  - 2) „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Bogoria” (Gmina Bogoria),
  - 3) „Program szczepień profilaktycznych dzieci przeciwko pneumokokom na lata 2012-2014” (Miasto Brzeg Dolny),
  - 4) „Program szczepień profilaktycznych dzieci w wieku 3 lat, przeciwko pneumokokom” (Miasto Otwock).
10. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył [REDAKTOR] Rady.

Na wstępie, [REDAKTOR] poinformował Radę o konieczności podjęcia przez nią w dniu dzisiejszym uchwały, w sprawie leków *off-label* zawierającej jednoznaczne stanowisko Rady. Poprosił też o rozpatrzenie tego punktu porządku obrad w pierwszej kolejności.

**Ad.2.** Prowadzący posiedzenie zaproponował zmianę porządku obrad. W pierwszej kolejności Rada postanowiła rozpoznać pkt 5 porządku obrad.

**Ad.3.** Konflikty interesów zgłosili:

- 1) [REDAKTOR], który w wyniku głosowania: 0 głosów za, 6 głosów przeciw - nie został wyłączony z prac i głosowania nad tematem objętym punktem 6 porządku obrad,
- 2) [REDAKTOR], który w wyniku głosowania: 0 głosów za, 6 głosów przeciw - nie został wyłączony z prac i głosowania nad tematem objętym punktem 4 porządku obrad,
- 3) [REDAKTOR], który w wyniku głosowania: 0 głosów za, 6 głosów przeciw - nie został wyłączony z prac i głosowania nad tematem objętym punktem 5 porządku obrad.

**Ad.5.** Prowadzący posiedzenie poinformował obecnych, że Minister Zdrowia wniósł o ponowne rozpatrzenie uchwały Rady dotyczącej leków *off-label* podjętej na poprzednim posiedzeniu, dlatego temat zostanie rozpoznany ponownie.

Następnie analitycy AOTM przedstawili:

[REDAKTOR], przy pomocy prezentacji, informacje z opracowania „Stosowanie leków w hematologii (wymienionych w załączniku do zlecenia MZ z dnia 15 czerwca 2012 r.) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL”.

[REDAKTOR], przy pomocy prezentacji, najistotniejsze informacje z opracowań „Stosowanie leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania

odmiennych niż określone w CHPL Aciclovirum, Acidum mycophenolicum, Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, Valganciclovirum” oraz „Stosowanie leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL Acidum mycophenolicum, Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, Valganciclovirum”.

Projekty stanowisk przedstawił [REDAKTOWANE].

Następnie, prowadzący posiedzenie otworzył dyskusję nad omawianym problemem.

Próba połączenia z ekspertem [REDAKTOWANE], który zgłosił gotowość wzięcia udziału w telekonferencji podczas posiedzenia, nie powiodła się. Członkowie Rady uznali, że nie widzą konieczności przekładania głosowania.

Po przeprowadzeniu dyskusji, Rada przyjęła uchwały będące jej opiniami:

- 1) w sprawie leków stosowanych w transplantologii: w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu,
- 2) w sprawie leków stosowanych w hematologii i hematologii: w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu,
- 3) w sprawie leków stosowanych po przeszczepach twarzy: w wyniku głosowania: 6 głosów za, 2 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 4 do protokołu.

**Ad.4.** Z powodu zmiany porządku obrad i związanego z tym opóźnienia, prowadzący posiedzenie postanowił w pierwszej kolejności przeprowadzić telekonferencję z ekspertem [REDAKTOWANE]. Ekspert zgłosił konflikt interesów.

Następnie analitycy AOTM przedstawili:

[REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-0450 „Leczenie chłoniaków niezajrniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.

[REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-0451 „Leczenie chłoniaków niezajrniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.

Projekty stanowisk przedstawił [REDAKTOWANE].

W wyniku pozyskanych informacji oraz dyskusji Rada przyjęła uchwały będące jej stanowiskami:

- 1) w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 5 do protokołu,
- 2) w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik nr 6 do protokołu.

**Ad.6.** [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-431-26/2011 „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”.

Z kolei, projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

Następnie, prowadzący posiedzenie otworzył dyskusję nad omawianym tematem, w trakcie której głos zabrało kilku członków Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 5 głosami za przy 3 głosach przeciw przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 7 do protokołu.

**Ad.7.** [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawiła najistotniejsze informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-431-24/2011 „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady [REDAKTOWANE].

Po krótkiej dyskusji prowadzący posiedzenie poddał pod głosowanie treść uchwały.

Rada 8 głosami za, przy 0 głosach przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 8 do protokołu.

**Ad.8.** [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawiła informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-441-142/2012 dotyczące projektu programu zdrowotnego „Zdrowe Kielce – profilaktyka zachorowań na choroby cywilizacyjne” realizowanego przez Miasto Kielce.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady [REDAKTOWANE].

Po krótkiej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 9 do protokołu.

**Ad.9.1.** [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawił informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-441-53/2012 dotyczące projektu programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci nowonarodzonych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Polanicy-Zdroju” realizowanego przez miasto Polanica-Zdrój.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

Po krótkiej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 10 do protokołu.

**2.** [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawił informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-441-61/2012 dotyczące projektu programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Bogoria” realizowanego przez gminę Bogoria.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

Po krótkiej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 11 do protokołu.

**3.** [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawił informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-441-90/2012 dotyczące projektu programu zdrowotnego „Program szczepień profilaktycznych dzieci przeciwko pneumokokom na lata 2012-2014” realizowanego przez miasto Brzeg Dolny.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

Po krótkiej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 12 do protokołu.

4. [REDAKTOWANE] na podstawie prezentacji przedstawił informacje z Raportu Nr: AOTM-OT-441-101/2012 dotyczące projektu programu zdrowotnego „Szczepienia profilaktyczne dzieci w wieku lat 3 i 4, przeciwko pneumokokom” realizowanego przez miasto Otwock.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady [REDAKTOWANE].

Po krótkiej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 13 do protokołu.

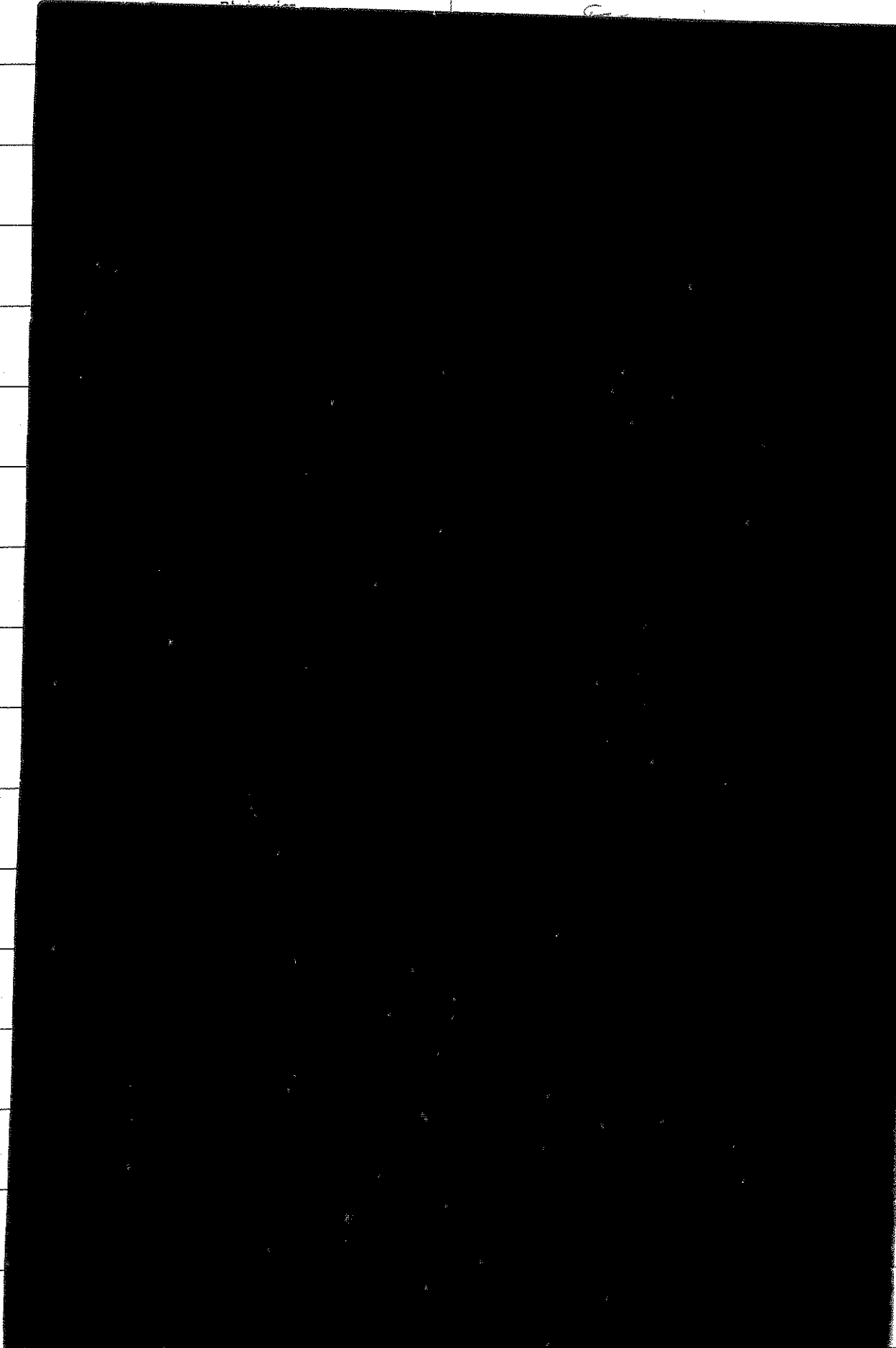
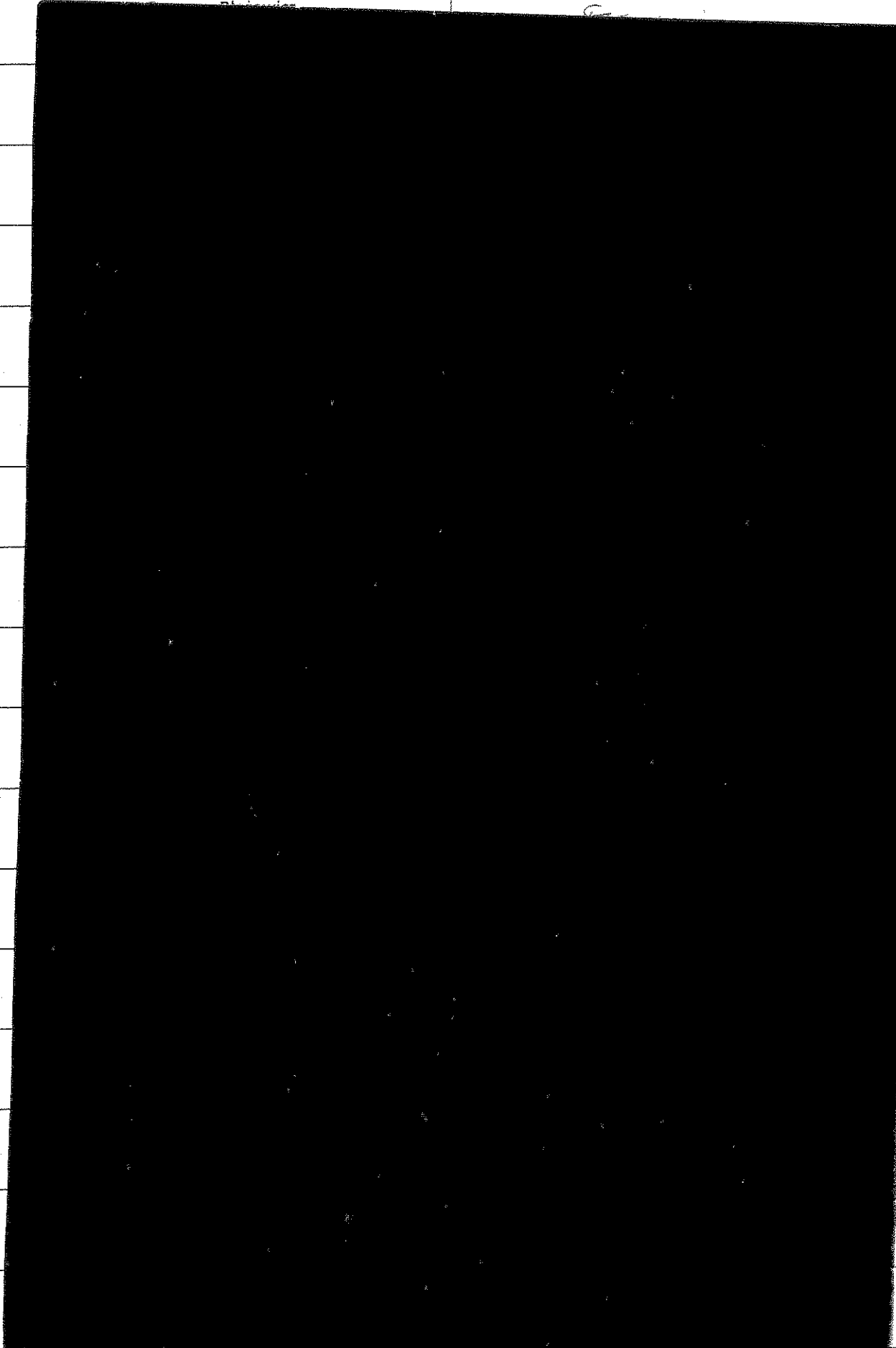
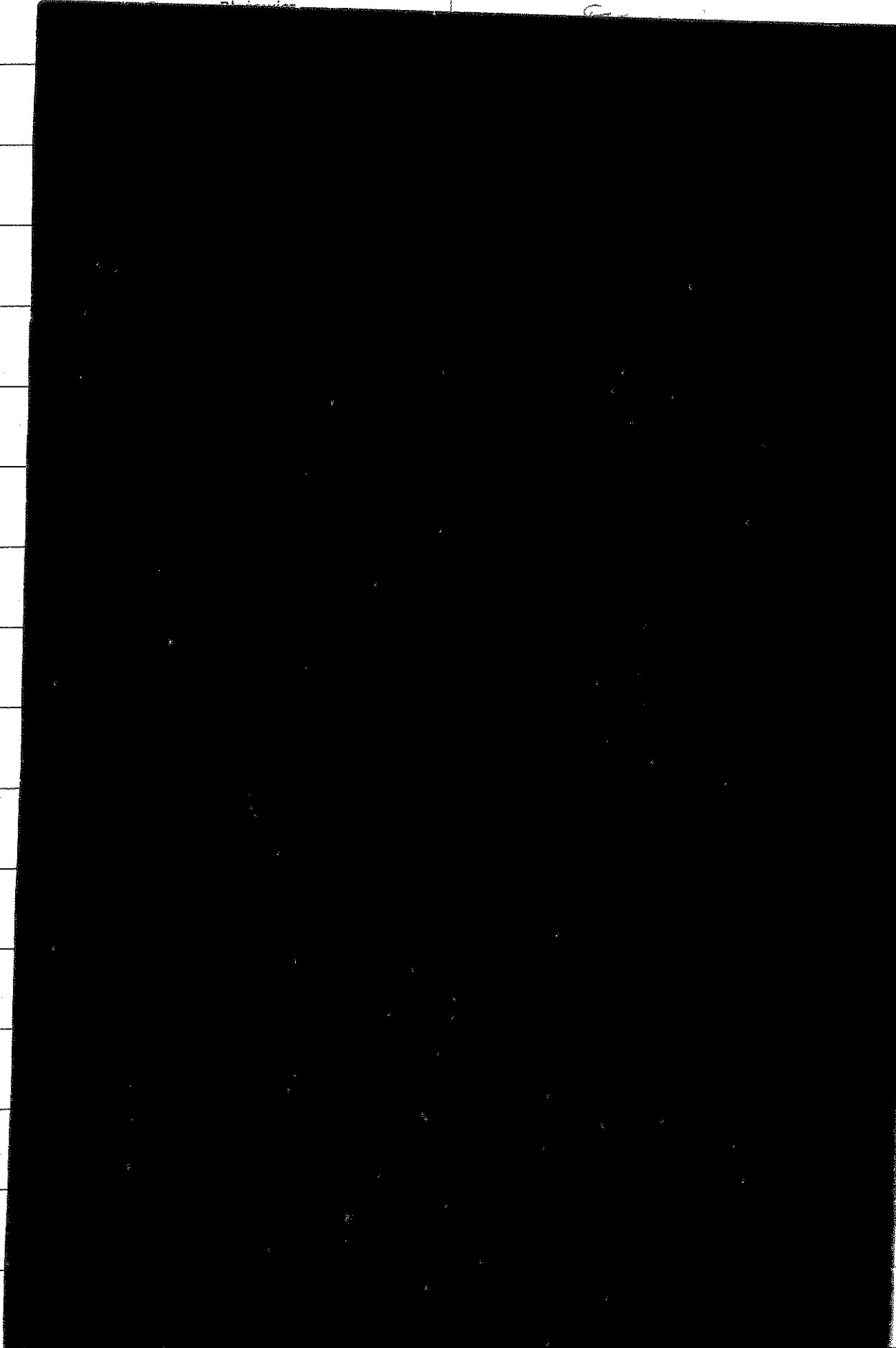
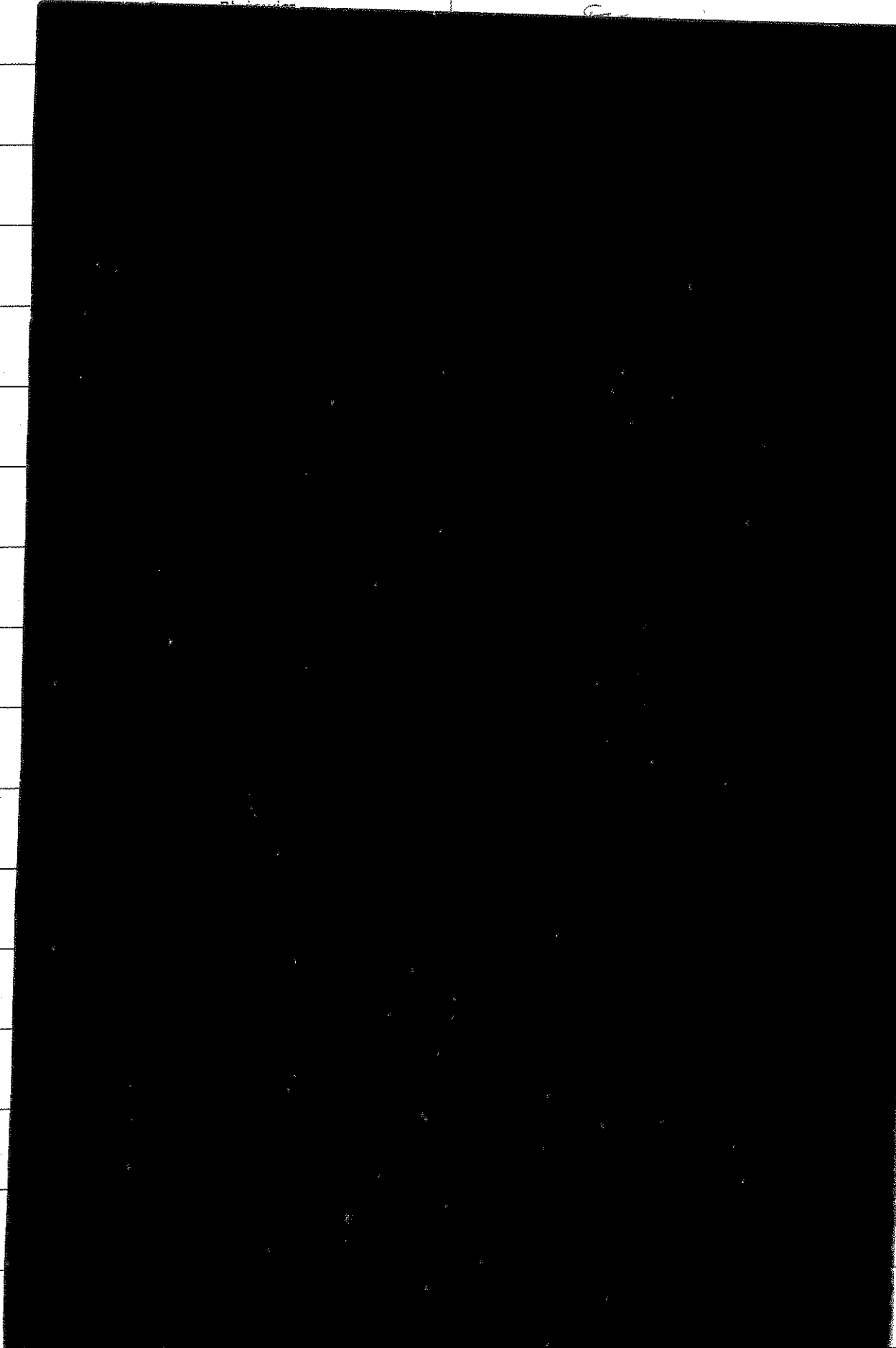
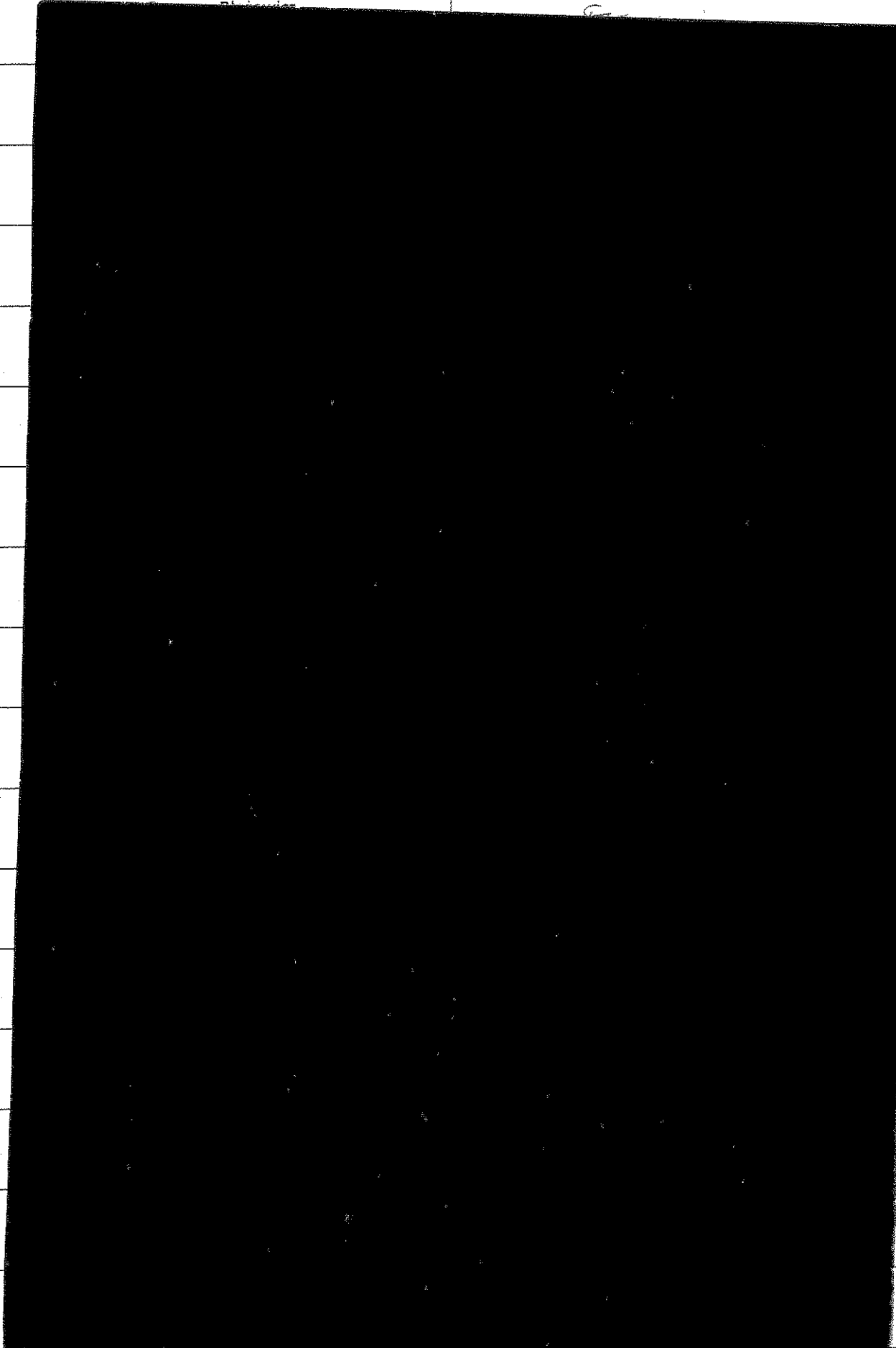
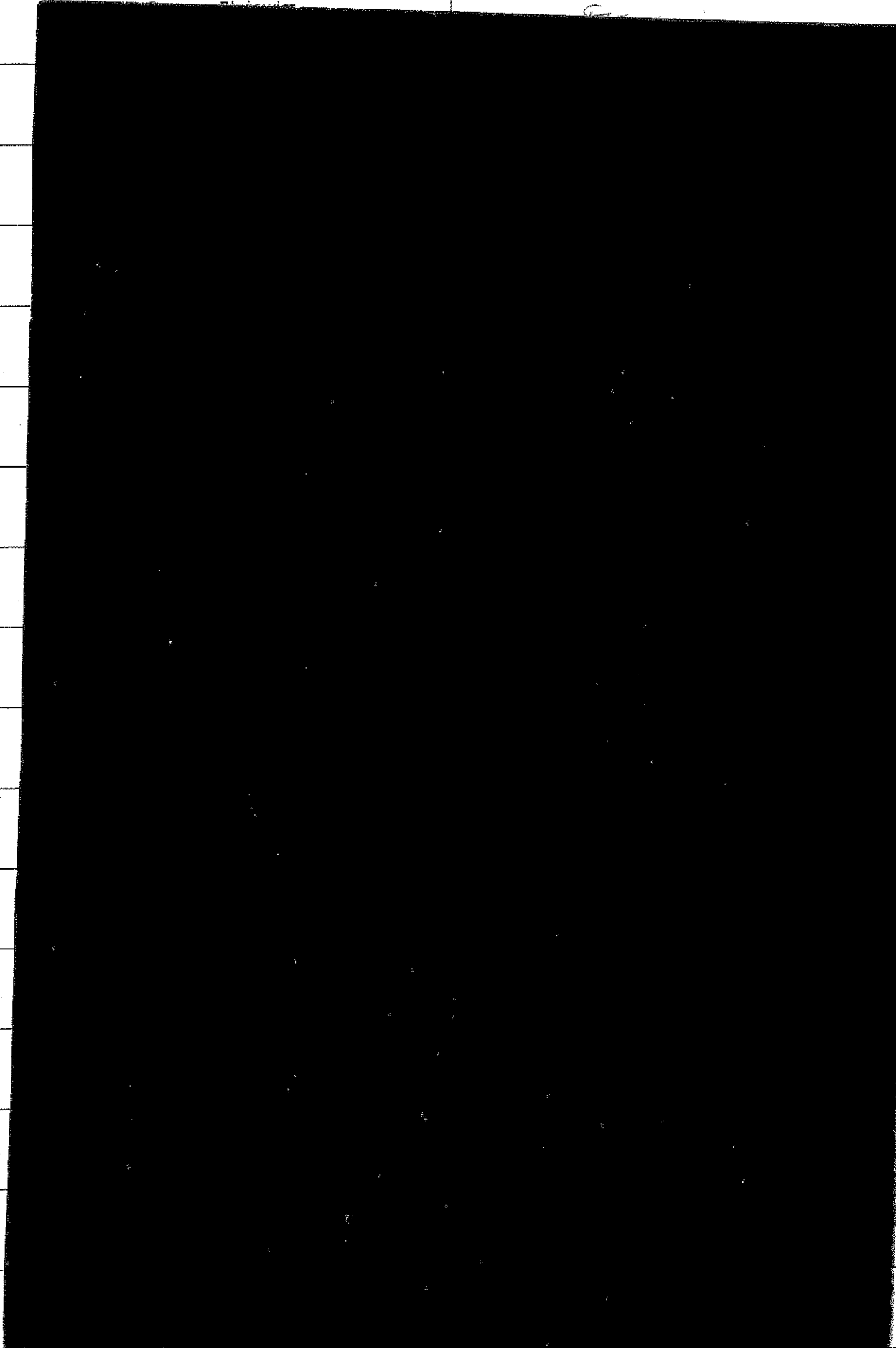
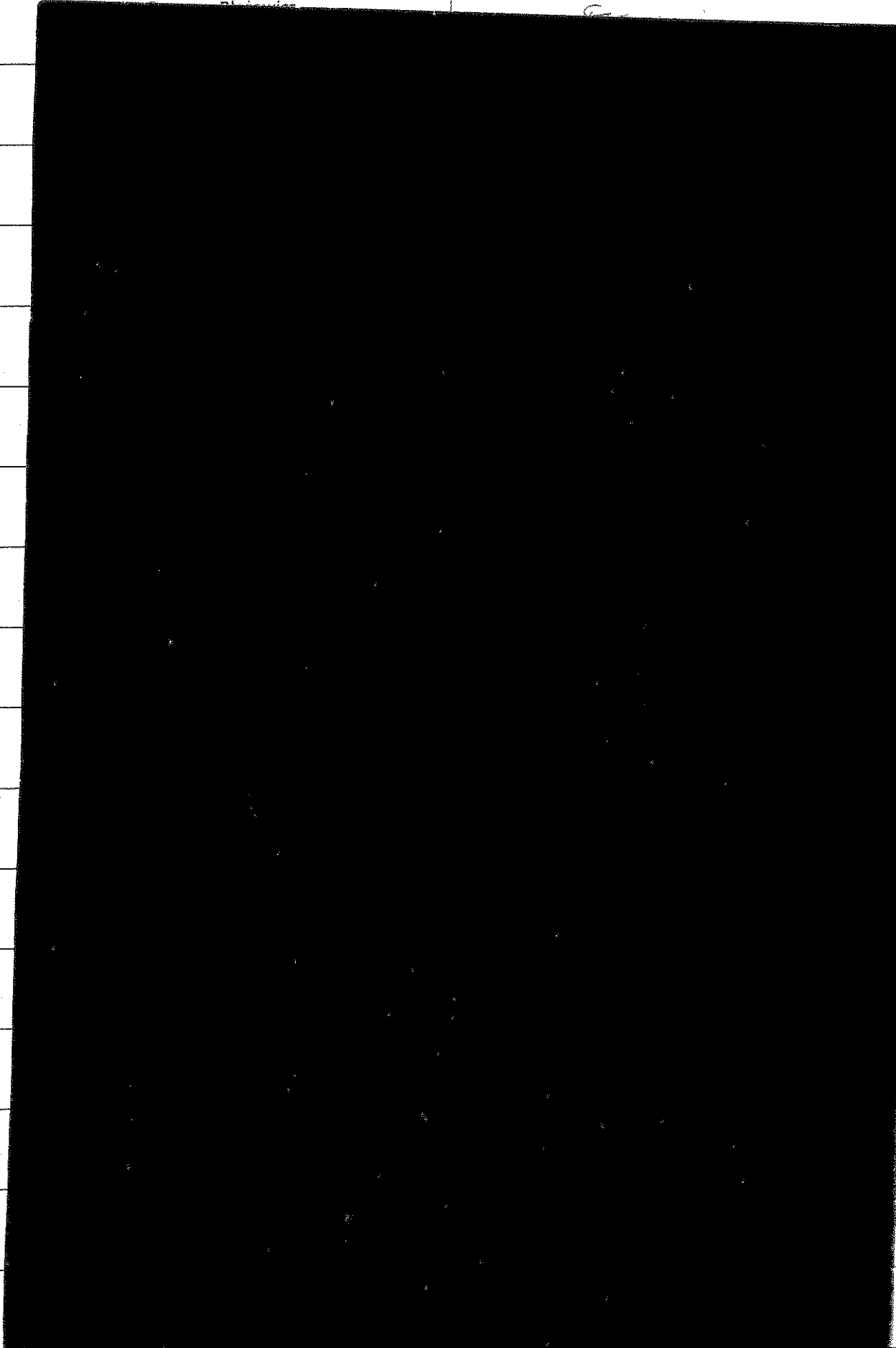
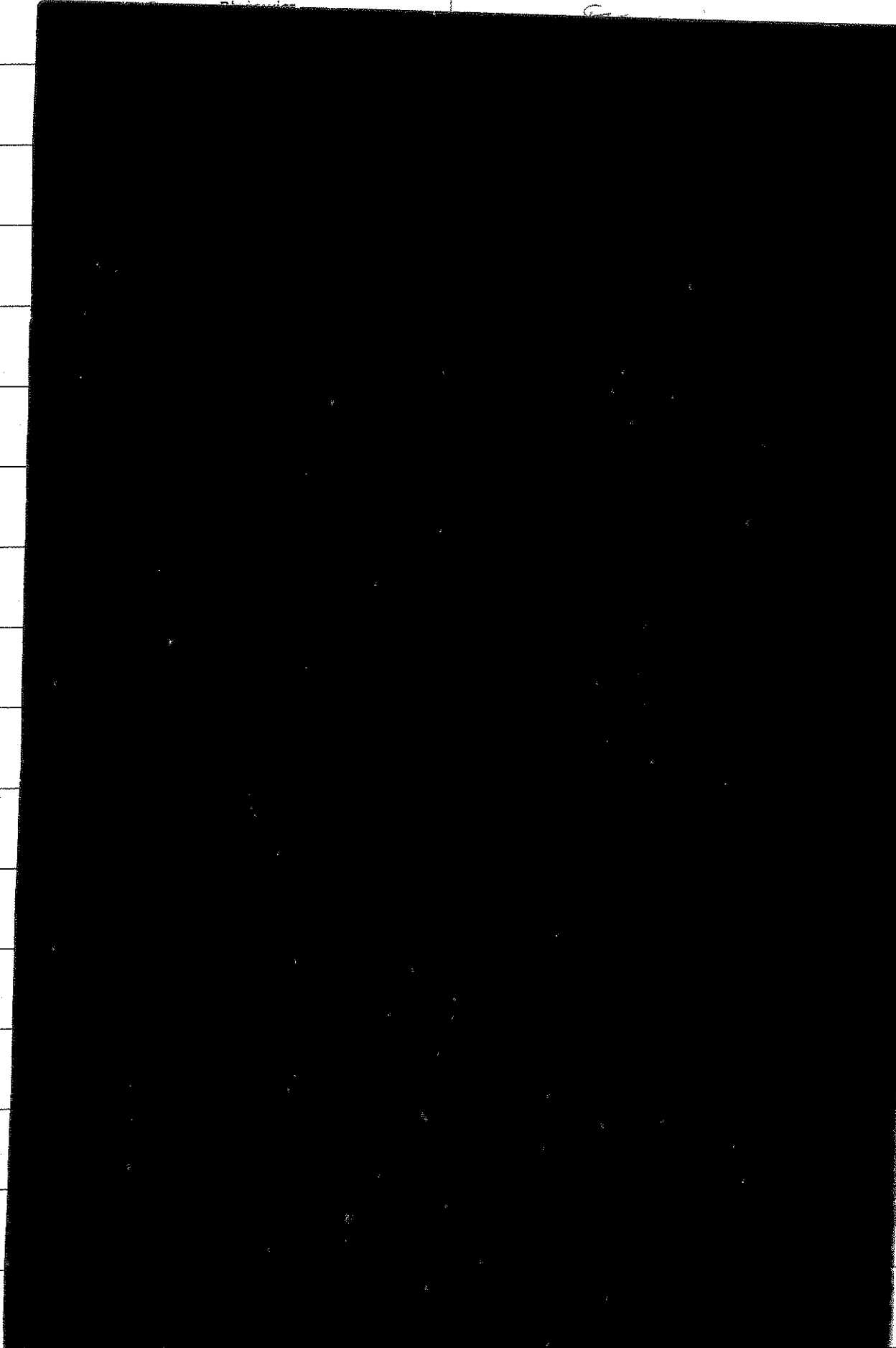
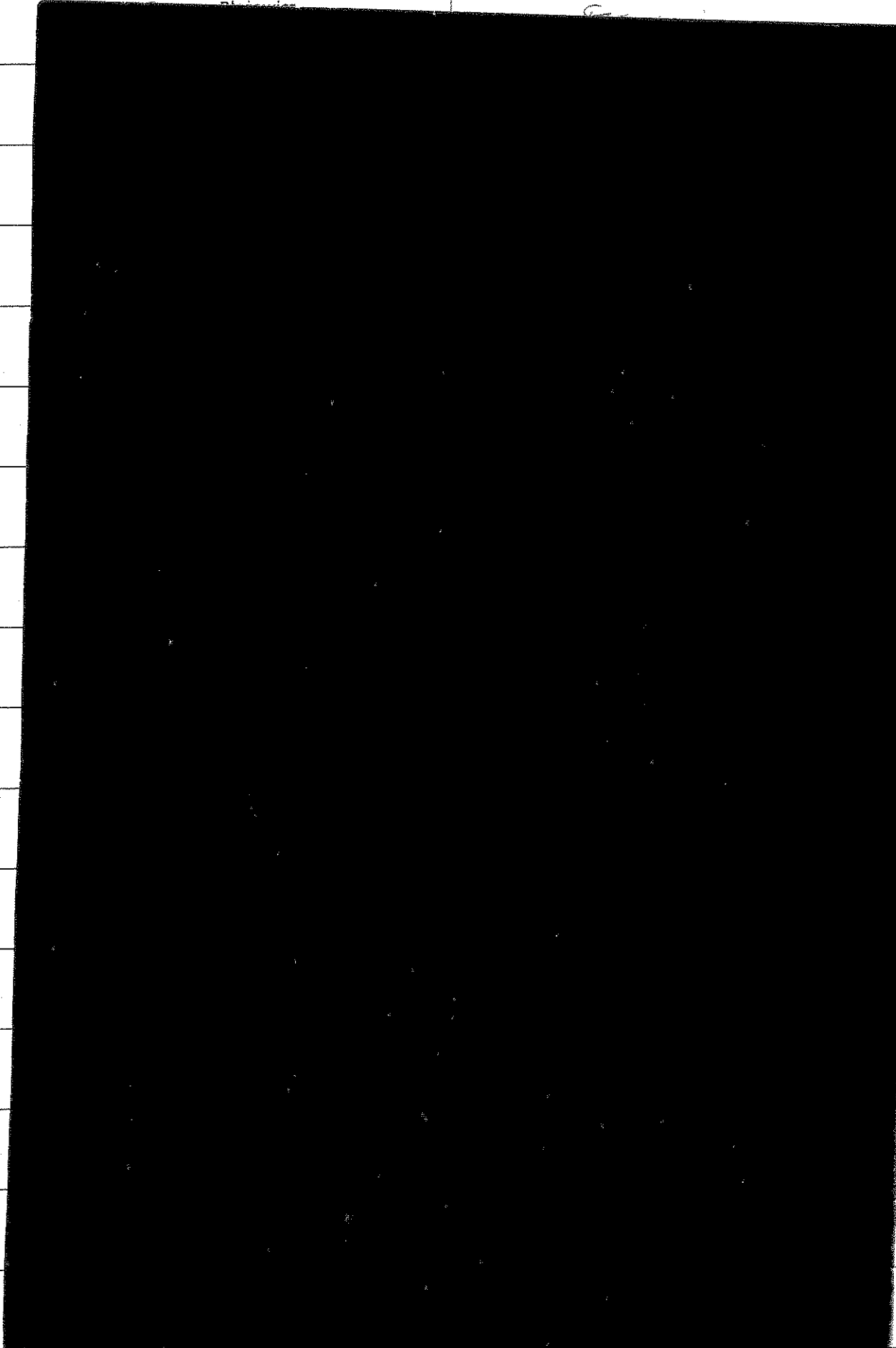
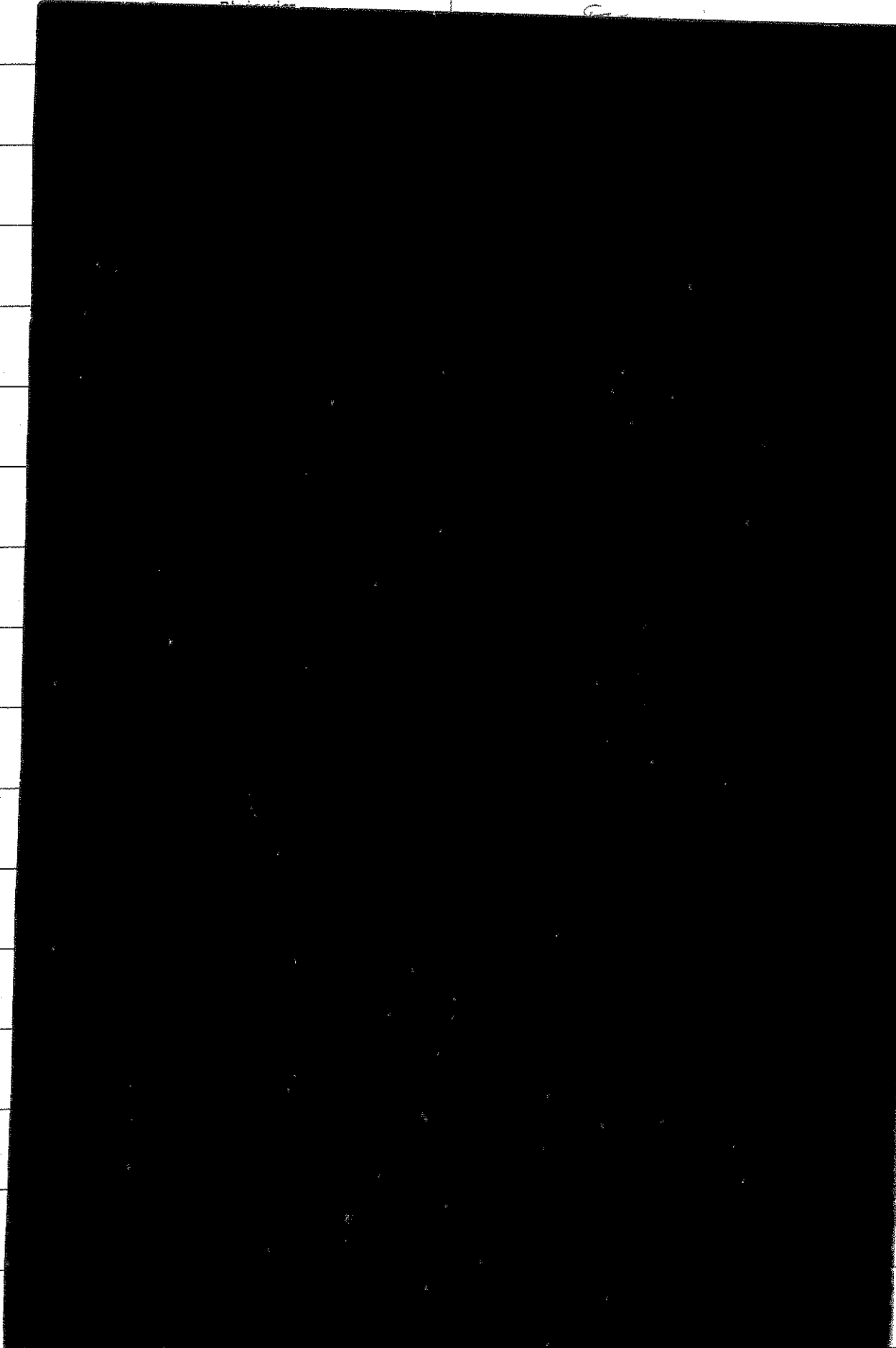
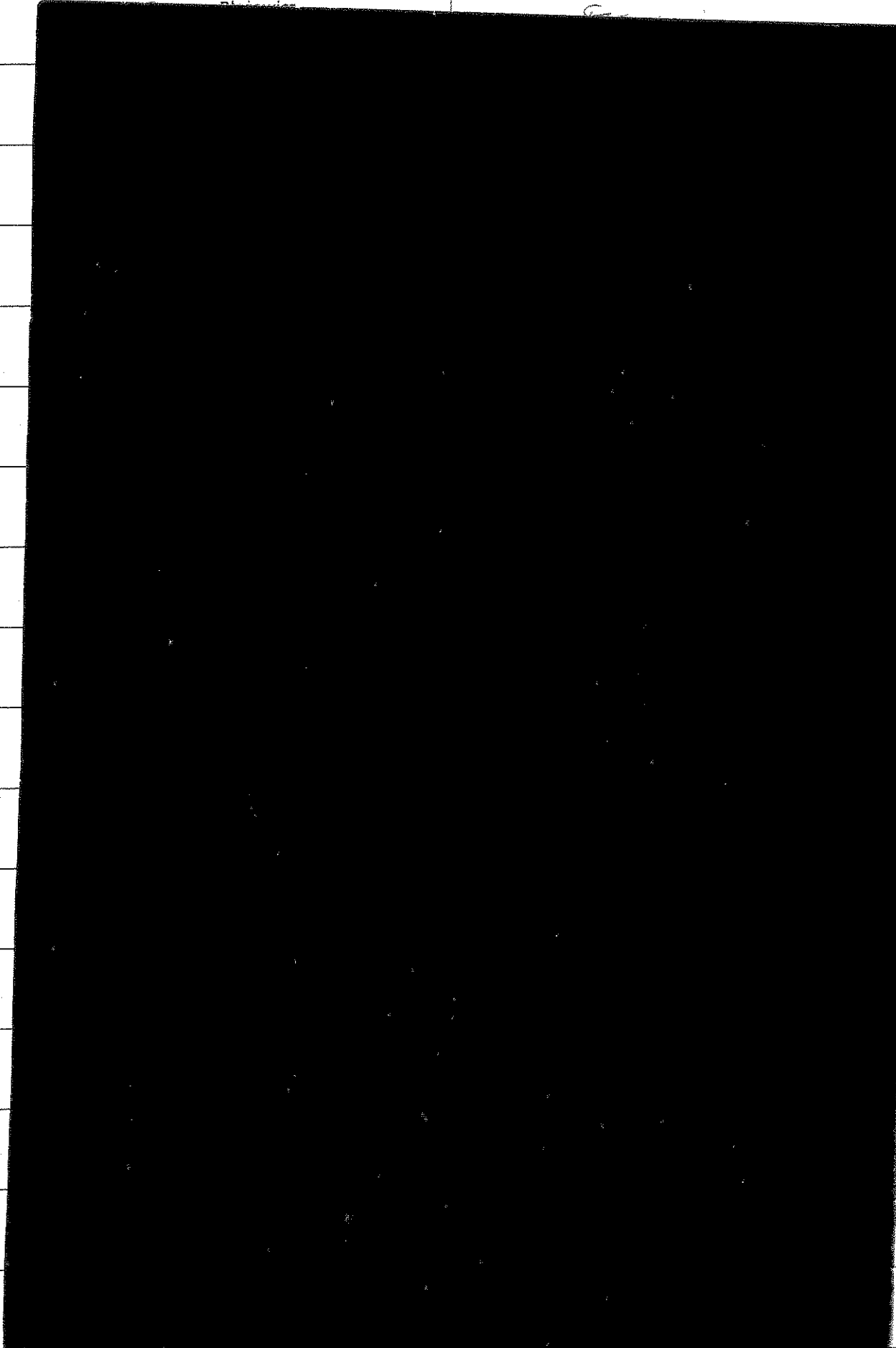
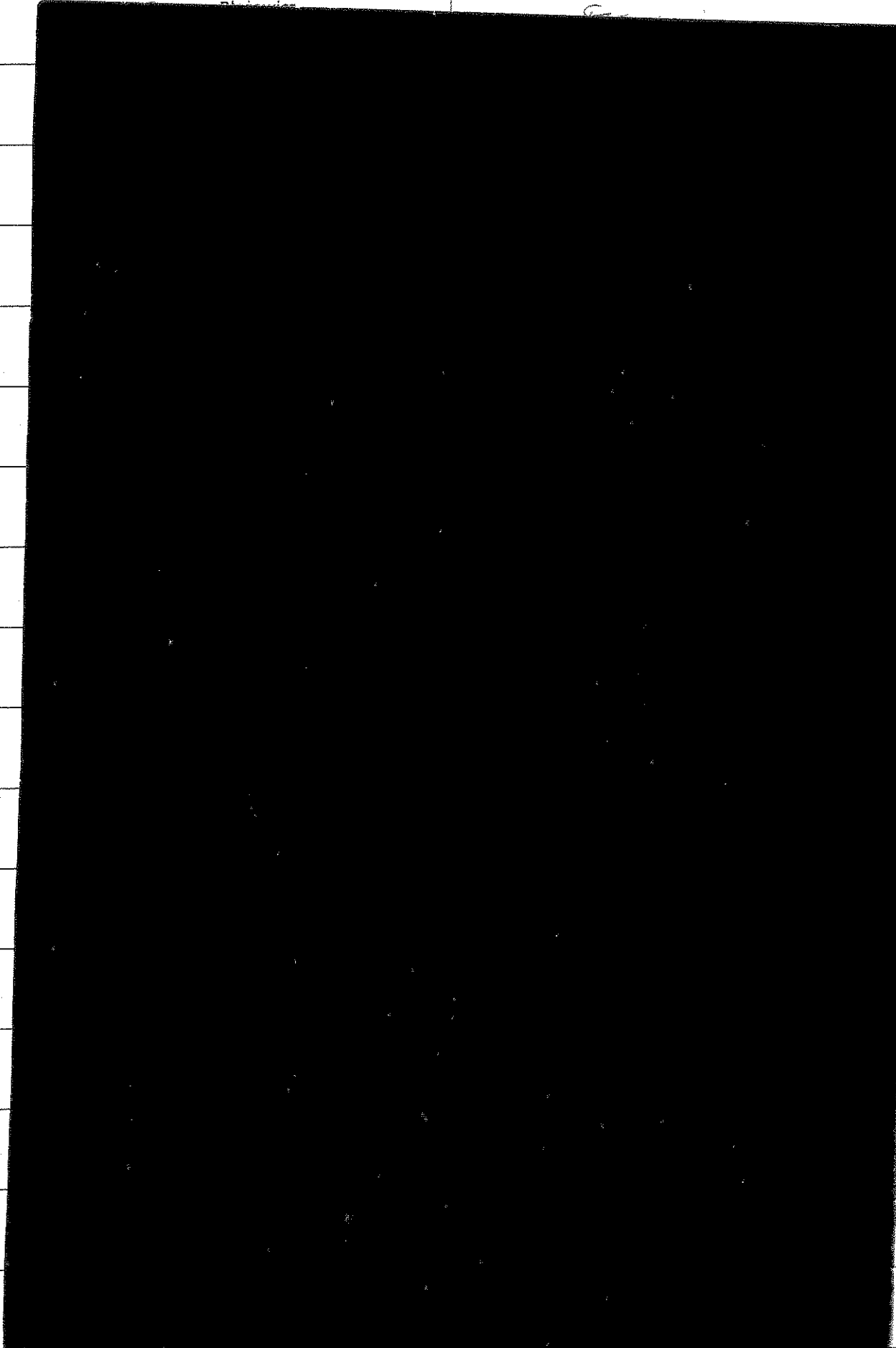
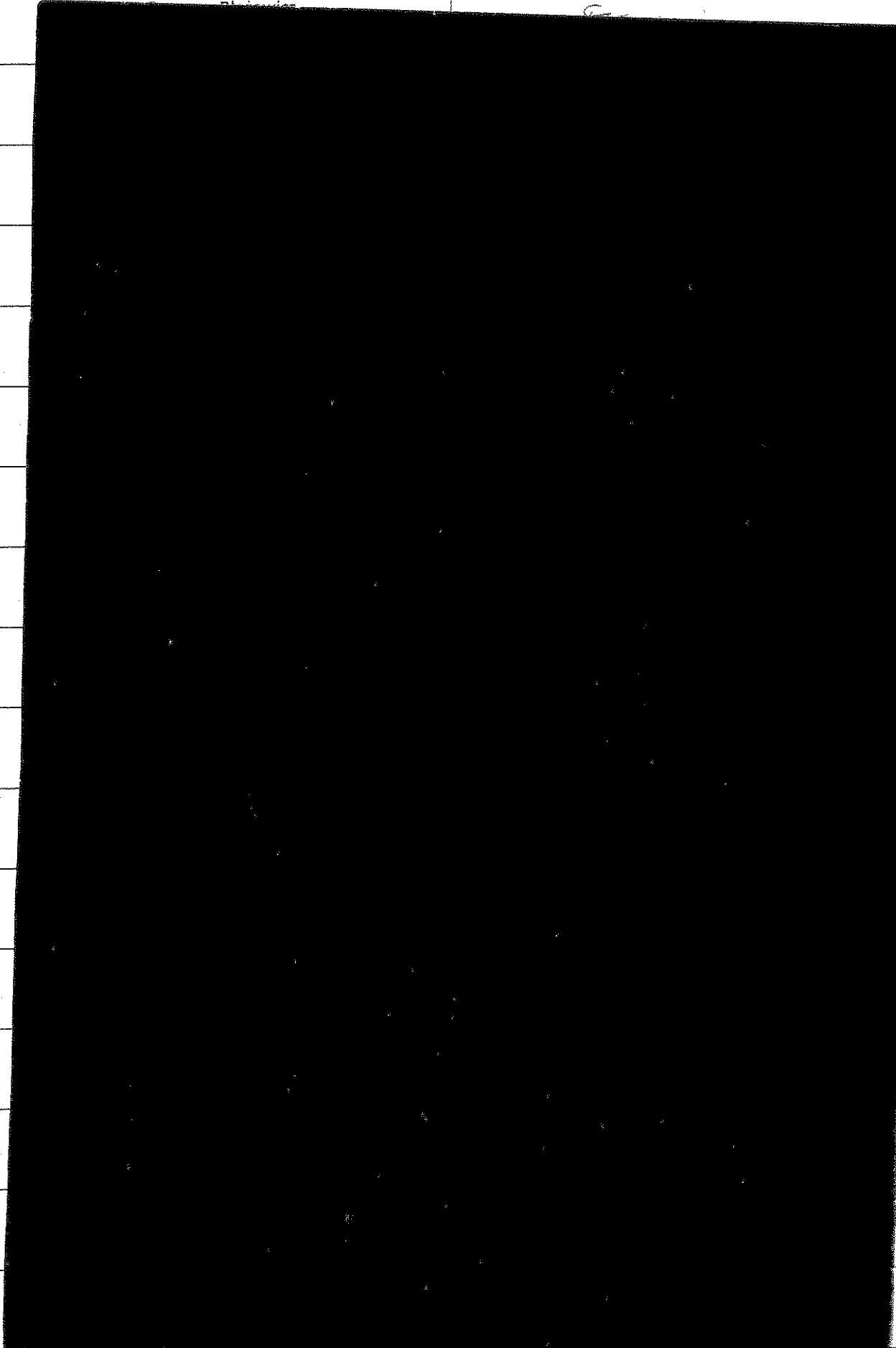
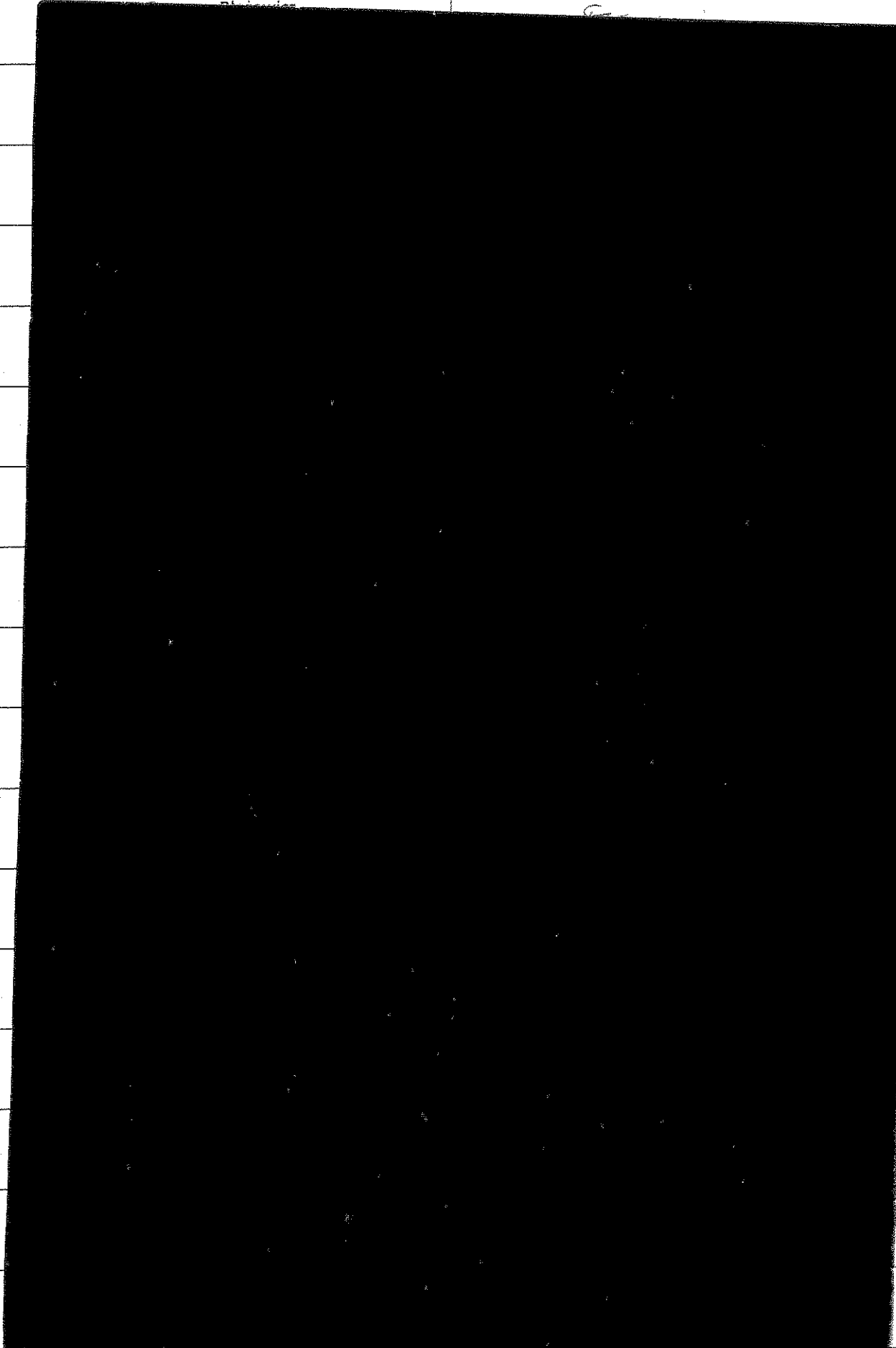
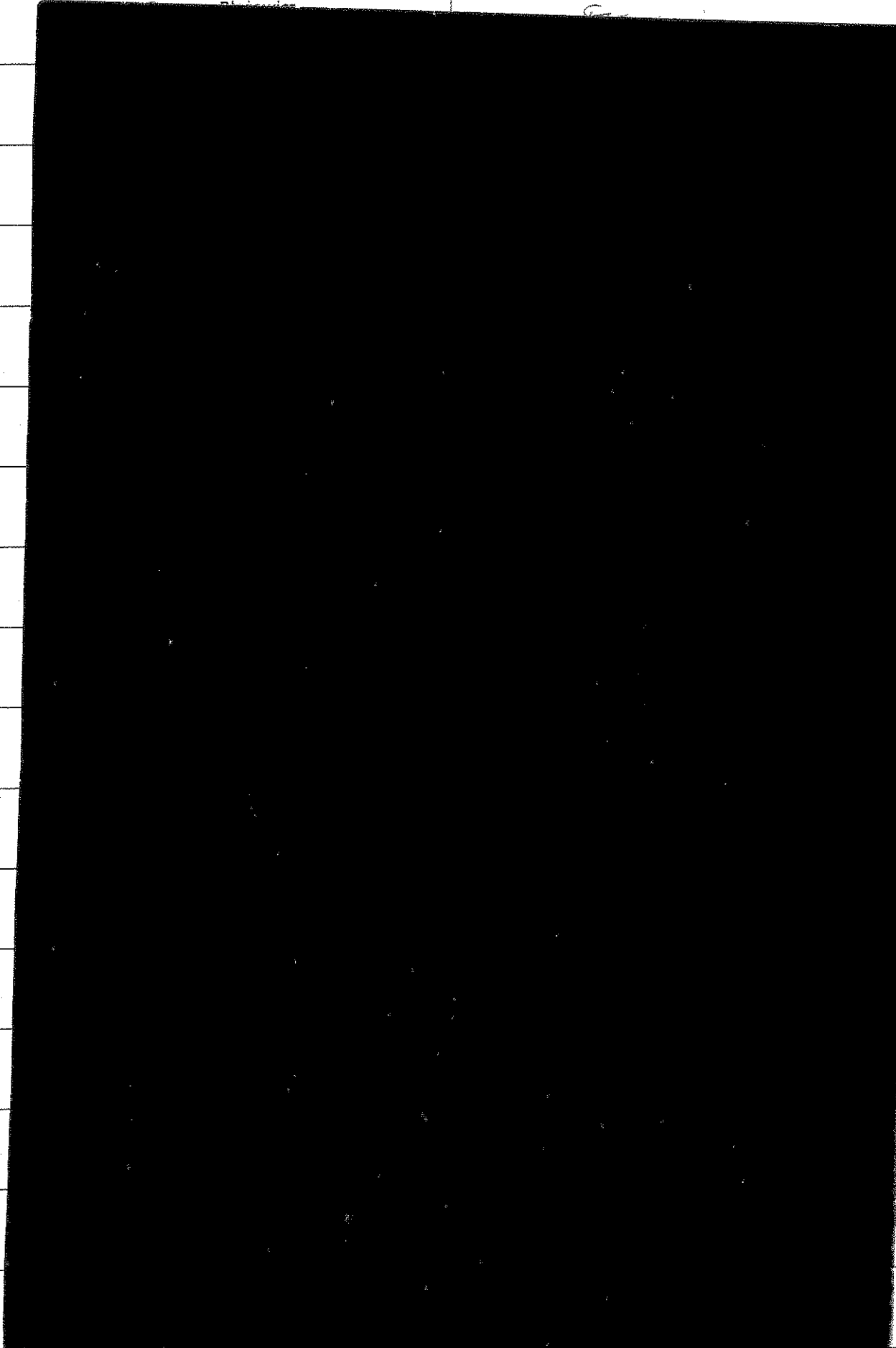
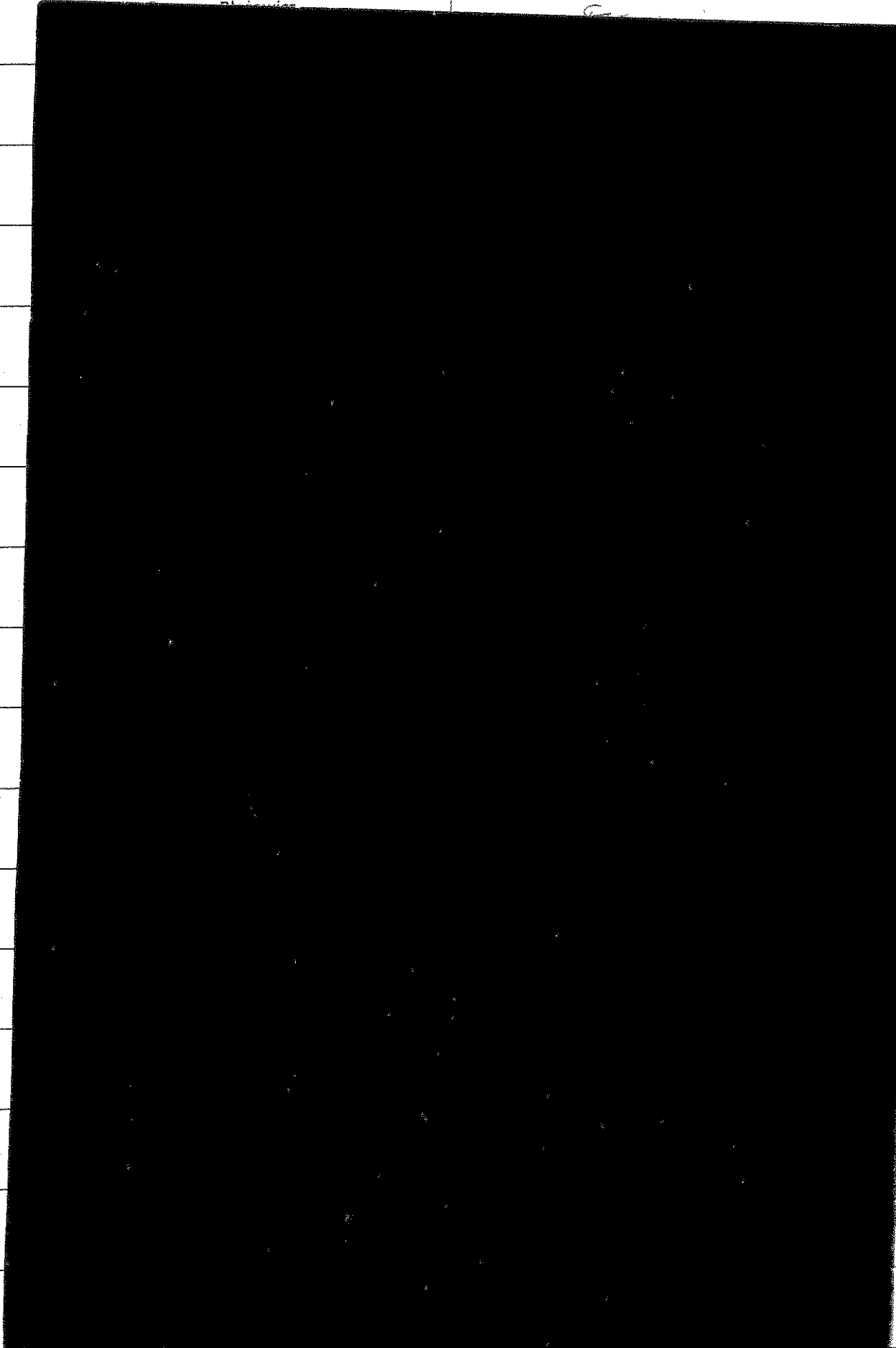
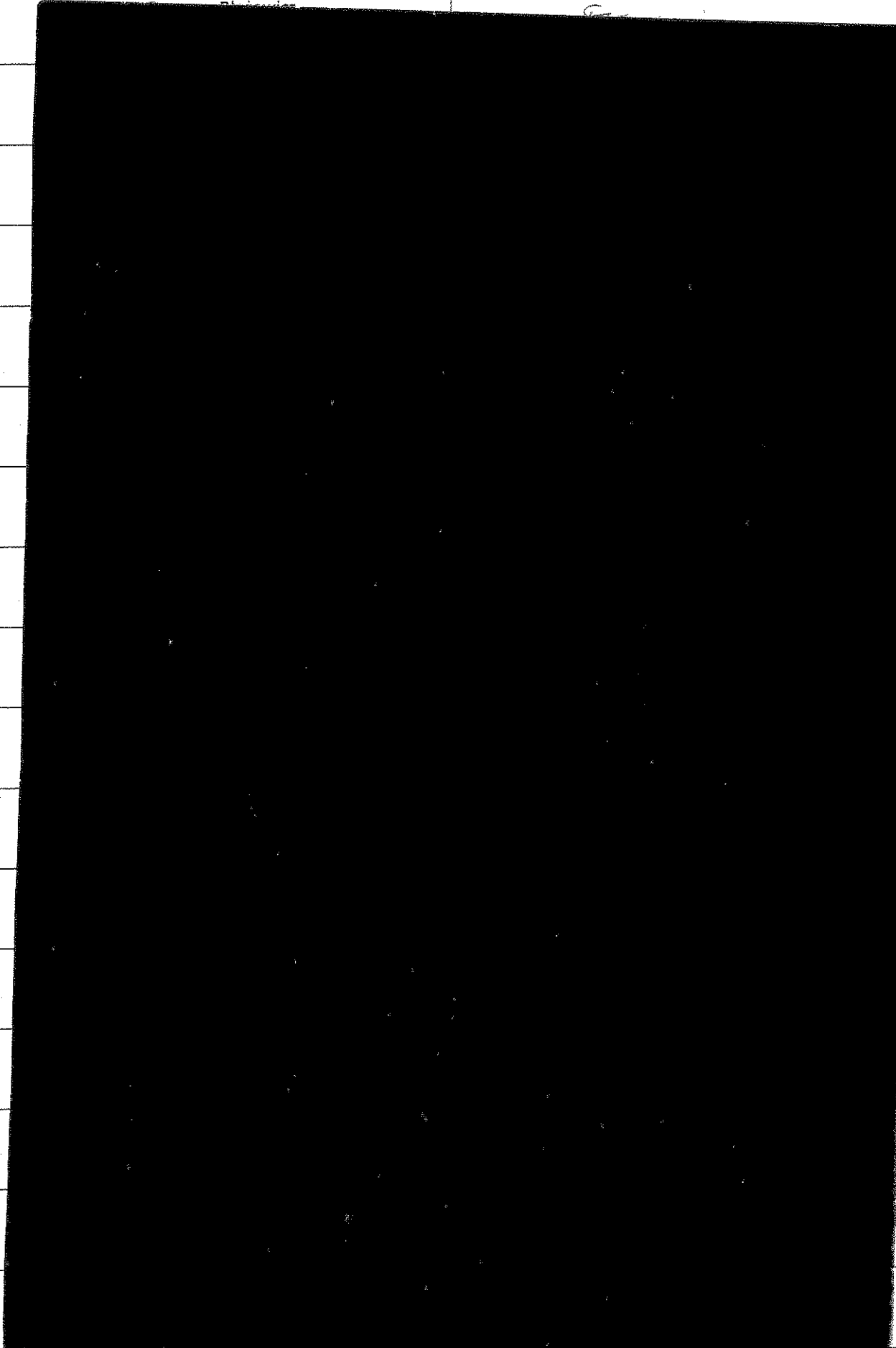
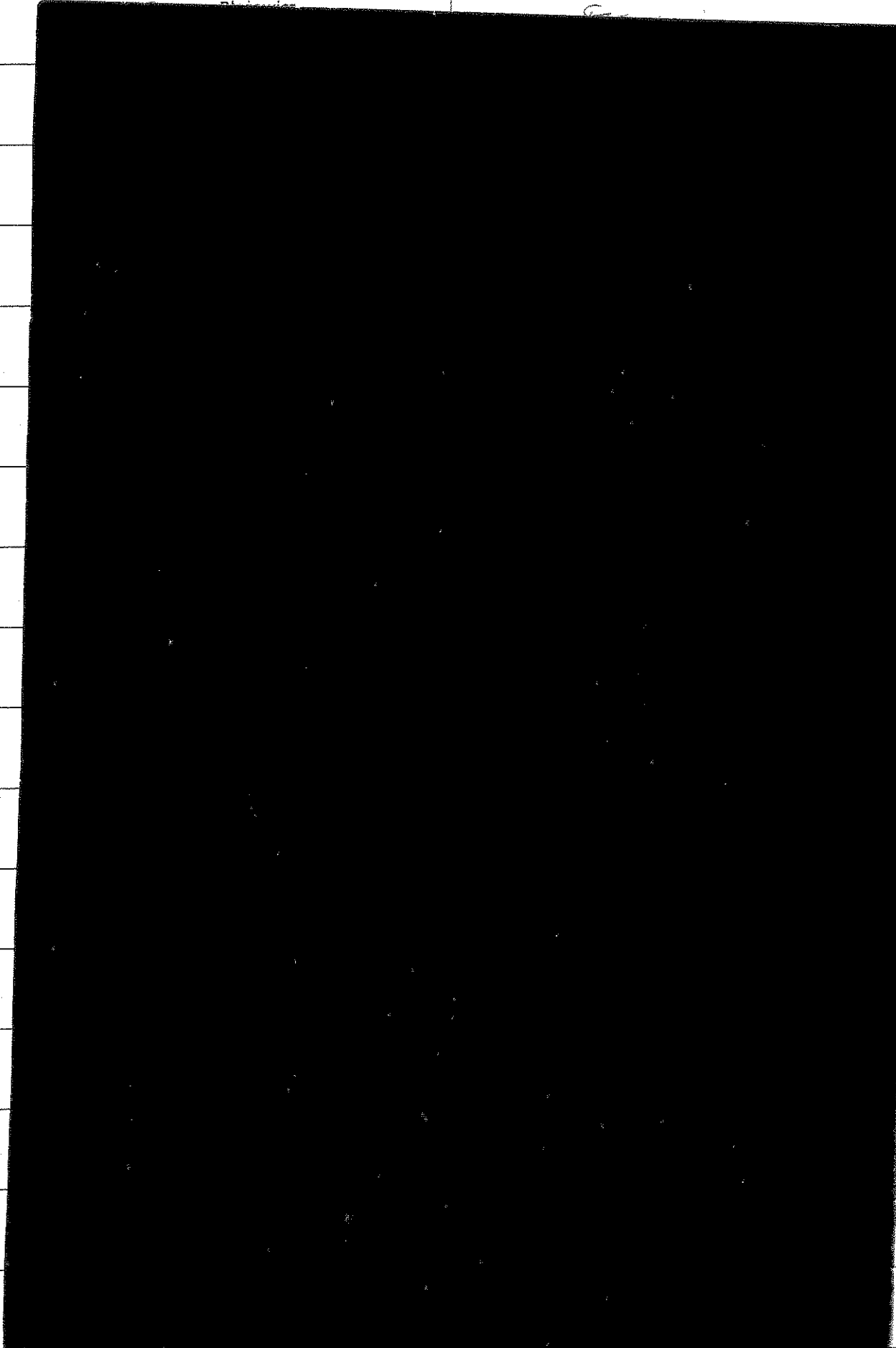
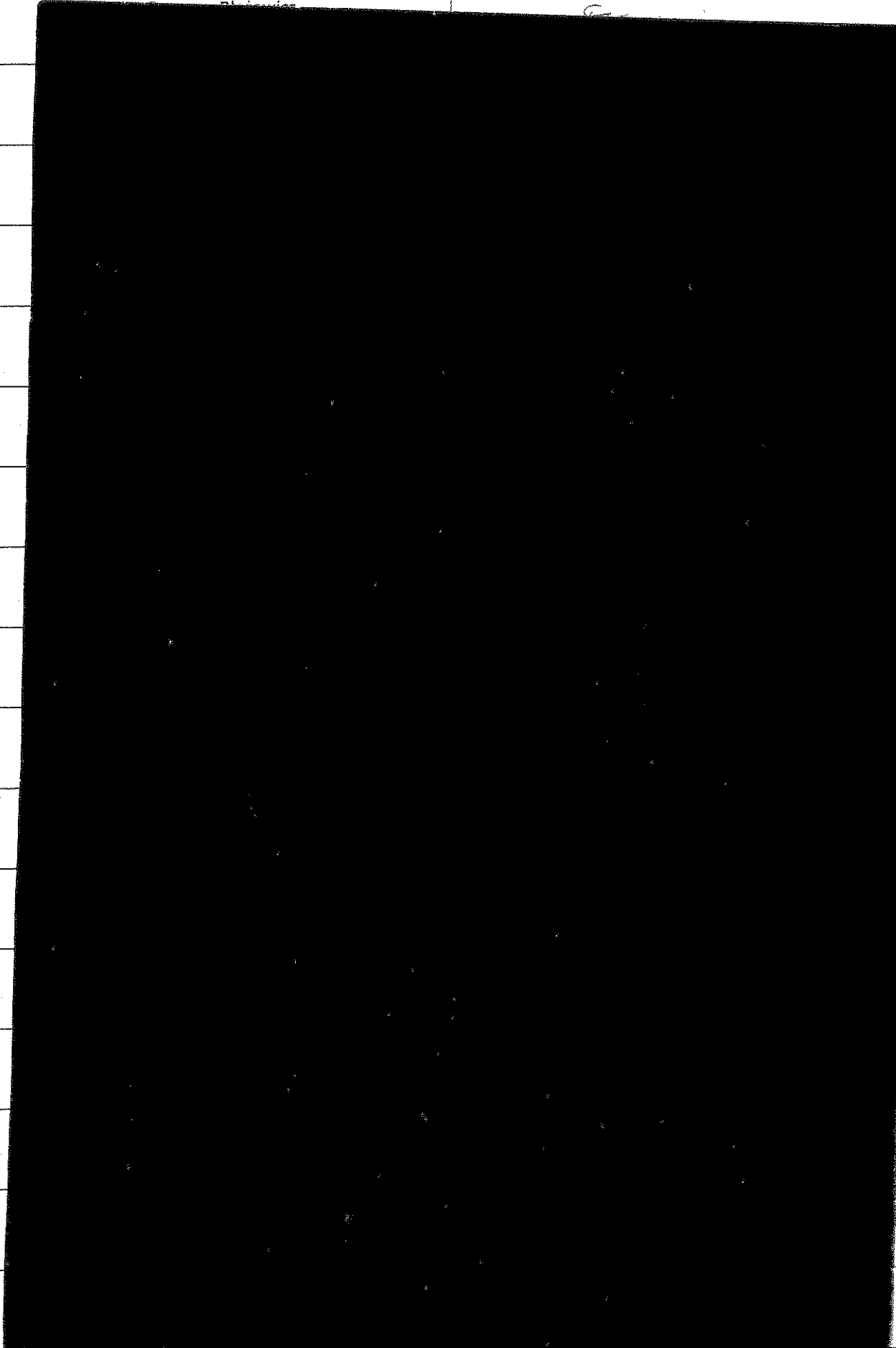
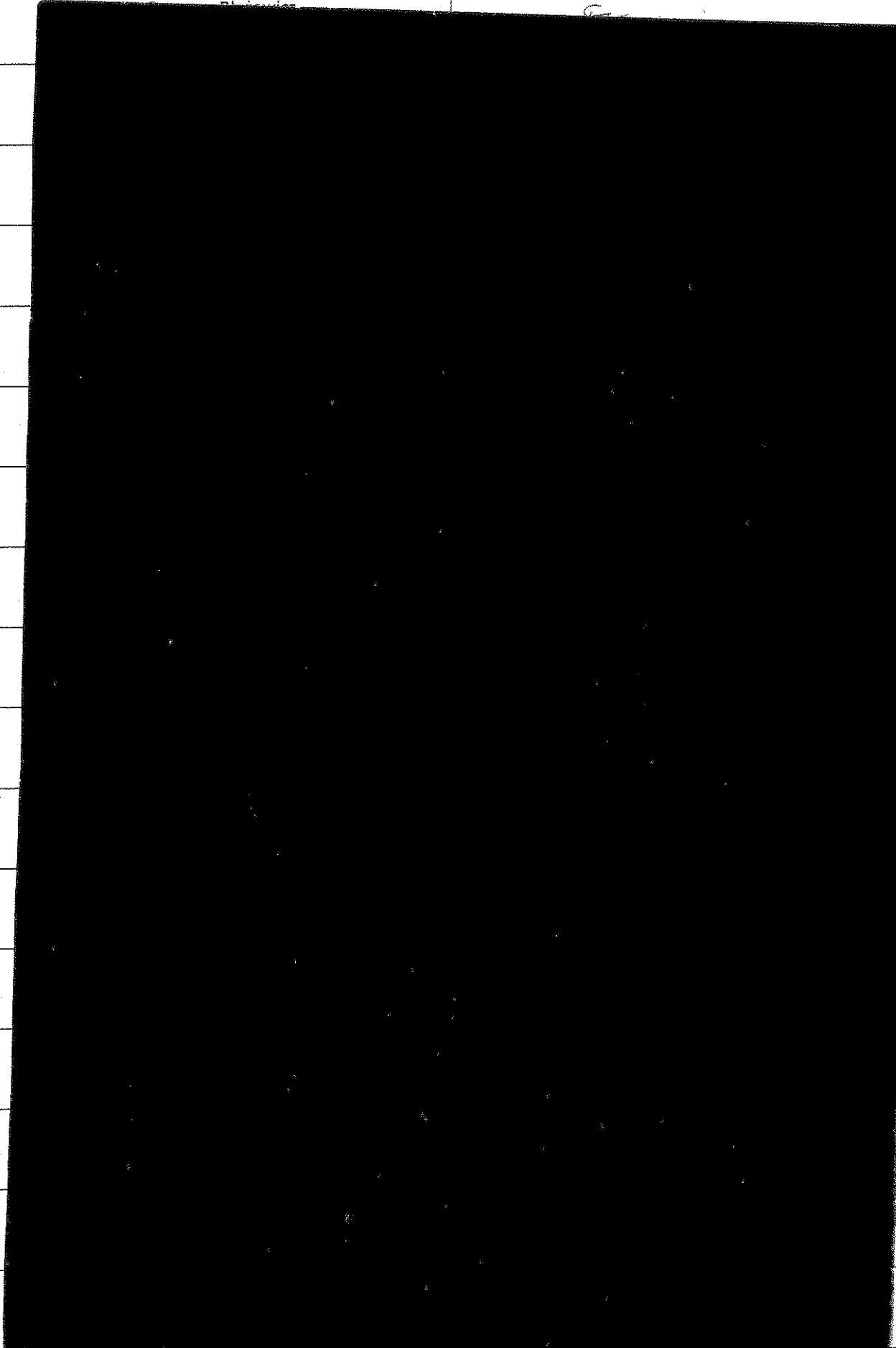
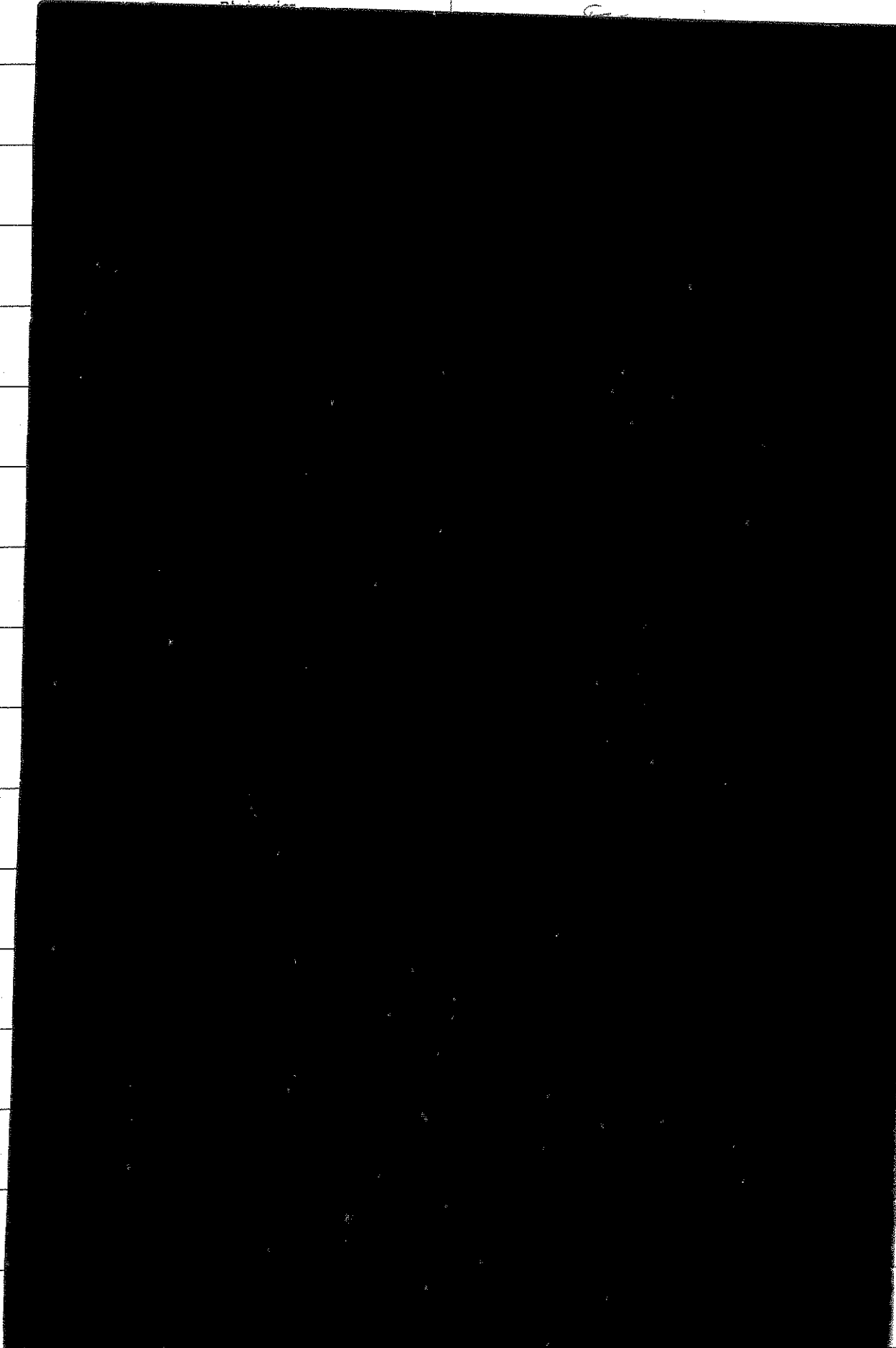
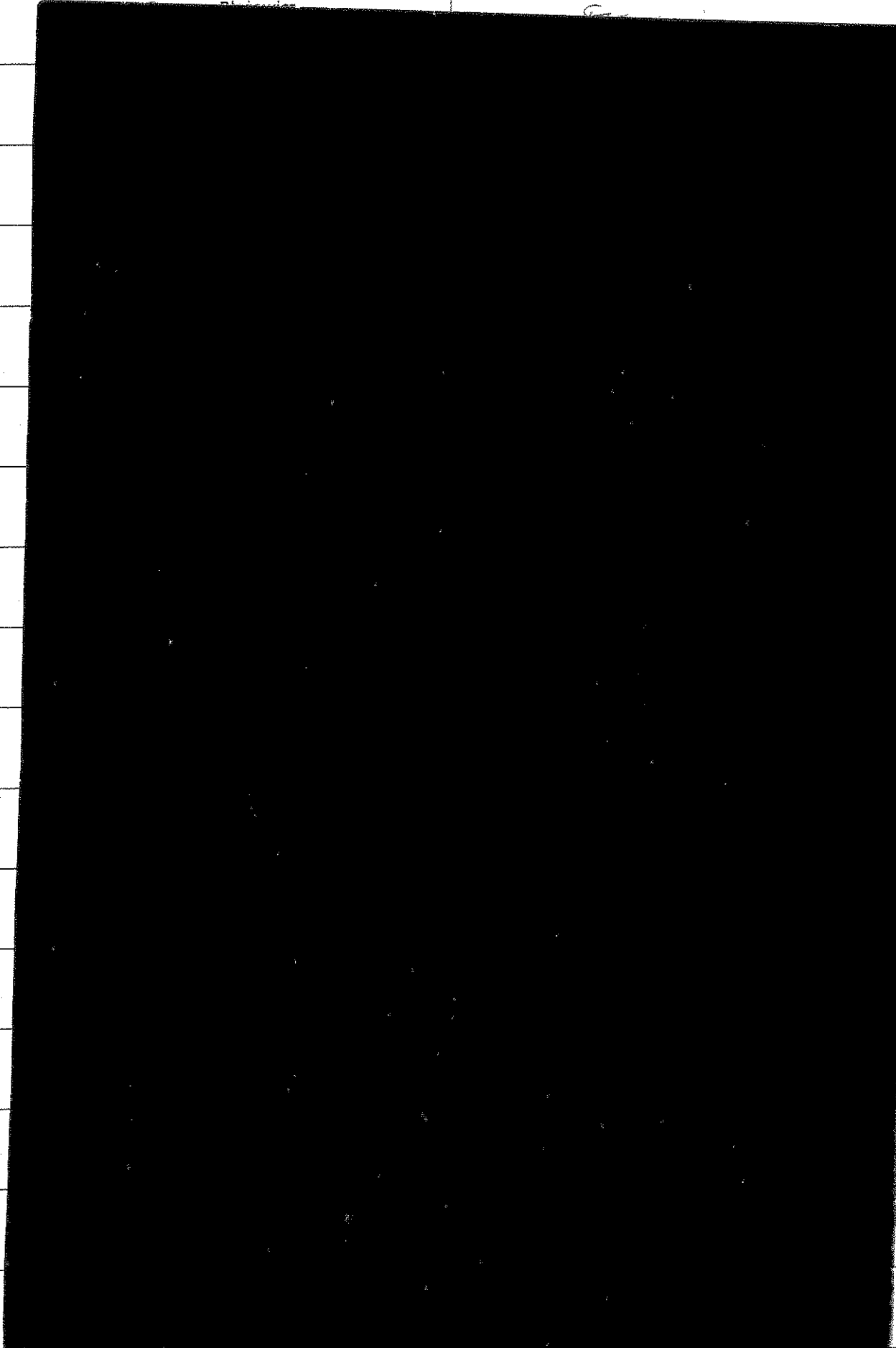
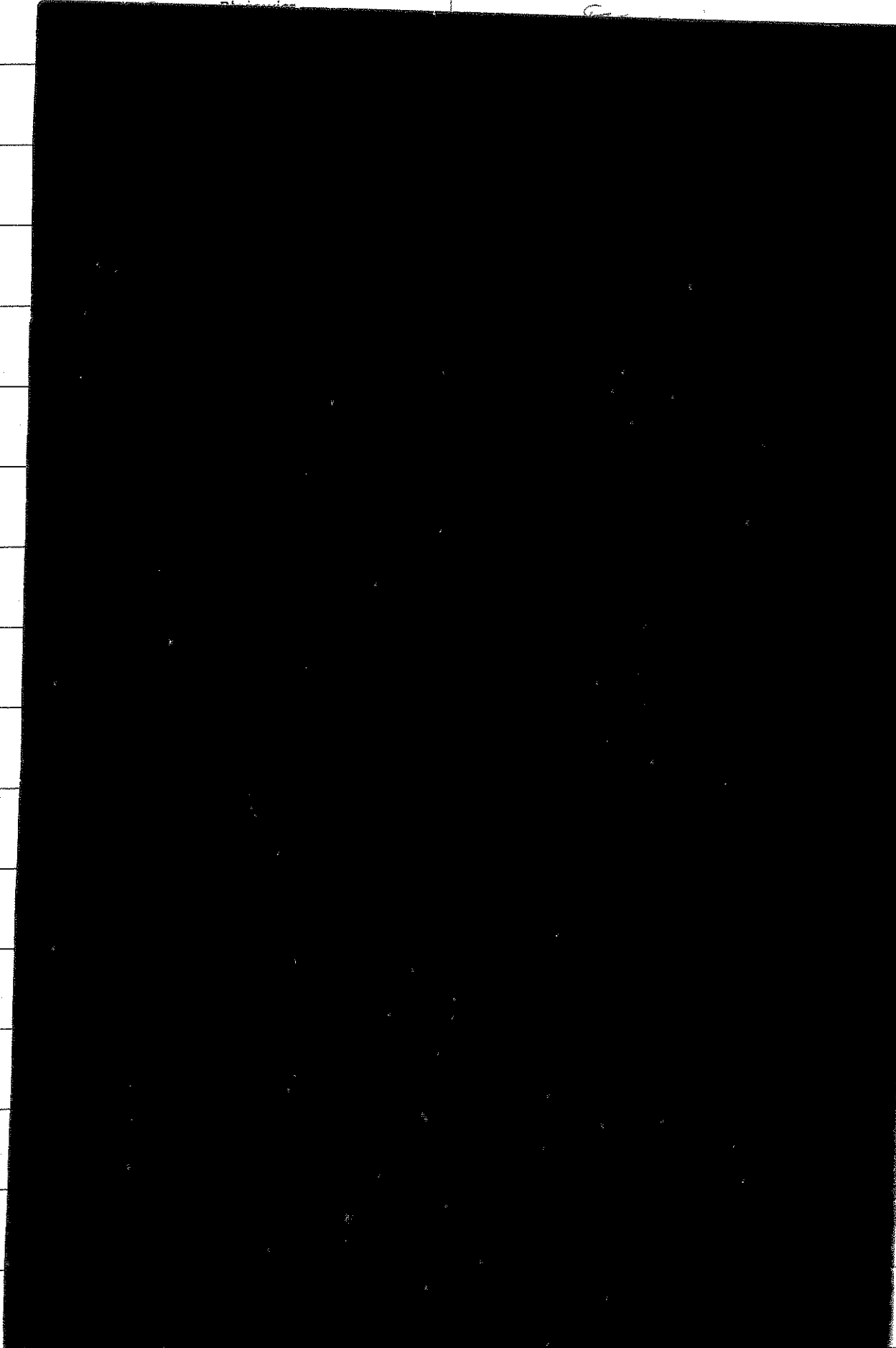
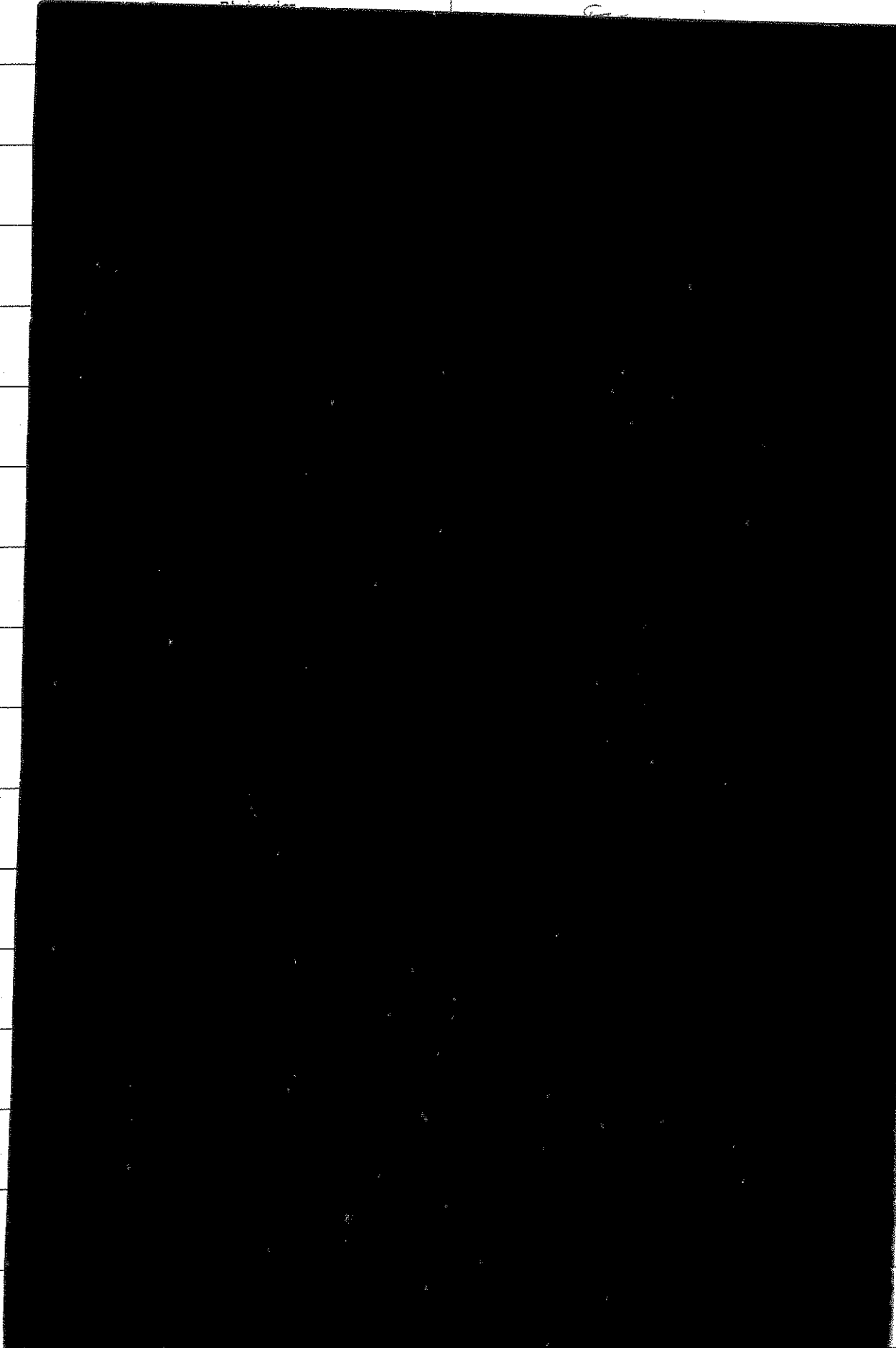
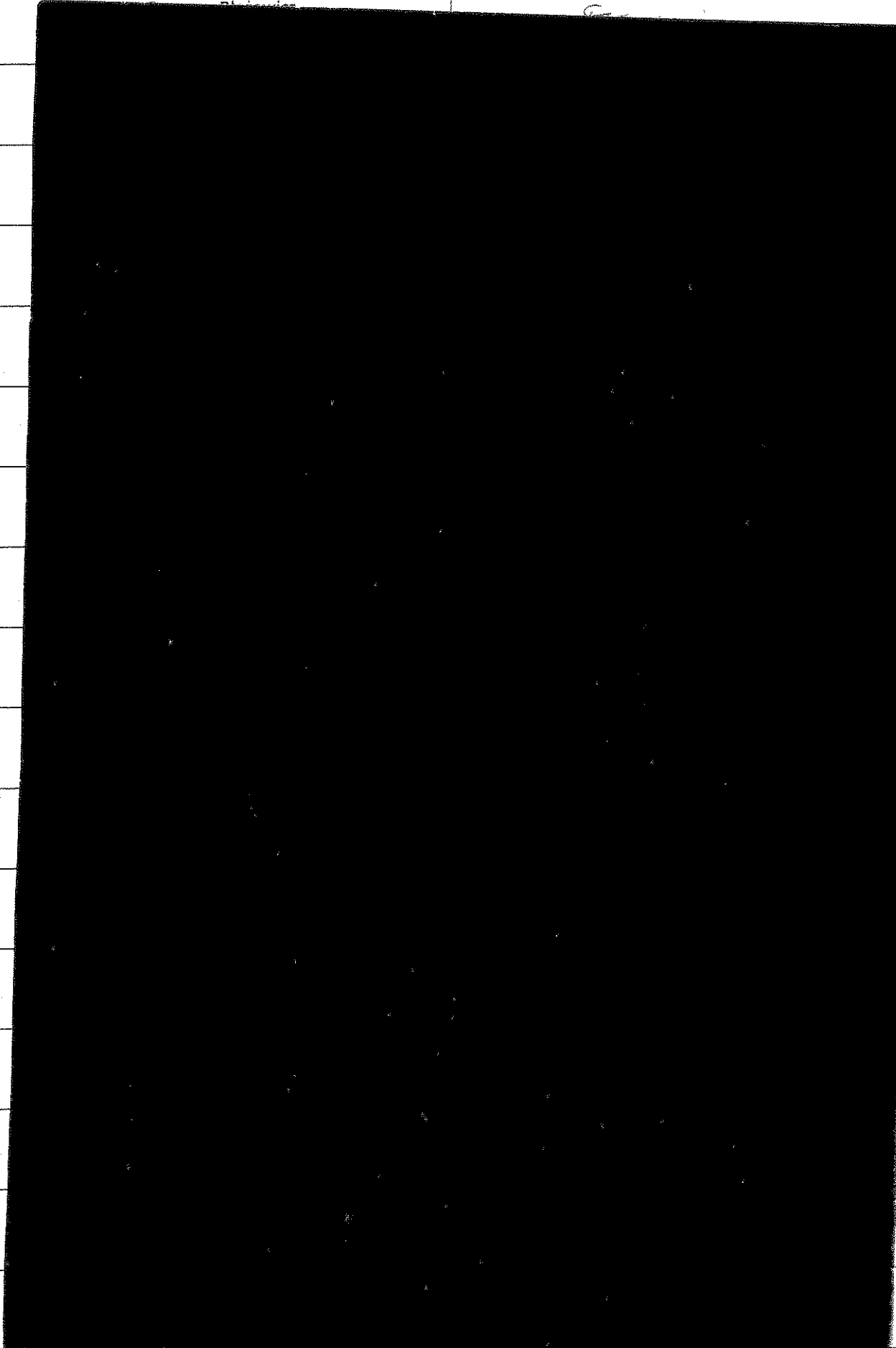
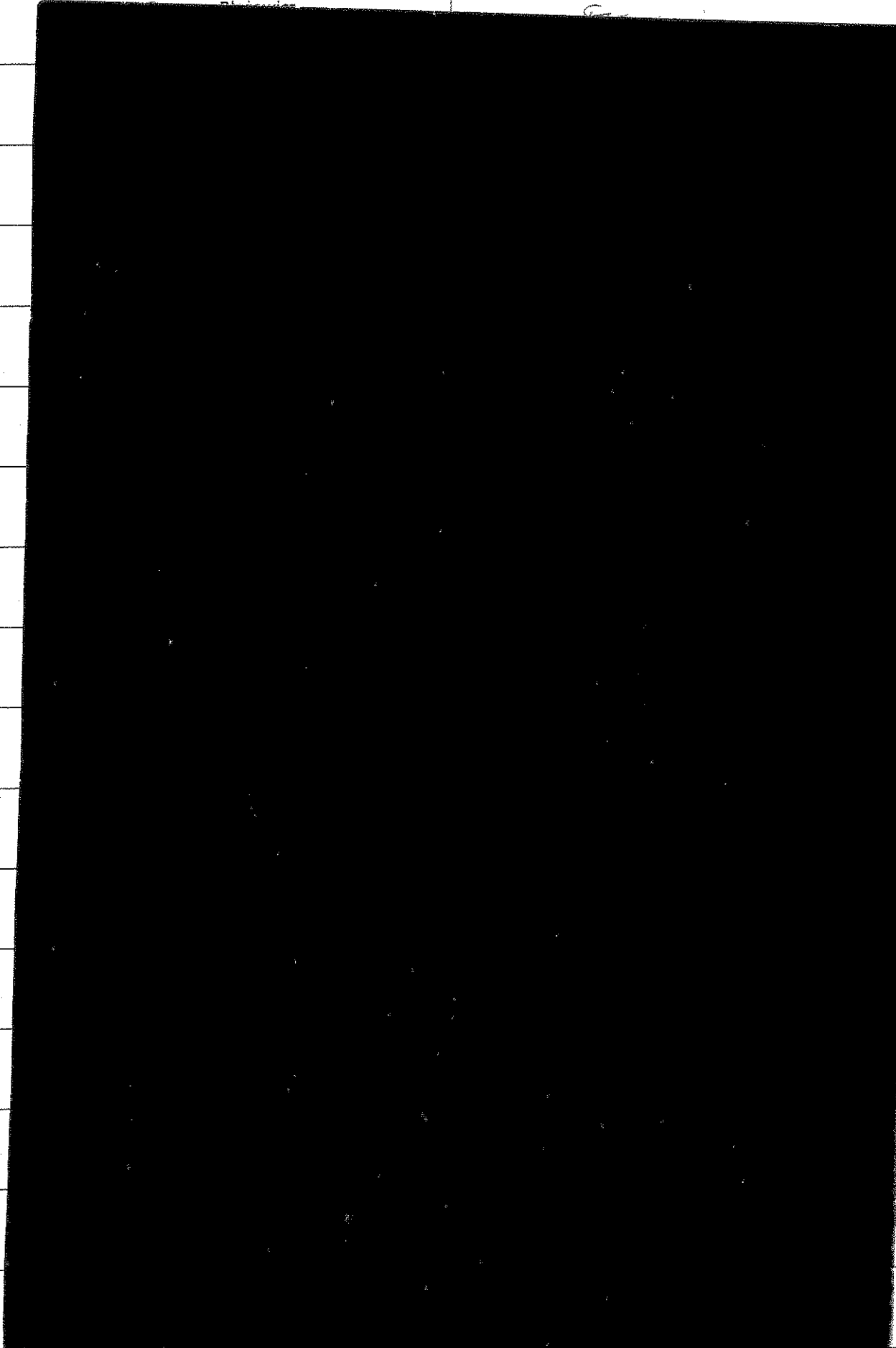
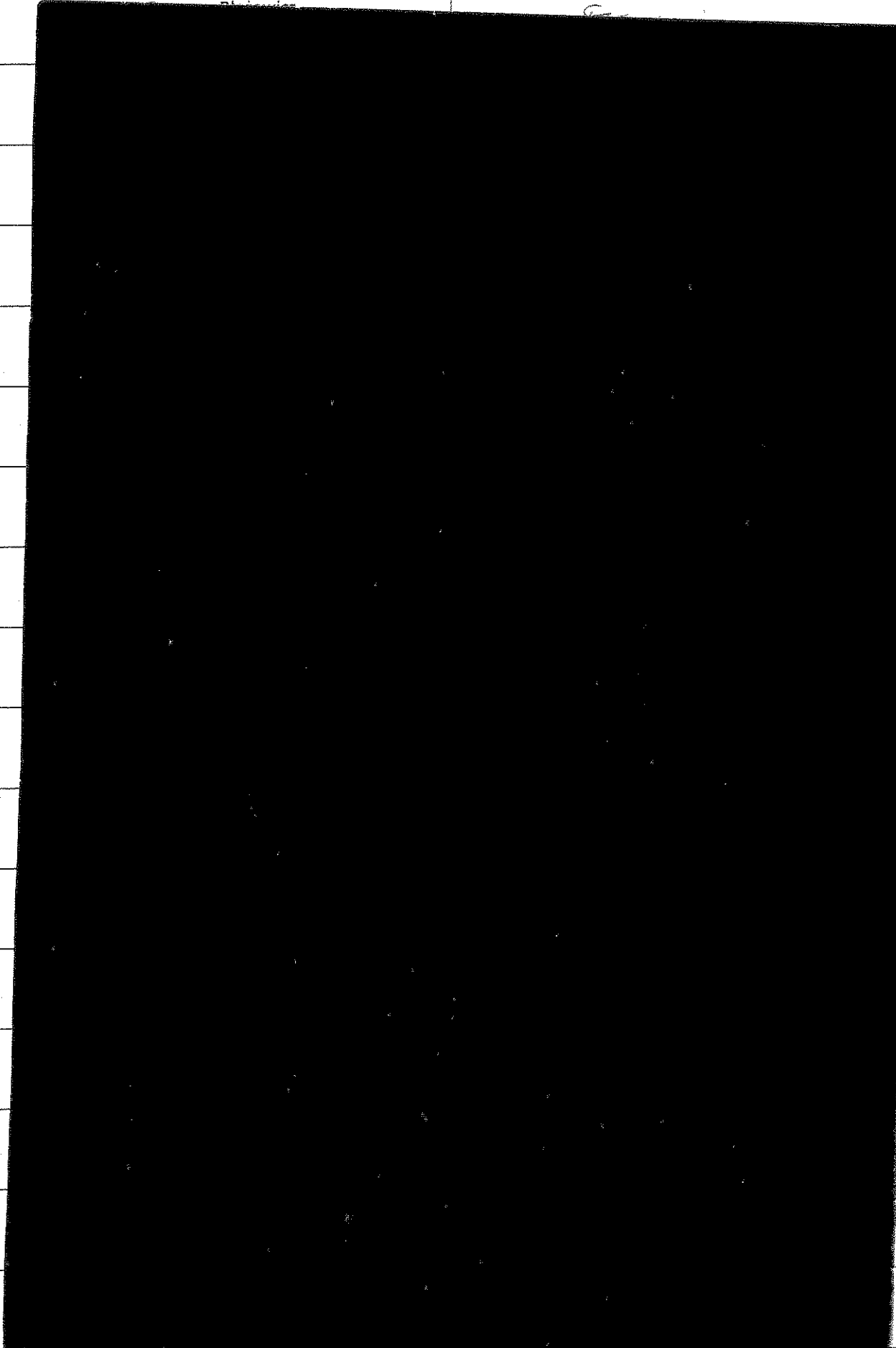
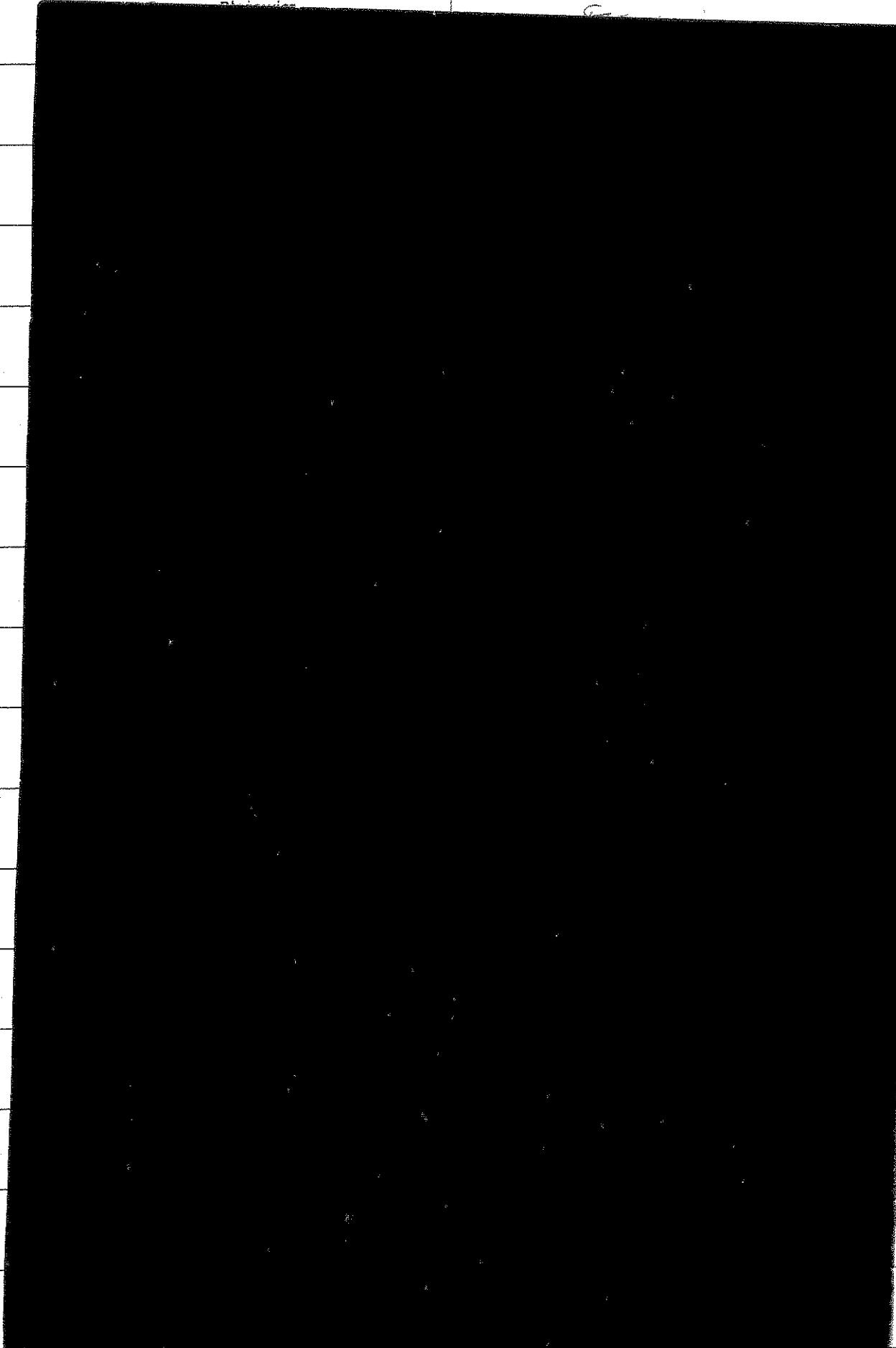
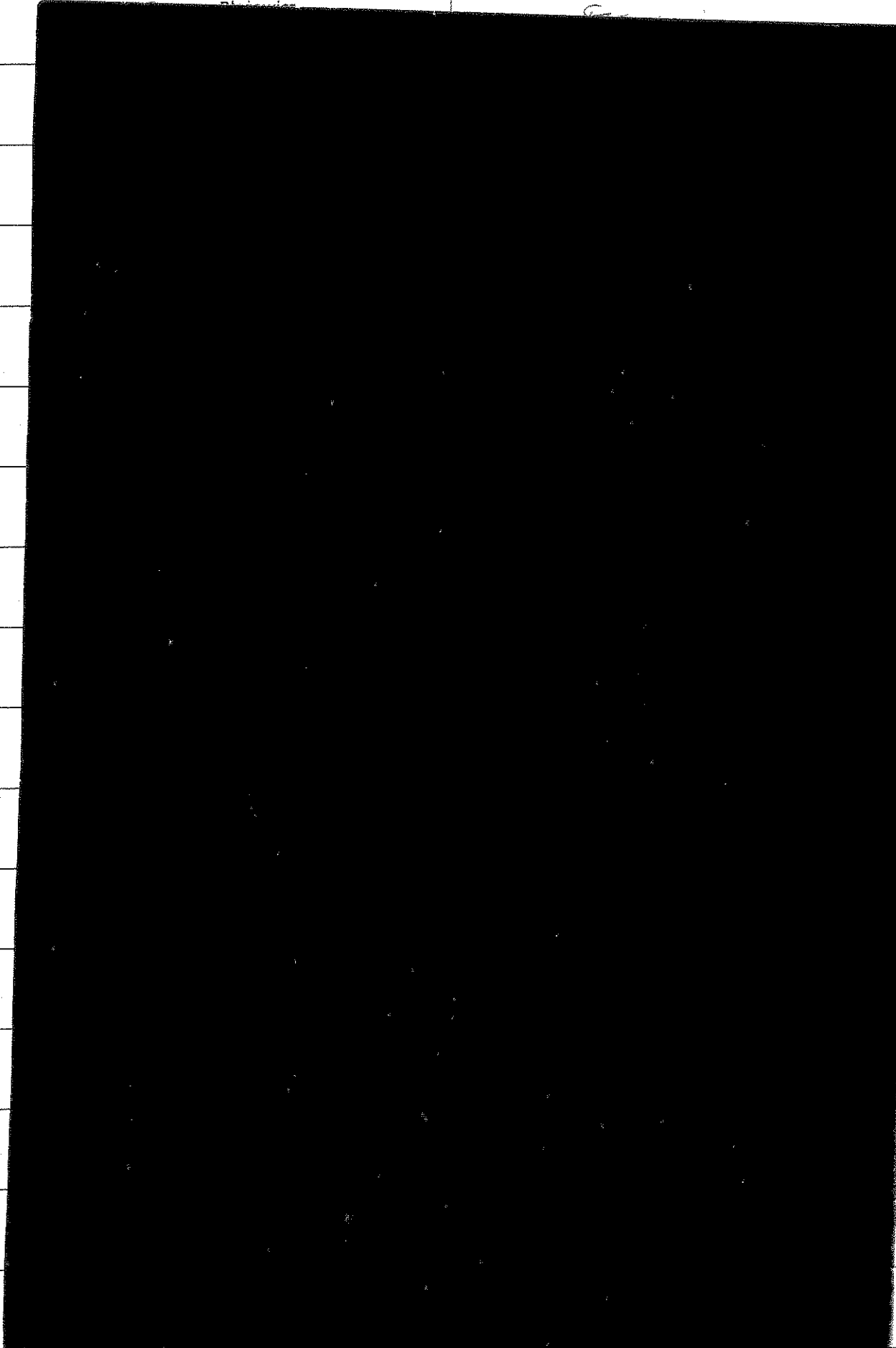
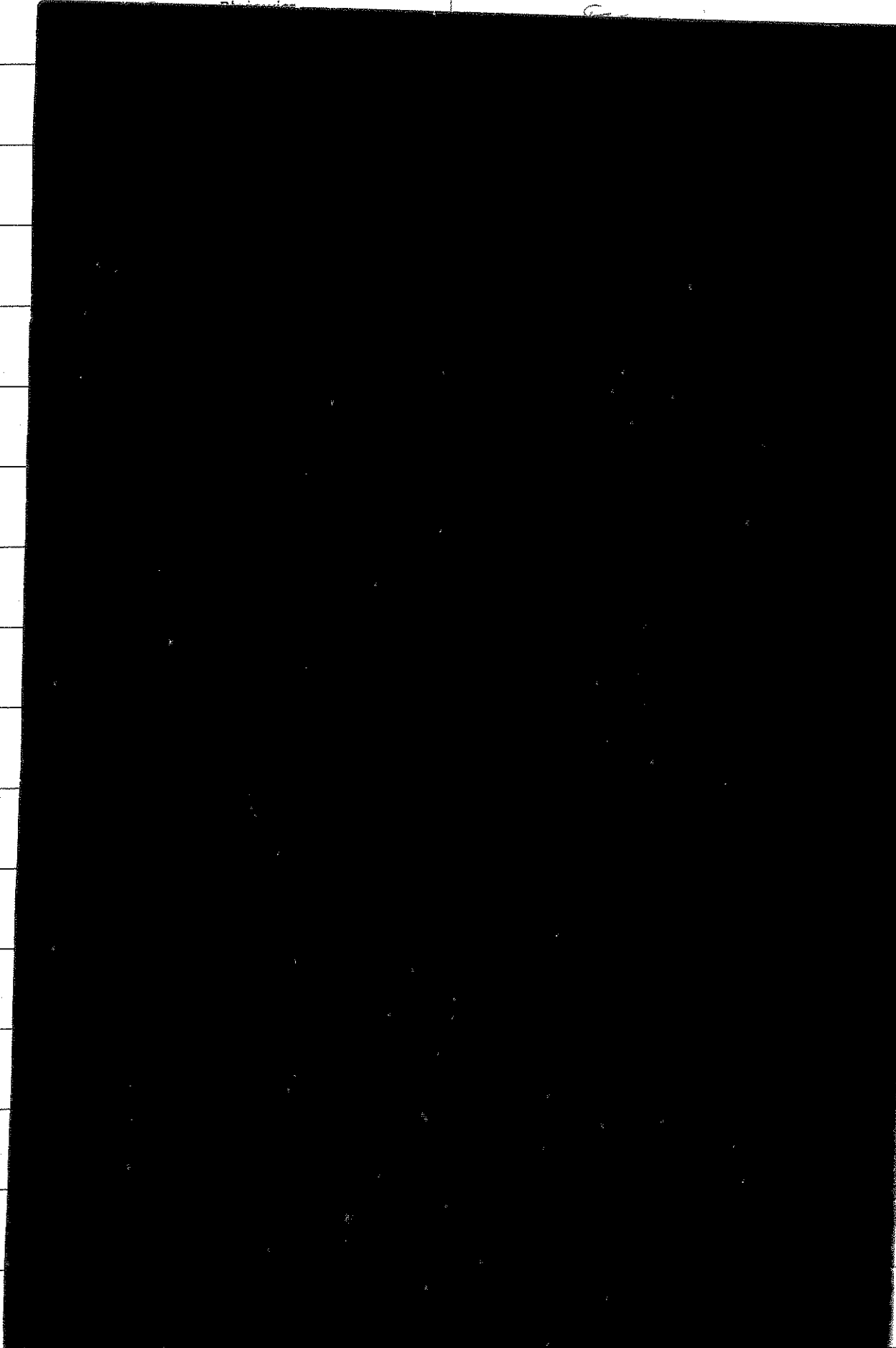
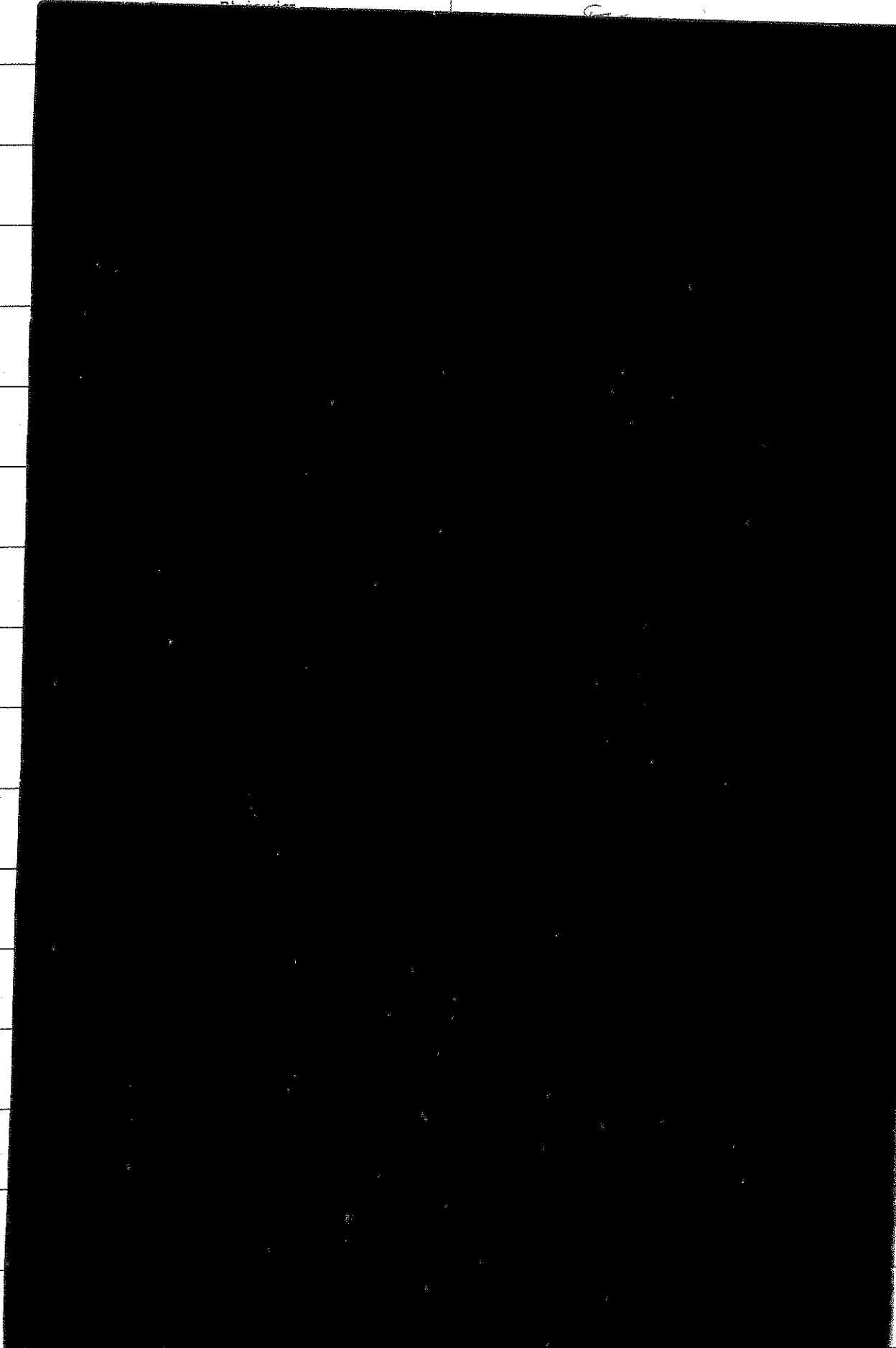
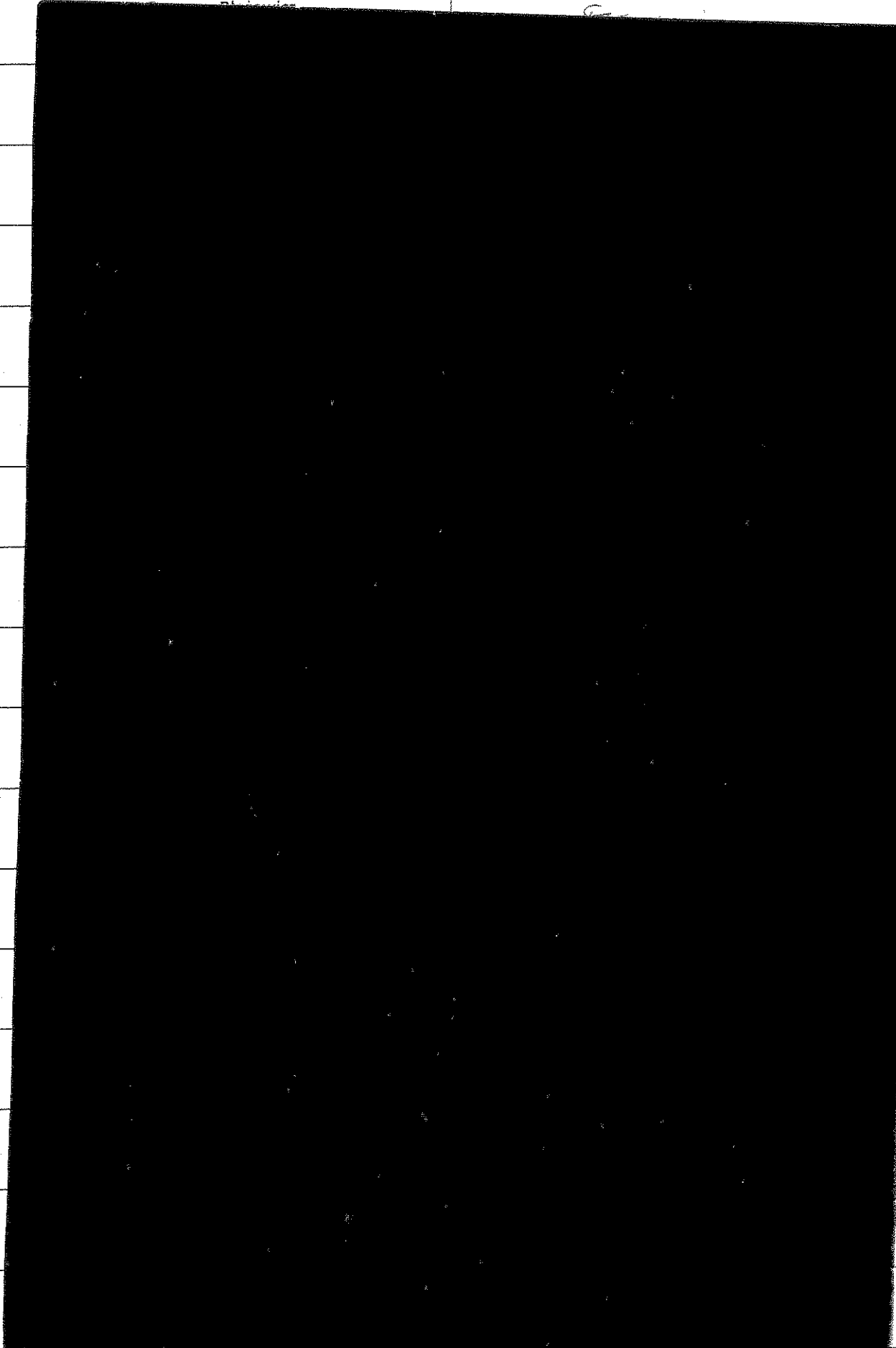
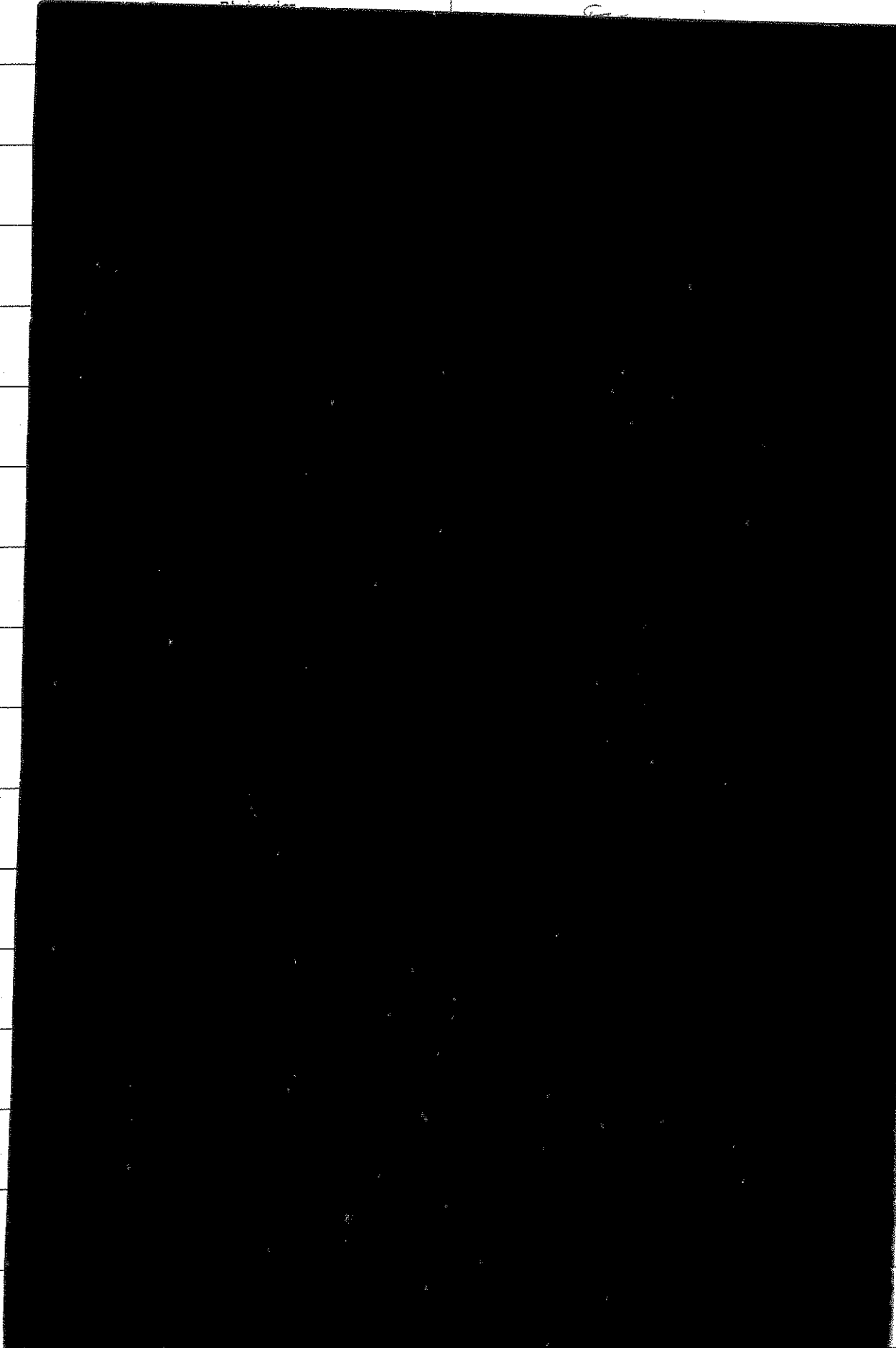
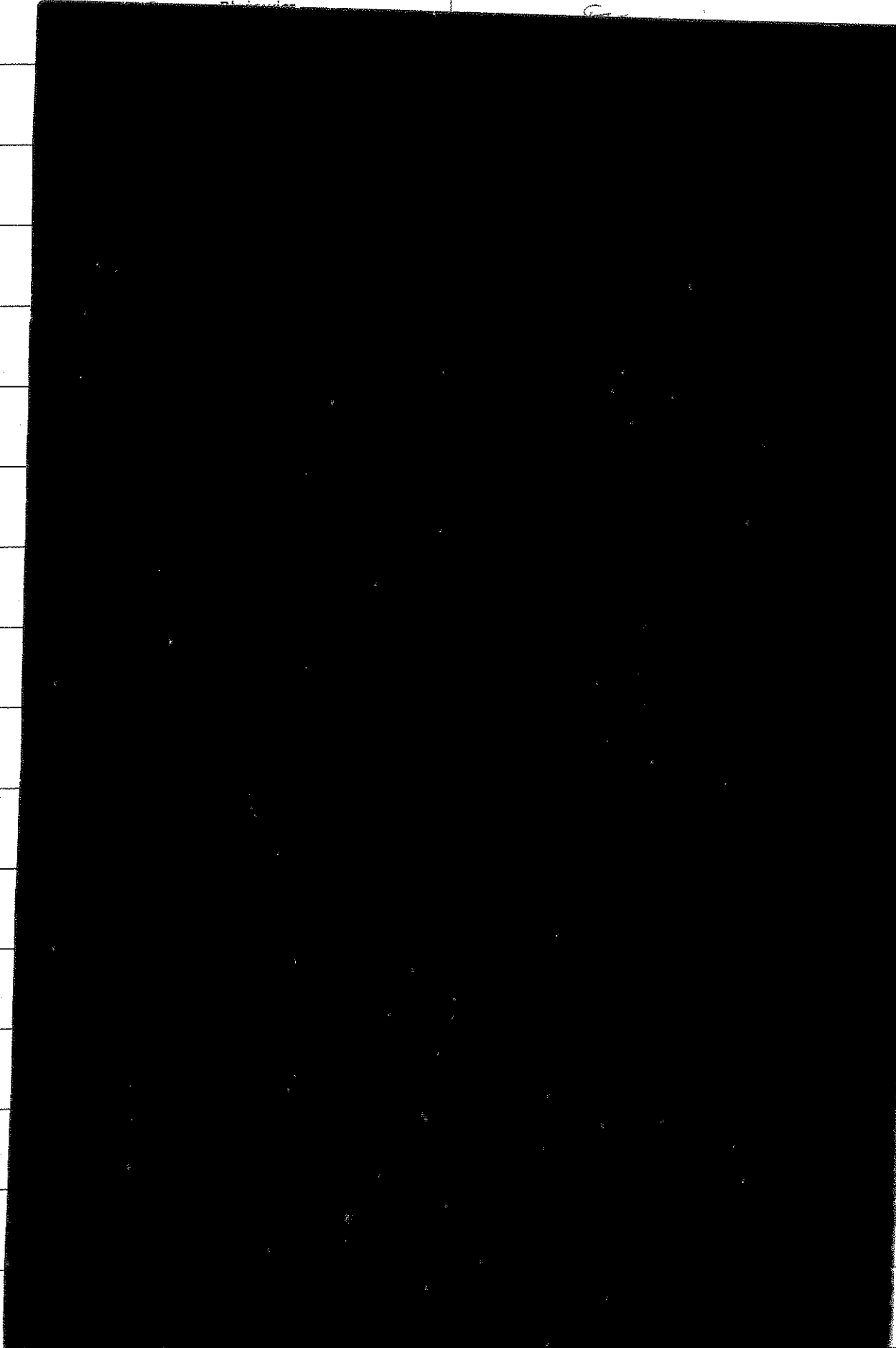
Decyzją prowadzącego posiedzenie dokonano losowania Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 9 i 16 lipca br.

**Ad.10.** Prowadzący posiedzenie [REDAKTOWANE] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

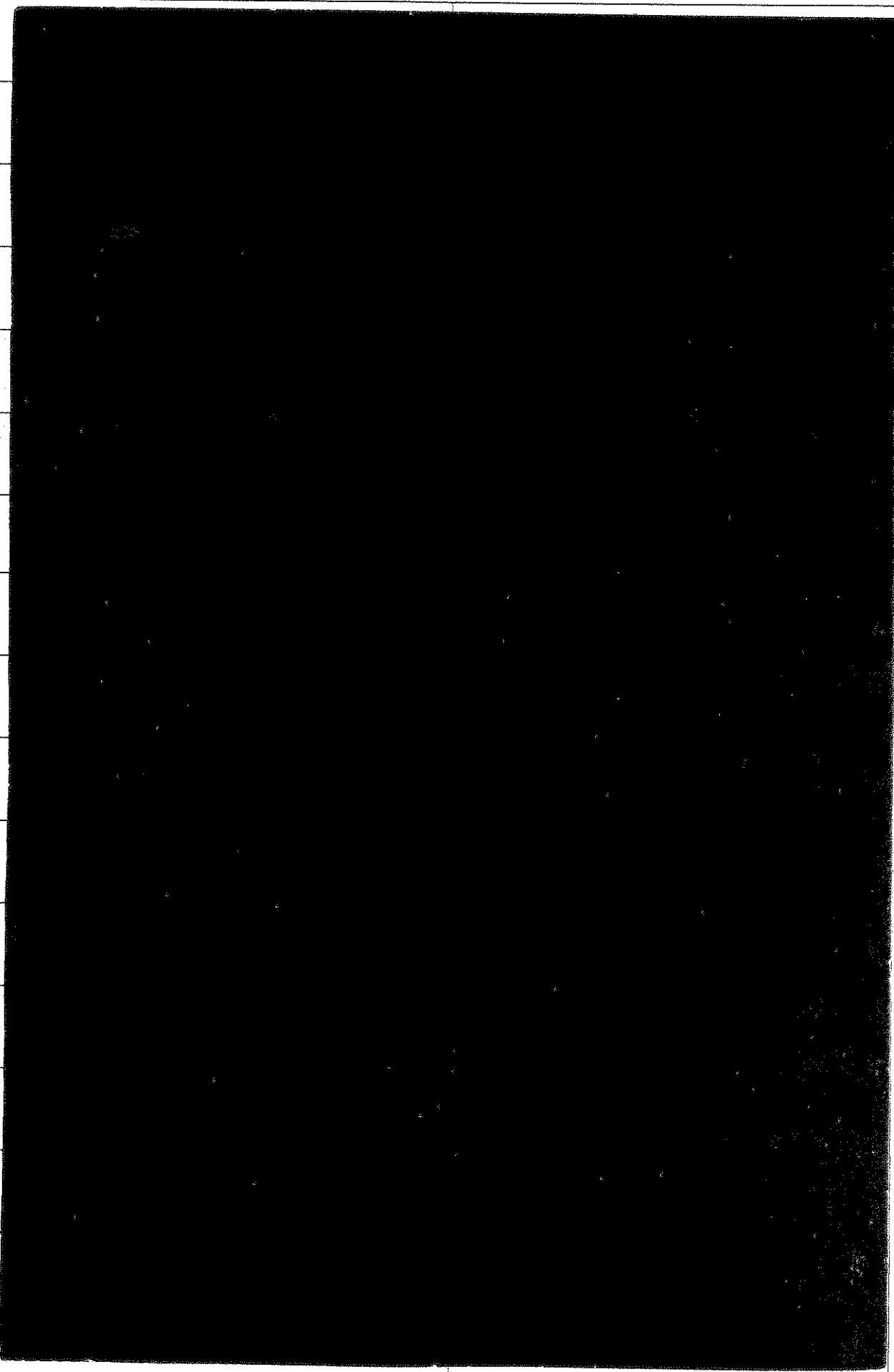
.....  
[REDAKTOWANE]

LISTA OBECNOŚCI  
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 15/2012  
dnia 18 czerwca 2012 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Podpis
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		

18.	Dietr Krakowicz
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	



55	
56	



Opinia Rady Przejrzystości

nr 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.*

**Uzasadnienie**

*Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.*

**Przedmiot zlecenia**

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma zlecającego z dnia 15 czerwca 2012 r., o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12. Zakres zlecenia, pod względem substancji czynnych i wskazań transplantologicznych, w większości pokrywa się ze zleceniem przekazanym pismem z dnia 31 maja 2012 r., o sygnaturze MZ-PL-460-14444-21/GB/12, rozpatrywanym na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2012 r. (Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.).

Zgodnie z treścią pisma zlecającego dla wymienionych leków wydano decyzje o objęciu refundacją (w innych wskazaniach, niż rozpatrywane w niniejszej opinii).

Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady przedstawiono w tabeli poniżej.

Lp	Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania, kod EAN	Substancja czynna	Wskazanie w zleceniu MZ
1	Heviran, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014	aciclovirum	profilaktyka zakażenia wirusami <i>Herpes</i> u biorców przeszczepów
2	Heviran, tabl. powł., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
3	Heviran, tabl. powł., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		
4	Hascovir, tabl., 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		
5	Hascovir, tabl., 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218		
6	Hascovir, tabl., 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782		
7	Myfortic, tabl., 360 mg, 120 tabl., 5909990219209	acidum mycophenolicum	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
8	Myfortic, tabl., 180 mg, 120 tabl., 5909990219797		
9	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	azathioprinum	stan po przeszczepie kończyny, rogówki,



10	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819		tkanek lub komórek
11	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
12	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
13	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	<i>ciclosporinum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
14	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
15	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
16	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913		
17	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111		
18	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426		
19	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946525		
20	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946624		
21	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716		
22	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289		
23	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
24	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
25	Certican, tabl., 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654	<i>everolimusum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
26	Certican, tabl., 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845		
27	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357		
28	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185	<i>mycophenolas mofetil</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
29	Myfenax, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		
30	CellCept, tabl., 500 mg, 50 tabl., 5909990707515		
31	CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990707614		
32	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990718375		
33	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990718405		
34	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990752003		
35	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist.po 10 szt.), 5909990752034		
36	Limfocept, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990752355		
37	Limfocept, tabl. powł., 500 mg, 150 tabl. (15 blist.po 10 szt.), 5909990752362		
38	CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml, 110 g (175 ml), 5909990980918		
39	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091		
40	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990885107		
41	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		
42	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		
43	Mofimutral, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990796069		
44	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10), 5909990074563		
45	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990715268		
46	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	<i>sirolimusum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
47	Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		
48	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 miligram, 30 kaps., 5909990051052	<i>tacrolimusum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
49	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 miligram, 30 kaps., 5909990051076		
50	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 miligram, 30 kaps., 5909990051137		
51	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213		
52	Prograf, kaps. twarde, 5 miligram, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312		
53	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 miligram, 30 kaps., 5909990699957		
54	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
55	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		

56	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		
57	Prograf, kaps. twarde, 0,5 miligram, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991148713		
58	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
59	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
60	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
61	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836857		
62	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836888		
63	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836949		
64	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
65	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		
66	Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
67	Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407	<i>valganciclovirum</i>	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie

### Problem zdrowotny

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono wskazania transplantologiczne (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowej analizy każdego z problemów zdrowotnych.

### Opis rozpatrywanej technologii medycznej

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono liczne produkty lecznicze (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowego opisu przedmiotowych technologii.

### Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonano analizy technologii medycznych alternatywnych do rozpatrywanych.

### Dowody naukowe

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano analizy dowodów naukowych dla wszystkich przedmiotowych leków. Poniżej przedstawiono dowody naukowe dla produktów leczniczych zawierających: *valgancyclovirum* oraz *acyclovirum* (tabele poniżej). Ocenę efektywności klinicznej pozostałych leków oparto wyłącznie na opiniach ekspertów klinicznych, przytoczonych w opracowaniu Agencji.

#### *Valgancyclovirum*

Wyniki badań	źródło
Profilaktyczne doustne podanie valgancycloviru zmniejszyło ryzyko wirerii u pacjentów poddanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu byli CMV seropozytywni. Stwierdzono też seropozytywność u 3 dawców. Po 3 tygodniach leczenia u wszystkich seropozytywnych biorców nie wykazano obecności wirusa. Prewencyjne podanie valgancycloviru w dawce 900 mg dwa razy dziennie redukowało wczesne wystąpienie choroby CMV o 5-10% do 100 dnia po otrzymaniu przeszczepu, aczkolwiek ryzyko późniejszego wystąpienia choroby nadal stanowi zagrożenie.	Takenaka K et al. <i>Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.</i> Int J Hematol. 2009 Mar; 89(2):231-7.
Badaniem objęto 18 pacjentów po przeszczepieniu dłoni lub kciuka. Testy na obecność antygenów CMV wykazały, że w układzie dawca/biorca w 8 przypadkach nie wykryto wirusa, 3 biorców było seropozytywnych, w 3 przypadkach stwierdzono antygeny CMV u dawcy i biorcy, w 3 przypadkach dawca był seropozytywny/biorca seronegatywny. U jednego pacjenta nie udało się określić obecności wirusa. Pacjenci otrzymywali profilaktycznie gancyclovir lub valgancyclovir. Profilaktyczne stosowanie gancycloviru nie zahamowało infekcji CMV u 80% biorców, którzy wymagali zastosowania bardziej toksycznej terapii cydofowirem i foskarnetem.	Schneeberger S et al. <i>Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation.</i> Transplantation 2005 80: 441-447

## Acyclovirum (ACV)

Rodzaj przeszczepu	Typ badań	Wyniki badań	źródło
Komórki hematopoetyczne	Randomizowane (RCT)	Skuteczność ACV w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes, w tym VZV u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego, jak i komórek hematopoetycznych. Przed wprowadzeniem ACV odsetek seropozytywnych biorców przeszczepów komórkowych wahał się między 70 a 80%. ACV podany dożylnie w fazie neutropenii w dawce 5 mg/kg masy ciała (250 mg/m <sup>2</sup> ) co 8-12 godzin całkowicie eliminował wirusa z organizmu biorcy szpiku, podobnie jak ACV podany doustnie.	Prophylaxis against herpesvirus infections in transplant recipients.  Ljungman P. Drugs. 2001;61(2):187-96.
	Randomizowane (RCT) z grupą kontrolną placebo	Stosowanie ACV w formie doustnej vs. dożylnej u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u 27 pacjentów. 14 pacjentów otrzymało ACV drogą dożylną, 13 pacjentów per os. Wykazano, że ACV był równie skuteczny w zwalczaniu infekcji wirusowej po doustnym jak i dożylnym podaniu u pacjentów po przeszczepieniu.	A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. Nordic Bone Marrow Transplant Group. Ljungman P, Lönnqvist B, Ringdén O, Skinhöj P, Gahrton G. Bone Marrow Transplant. 1989 Nov;4(6):613-5.
nerka	Randomizowane (RCT) Podwójnie zaślepione z grupą kontrolną placebo	W badaniu wzięło udział 40 pacjentów po allogenicznym przeszczepie nerki z obecnością Ig anty HSV w surowicy krwi. ACV podawany był w niskiej dawce doustnie, jako profilaktyka nawracających zakażeń HSV ciągu 30 dni od transplantacji (przed przeszczepem 400 mg, po przeszczepie 200 mg/dobę). 14 osób z 19 z grupy placebo rozwinęło objawy infekcji wirusowej; 1 pacjent z grupy leczonej. Protekcyjny efekt stosowania ACV w czasie okresu profilaktycznego był statystycznie istotny (p< 0,01). W ciągu 30 do 90 dni od transplantacji, po zakończeniu kuracji 60% pacjentów z grupy placebo i 44% z grupy leczonej rozwinęło objawy infekcji herpes.	Prevention of herpesvirus infections in renal allograft recipients by low-dose oral acyclovir. JAMA 1985;254:3435-3438. Seale L, Jones CJ, Kathpalia S, Jackson GG, Mozes M, Maddux MS, Packham D.
wątroba i nerka	Randomizowane (RCT) Podwójnie zaślepione	ACV podawany przez 12 tygodni vs. GCV przez 7 dni łącznie z immunoglobulinami anty CMV. ACV hamował objawy infekcji wirusowej u leczonych pacjentów w porównaniu do grupy GCV.	A prospective randomized study of aciclovir versus ganciclovir plus human immune globulin prophylaxis of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation.  Dunn DL, Gillingham KJ, Kramer MA, et al. Transplantation 1994; 57:876-84.
rogówka	kohortowe	Badaniem objęto 70 pacjentów po keratoplastyce, 56 przejmowało zapobiegawczo ACV w celu profilaktyki wystąpienie keratitis. terapia ACV redukowała ryzyko odrzucenia przeszczepu (p=0,006) oraz poprawiała rokowania przeżycia przeszczepu (p= 0,04).	Effect of Prophylactic Oral Acyclovir After Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis.  Garcia D., Farjo Q. Musch, D C, Sugar, A. Cornea. September 2007, Vol. 26 – 8: 930-934.

Uzasadnienia przedstawione przez ekspertów dla rozpatrywanych technologii medycznych, rozumianych jako zastosowanie określonej substancji czynnej w danym wskazaniu zestawiono w tabeli poniżej. W związku ze zleceniem MZ-PL-460-14444-21/GB/12 z dnia 31 maja 2012 r. eksperci ustosunkowali się do stanu po przeszczepie łącznie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek.

Subst. czynna	Ekspert 1	Ekspert 2*	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5

acidovirum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
acidum mycophenolicum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
azathioprinum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ciclosporinum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
everolimusum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
mycophenolas mofetil		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
sirolimusum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

tacrolimusum					
valganciclovirum					

\*Ekspert zadeklarował konflikt interesów

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano wyszukiwania rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dla przedmiotowych leków, z wyjątkiem produktu leczniczego zawierającego *valgancyclovirum*.

W odniesieniu do *valgancyclovirum* odnaleziono jedną rekomendację kliniczną. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej (2010) valganacycłowir należy do środków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu i profilaktyce zakażeń wirusem CMV. Valgancycłowir jest zarejestrowany do stosowania w zakażeniach wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, zakażeniach wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie oraz do stosowania u dzieci do 18tego r.ż. po przeszczepieniu narządu lub szpiku.

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

.....  
 [Redacted signature]

### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych: „Stosowanie leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL. Aciclovirum, Acidum



mycophenolicum, Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, Valganciclovirum.” Materiały informacyjne. Dział Rekomendacji Biura Prezesa, czerwiec 2012.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.  
w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych  
i hematoonkologicznych określonych w załączniku do pisma  
o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie  
wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.*

**Uzasadnienie**

*Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematoonkologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.*

**Przedmiot zlecenia**

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma zlecającego z dnia 15 czerwca 2012 r., o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12.

Zakres zlecenia, pod względem substancji czynnych i wskazań hematologicznych oraz hematoonkologicznych, w większości pokrywa się ze zleceniem przekazanym pismem z dnia 31 maja 2012 r., o sygnaturze MZ-PL-460-14444-21/GB/12, rozpatrywanym na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2012 r. (Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. ). Aktualnie rozpatrywane zlecenie zawiera dodatkowo produkty lecznicze zawierające substancje czynne nieujęte w zleceniu z dnia 31 maja, *sulfamethoxazolum* i *trimethoprimum*.

Zgodnie z treścią pisma zlecającego dla wymienionych leków wydano decyzje o objęciu refundacją (w innych wskazaniach, niż rozpatrywane w niniejszej opinii).

Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady przedstawiono w tabeli poniżej.

Lp	Produkt leczniczy: nazwa, postać, dawka, opakowanie, kod EAN13	Substancja czynna	Wskazanie w zleceniu MZ
1	Heviran, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014	aciclovirum	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami
2	Heviran, tabl. powł., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
3	Heviran, tabl. powł., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		
4	Hascovir, tabl. , 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		



5	Hascovir, tabl. , 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218		rozrostowymi układu krwiotwórczego;
6	Hascovir, tabl. , 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782		
7	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	<i>budesonidum</i>	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
8	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	<i>ciclosporinum</i>	Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; <i>Large granular lymphocytic leukemia</i> ); PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwiнокowego; pure red cell aplasia); Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości oporne na leczenie; Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytozowej (CMML);
9	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
10	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
11	Sandimmun Neoral, roztwór doustny , 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913		
12	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111		
13	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426		
14	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946525		
15	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946624		
16	Equoral, roztwór doustny , 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716		
17	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289		
18	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
19	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
20	Ciprinol, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl., 5909990066216	<i>ciprofloxacinum</i>	Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią
21	Ciprinol, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl., 5909990066414		
22	Cipronex, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl. (blis.), 5909990308514		
23	Cipropol, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl. (blis.), 5909990308712		
24	Cipronex, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (blis.), 5909990334964		
25	Cyprofloksacyna 500 mg, tabl. , 500 mg, 10 tabl. , 5909990338030		
26	Ciphin 500, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (blis.), 5909990499113		
27	Cipropol, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (2 blist.po 5 szt.), 5909990729012		
28	Proxacin 250, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl. (blis.), 5909991033514		
29	Proxacin 500, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (blis.), 5909991033613		
30	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	<i>cyclophosphamidum</i>	Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS
31	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	<i>dalteparium natrium</i>	Diagnostyka niedoboru białka C i białka S; Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego;
32	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511		
33	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610		
34	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719		
35	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410		
36	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519		
37	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618		
38	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717		
39	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818		
40	Danazol Jelfa, tabl. , 200 mg, 100 tabl., 5909990282517	<i>danazolium</i>	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; Zespół mielodysplastyczny (MDS)
41	Danazol Polfarmex, tabl. , 200 mg, 100 tabl. (fiol.), 5909990925339		
42	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990068494	<i>desmopressinum</i>	choroba von Willebrandta
43	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990068548		
44	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	<i>enoxaparinum natrium</i>	Diagnostyka niedoboru białka C i białka S; Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego;
45	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427		
46	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821		
47	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920		
48	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026		

49	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429				
50	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528				
51	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg, 1 tabl. (blis.), 5909990017874	<i>fluconazolum</i>	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego		
52	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg, 3 tabl. (blis.), 5909990017881				
53	Flumycon, kaps., 50 mg, 14 kaps., 5909990356010				
54	Flumycon, kaps., 100 mg, 7 kaps., 5909990356119				
55	Flumycon, kaps., 100 mg, 28 kaps., 5909990356126				
56	Flucofast, kaps., 50 mg, 7 kaps., 5909990490516				
57	Flucofast, kaps., 50 mg, 14 kaps., 5909990490523				
58	Flucofast, kaps., 150 mg, 1 kaps., 5909990490615				
59	Mycosyst, kaps., 100 mg, 7 kaps. (blis.), 5909990642533				
60	Flumycon, kaps., 50 mg, 7 kaps. (blis.), 5909990652273				
61	Flucofast, kaps. twarde, 100 mg, 7 kaps. (blis.), 5909990662371				
62	Flucofast, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps. (4 blis.po 7 szt.), 5909990662388				
63	Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.), 5909990859511				
64	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg, 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.), 5909990859610				
65	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg, 7 tabl. (blis.), 5909990859672				
66	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg, 7 tabl. (blis.), 5909990859719				
67	Mycosyst, kaps., 50 mg, 7 kaps. (blis.), 5909990980512				
68	Mycosyst, kaps., 100 mg, 28 kaps. (blis.), 5909990980611				
69	Flumycon, kaps., 150 mg, 1 kaps. (blis.), 5909991034115				
70	Flumycon, kaps., 200 mg, 7 kaps., 5909991034214				
71	Fluconazin, syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.), 5909991097219				
72	Mycosyst, kaps., 200 mg, 7 kaps. (blis.), 5909991118914				
73	Flucorta, syrop, 50 mg/10 ml, 150 ml, 5909990773862				
74	Flumycon, syrop, 5 mg/ml, 150 ml, 5909990841707				
75	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg, 28 tabl. , 5909990780181				
76	Orungal, kaps., 100 mg, 4 kaps., 5909990004317			<i>itronazolum</i>	Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
77	Orungal, kaps., 100 mg, 28 kaps., 5909990004331				
78	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps., 5909990617463				
79	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 kaps. (4 blis.po 7 szt.), 5909991053826				
80	Trioxal, kaps., 100 mg, 4 kaps., 5909991053819				
81	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 kaps., 5909990858255				
82	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps., 5909990858262				
83	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	<i>nadroparinum calcium</i>	Diagnostyka niedoboru białka C i białka S; Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego;		
84	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720				
85	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829				
86	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821				
87	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920				
88	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932				
89	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038				
90	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137				
91	Ospen 1000, tabl. powl., 1000000 U, 12 tabl., 5909990070916	<i>phenoxymethylpenicillinum</i>	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego		
92	Ospen 1500, tabl. powl., 1500000 j.m., 12 tabl., 5909990071012				
93	Ospen 750, zawiesina doustna, 750000 j.m./5ml, 60 ml (but.), 5909990363216				
94	Biseptol 120, tabl. , 100+20 mg, 20 tabl. (blis.), 5909990117529	<i>sulfamethoxazolum +</i>	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po		

95	Biseptol 480, tabl. , 400+80 mg, 20 tabl., 5909990117611	<i>trimethoprimum</i>	autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
96	Biseptol 960, tabl. , 800+160 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710		
97	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 g/5ml, 100 ml, 5909990117819		
98	Bactrim, syrop, 200+ 40 g/5ml, 100 ml, 5909990312610		
99	Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml, 100 ml, 5909997198927		
100	Iclopid, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990044986	<i>ticlopidinum</i>	Profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych
101	Aclostin, tabl. powl., 0,25 g, 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.), 5909990334971		
102	Ticlo, tabl. powl., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990450510		
103	Ticlo, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990450534		
104	Apo-Clodin, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl. (but.), 5909990646616		
105	Aclostin, tabl. powl., 0,25 g, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990667116		
106	Ifapidin, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990694846		
107	Ifapidin, tabl. powl., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990694853		
108	Apo-Clodin, tabl. powl., 250 mg, 30 tabl. (but.), 5909990938315		
109	Iclopid, tabl. powl., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909991029333		

### Problem zdrowotny

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono liczne wskazania hematologiczne i hematologiczne (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowej analizy każdego z problemów zdrowotnych.

### Opis rozpatrywanej technologii medycznej

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono liczne produkty lecznicze (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowego opisu przedmiotowych technologii.

### Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonano analizy technologii medycznych alternatywnych do rozpatrywanych.

### Dowody naukowe

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano analizy dowodów naukowych dla przedmiotowych leków (z wyjątkiem produktu leczniczego zawierającego budesonid, dla którego wyszukiwano rekomendacje kliniczne – patrz niżej) i ocenę efektywności klinicznej oparto wyłącznie na opiniach eksperta klinicznego, przytoczonej w opracowaniu Agencji. Uzasadnienia przedstawione przez eksperta dla większości z rozpatrywanych technologii medycznych, rozumianych jako zastosowanie określonej substancji czynnej w danym wskazaniu (oprócz produktów leczniczych zawierających substancje czynne *sulfamethoxazolium* i *trimethoprimum*), zestawiono w tabeli poniżej.

Lp	Substancja czynna	Wskazania	Uzasadnienie eksperta klinicznego odnośnie potrzeby refundowania substancji leczniczej w danym wskazaniu
1	<i>aciclovirum</i> (w stałej doustnej postaci leku)	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego;	
2	<i>budesonidum</i> (w stałej doustnej postaci leku)	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	
3	<i>ciclosporinum</i>	Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; <i>Large granular lymphocytic leukemia</i> ); PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; pure red cell aplasia); Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości odporne na leczenie; Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);	

		Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML);	
4	<i>ciprofloxacinum</i> (w stałej doustnej postaci leku)	Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią	
5	<i>cyclophosphamidum</i>	Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS	
6	<i>dalteparium natriicum</i>	Diagnostyka niedoboru białka C i białka S; Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego;	
7	<i>danazolium</i>	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; Zespół mielodysplastyczny (MDS)	
8	<i>desmopressinum</i> (w stałej doustnej postaci leku)	choroba von Willebranda	
9	<i>enoxaparinum natriicum</i>	Diagnostyka niedoboru białka C i białka S; Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego;	
10	<i>fluconazolum</i>	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	
11	<i>itronazolum</i>	Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	
12	<i>nadroparinum calcium</i>	leczenie i profilaktyka zakrzepicy tętniczej; diagnostyka niedoboru białka C i białka S; diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego; leczenie i profilaktyka ostrych zespołów wieńcowych (w sytuacjach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego)	
13	<i>phenoxymethylpenicillinum</i>	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	
14	<i>ticlopidinum</i>	Profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych	

Nie pozyskano pisemnej opinii eksperta w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających substancje czynne *sulfamethoxazolum* i *trimethoprimum*, ze względu na otrzymanie zlecenia ich oceny w dniu roboczym bezpośrednio poprzedzającym dzień posiedzenia Rady Przejrzystości, tj. 15 czerwca 2012 r. (pozostałe substancje czynne zawierało zlecenie z dnia 31 maja 2012 r.).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano wyszukiwania rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dla przedmiotowych leków, z wyjątkiem produktu leczniczego zawierającego budezonid.

W odniesieniu do budezonidu odnaleziono dwa zestawy rekomendacji klinicznych, opartych na wynikach dwóch badań bez randomizacji. Wytyczne brytyjskie zalecają rozważenie możliwości zastosowania nieabsorbowalnych steroidów miejscowo, w tym budezonidu, w leczeniu ostrej GI GVHD (*Gastrointestinal Graft Versus Host Disease*) w celu zmniejszenia dawki systemowych steroidów. Wg rekomendacji niemiecko-austriacko-szwajcarskich budezonid jest opcją terapeutyczną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej, przewlekłej GHVD i jest dobrze tolerowany. Ponadto odnaleziono informacje o zakończonych badaniach klinicznych III fazy, dotyczących zastosowania budezonidu w prewencji i leczeniu GI GVHD, jednak ich wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

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

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowań Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. Opracowanie dla Rady Przejrzystości nr AOTM-OT-0434-13/2012 „Budesonid w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi”, czerwiec 2012.
2. „Stosowanie leków w hematologii (wymienionych w załączniku do zlecenia MZ z dnia 15 czerwca 2012 r. ) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w CHPL”. Materiały informacyjne. Dział Rekomendacji Biura Prezesa, czerwiec 2012.

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 111/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie objęcia refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

### Uzasadnienie

*Przeszczep twarzy nie jest obecnie zaliczany do świadczeń gwarantowanych w Polsce, stąd objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Rada uważa za niezasadne.*

### Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma zlecającego z dnia 15 czerwca 2012 r., o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12. Zakres zlecenia, pod względem substancji czynnych i wskazań związanych z transplantacją twarzy, w większości pokrywa się ze zleceniem przekazanym pismem z dnia 31 maja 2012 r., o sygnaturze MZ-PL-460-14444-21/GB/12, rozpatrywanym na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2012 r. (Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. ).

Zgodnie z treścią pisma zlecającego dla wymienionych leków wydano decyzje o objęciu refundacją (w innych wskazaniach, niż rozpatrywane w niniejszej opinii).

Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady przedstawiono w tabeli poniżej.

Lp	Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania, kod EAN13	Substancja czynna	Wskazanie w zleceniu MZ
1	Myfortic, tabl., 360 mg, 120 tabl., 5909990219209	acidum mycophenolicum	Stan po przeszczepie twarzy
2	Myfortic, tabl., 180 mg, 120 tabl., 5909990219797		
3	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	azathioprinum	Stan po przeszczepie twarzy
4	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819		
5	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
6	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
7	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	ciclosporinum	Stan po przeszczepie twarzy
8	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
9	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
10	Sandimmun Neoral, roztwór doustny , 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913		



11	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111		
12	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946426		
13	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946525		
14	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946624		
15	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716		
16	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289		
17	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
18	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
19	Certican, tabl., 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654	<i>everolimusum</i>	Stan po przeszczepie twarzy
20	Certican, tabl., 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845		
21	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357		
22	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185	<i>mycophenolas mofetil</i>	Stan po przeszczepie twarzy
23	Myfenax, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		
24	CellCept, tabl., 500 mg, 50 tabl., 5909990707515		
25	CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990707614		
26	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990718375		
27	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990718405		
28	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist. po 10 szt.), 5909990752003		
29	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist. po 10 szt.), 5909990752034		
30	Limfocept, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990752355		
31	Limfocept, tabl. powł., 500 mg, 150 tabl. (15 blist. po 10 szt.), 5909990752362		
32	CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml, 110 g (175 ml), 5909990980918		
33	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091		
34	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990885107		
35	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		
36	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		
37	Mofimutral, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990796069		
38	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist. po 10), 5909990074563		
39	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990715268		
40	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	<i>sirolimusum</i>	Stan po przeszczepie twarzy
41	Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		
42	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 miligram, 30 kaps., 5909990051052	<i>tacrolimusum</i>	Stan po przeszczepie twarzy
43	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 miligram, 30 kaps., 5909990051076		
44	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 miligram, 30 kaps., 5909990051137		
45	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990447213		
46	Prograf, kaps. twarde, 5 miligram, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990447312		
47	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 miligram, 30 kaps., 5909990699957		
48	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
49	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		
50	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		
51	Prograf, kaps. twarde, 0,5 miligram, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909991148713		
52	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
53	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
54	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
55	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990836857		
56	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990836888		
57	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990836949		
58	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
59	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		

60	Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
61	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407	valganciclovirum	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom twarzy - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie

### Problem zdrowotny

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono wskazania związane z postępowaniem po przeszczepie twarzy (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowej analizy każdego z problemów zdrowotnych.

### Opis rozpatrywanej technologii medycznej

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono liczne produkty lecznicze (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowego opisu przedmiotowych technologii.

### Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonano analizy technologii medycznych alternatywnych do rozpatrywanych.

### Dowody naukowe

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano analizy dowodów naukowych dla wszystkich przedmiotowych leków. Poniżej przedstawiono dowody naukowe dla produktu leczniczego zawierającego *valgancyclovirum*, (tabela poniżej), odnoszące się do przeszczepu kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek (materiały analityczne przygotowywano w związku ze zleceniem nr MZ-PL-460-14444-21/GB/12 z dnia 31 maja 2012 r). Ocenę efektywności klinicznej pozostałych leków oparto wyłącznie na opiniach ekspertów klinicznych, przytoczonych w opracowaniu Agencji.

#### *Valgancyclovirum*

Wyniki badań	źródło
Profilaktyczne doustne podanie valgancycloviru zmniejszało ryzyko wirerii u pacjentów poddanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu byli CMV seropozytywni. Stwierdzono też seropozytywność u 3 dawców. Po 3 tygodniach leczenia u wszystkich seropozytywnych biorców nie wykazano obecności wirusa. Prewencyjne podanie valgancycloviru w dawce 900 mg dwa razy dziennie redukowało wczesne wystąpienie choroby CMV o 5-10% do 100 dnia po otrzymaniu przeszczepu, aczkolwiek ryzyko późniejszego wystąpienia choroby nadal stanowi zagrożenie.	Takenaka K et al. <i>Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.</i> Int J Hematol. 2009 Mar; 89(2):231-7.
Badaniem objęto 18 pacjentów po przeszczepieniu dłoni lub kciuka. Testy na obecność antygenów CMV wykazały, że w układzie dawca/biorca w 8 przypadkach nie wykryto wirusa, 3 biorców było seropozytywnych, w 3 przypadkach stwierdzono antygeny CMV u dawcy i biorcy, w 3 przypadkach dawca był seropozytywny/biorca seronegatywny. U jednego pacjenta nie udało się określić obecności wirusa. Pacjenci otrzymywali profilaktycznie gancyclovir lub valgancyclovir. Profilaktyczne stosowanie gancycloviru nie zahamowało infekcji CMV u 80% biorców, którzy wymagali zastosowania bardziej toksycznej terapii cydofowirem i foskarnetem.	Schneeberger S et al. <i>Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation.</i> Transplantation 2005 80: 441-447

Wybrane argumenty z opinii ekspertów klinicznych pozyskanych dla rozpatrywanych technologii medycznych, rozumianych jako zastosowanie określonej substancji czynnej w danym wskazaniu, zestawiono w tabeli poniżej. W związku ze zleceniem MZ nr MZ-PL-460-14444-21/GB/12 z dnia 31 maja 2012 r. eksperci ustosunkowali się do stanu po przeszczepie łącznie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek (a nie wyłącznie do przeszczepu twarzy).

Subst. czynna	Ekspert 1	Ekspert 2*	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5
acidum mycophenolicum		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
azathioprinum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ciclosporinum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

everolimus		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
mycophenolas mofetil		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
sirolimus		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
tacrolimus		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

valganciclovirum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------------	------------	------------	------------	------------	------------

\* Ekspert zadeklarował konflikt interesów

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano wyszukiwania rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dla przedmiotowych leków, z wyjątkiem produktu leczniczego zawierającego *valgancyclovirum*.

W odniesieniu do *valgancyclovirum* odnaleziono jedną rekomendację kliniczną. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej (2010) valganacycłowir należy do środków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu i profilaktyce zakażeń wirusem CMV. Valgancycłowir jest zarejestrowany do stosowania w zakażeniach wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsnych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, zakażeniach wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie oraz do stosowania u dzieci do 18-tego r.ż. po przeszczepieniu narządu lub szpiku.

### Dodatkowe uwagi Rady

W przypadku wprowadzenia świadczenia „przeszczep twarzy” do koszyka świadczeń gwarantowanych Rada proponuje uwzględnienie kwestii zastosowania leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego jako elementu świadczenia, lub ponowne rozpatrzenie tego zagadnienia. Gdyby planowano przeszczep twarzy poza koszykiem świadczeń gwarantowanych, np. w ramach eksperymentu medycznego, finansowania leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stosowanych w takim projekcie powinno pochodzić z alternatywnych źródeł (np. granty, fundacje, zbiórki publiczne itp.).

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

.....  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych: „Stosowanie leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL. Acidum mycophenolicum, Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, Valganciclovirum. Materiały informacyjne.” Dział Rekomendacji Biura Prezesa, czerwiec 2012.

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 32/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84.*

#### Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.*

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Rozpatrywane wskazanie jest zastosowaniem off label.

#### Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Zgodnie z klasyfikacją WHO ICD-10 kod C84 „Mature T/NK-cell lymphomas” obejmuje:

- C84.0 Mycosis fungoides
- C84.1 Sézary disease
- C84.4 Peripheral T-cell lymphoma, not classified Incl.: Lennert’s lymphoma, Lymphoepithelioid lymphoma
- C84.5 Other mature T/NK-cell lymphomas

- *C84.6 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive* Incl.: Anaplastic large cell lymphoma, CD30-positive
- *C84.7 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*
- *C84.8 Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified*
- *C84.9 Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified* Incl.: NK/T cell lymphoma NOS

Chłoniaki klasyfikowane do kodu C84 zaliczane są do chłoniaków nieziarnicznych powolnych (ziarniniak grzybiasty, chłoniak anaplastyczny T-komórkowy), charakteryzujących się przebiegiem przewlekłym, bądź do chłoniaków agresywnych (zespół Sezary'ego, skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony), przy których czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Swoistymi dla chłoniaków T-komórkowych markerami pozwalającymi na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego są markery pan-T: CD2, CD3, CD7. Nie jest takim markerem marker pan-B CD20, charakterystyczny dla chłoniaków B-komórkowych. Antygen CD20, z którym wiąże się rytuksymab, występuje jedynie atypowo na limfocytach T (w od 5 do 8% przypadków).

### **Opis ocenianego świadczenia**

Grupa farmakoterapeutyczna oraz kod ATC: L01X C02, przeciwciało monoklonalne.

Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab), to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy Mabthera uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej w dniu 2 czerwca 1998. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Wskazania rejestracyjne: chłoniaki nieziarnicze (NHL), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL).

Stosowanie Mabthery (rytuksymab) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych w klasyfikacji ICD-10 C84 nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Jest stosowany w trybie off-label.

### **Alternatywne świadczenia**

Alternatywą dla rytuksymabu w analizowanym wskazaniu są wszystkie metody leczenia nie zawierające rytuksymabu. Literatura wymienia najczęściej chemioterapię (głównie schemat CHOP oraz EPOCH), radioterapię i autologiczne przeszczepy szpiku kostnego oraz połączenie tych technik; chorzy niekwalifikujący się do tych terapii otrzymują opiekę paliatywną.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych bądź nierandomizowanych badań klinicznych, ani badań obserwacyjnych dotyczących efektywności klinicznej stosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu.

Odnaleziono 2 opisy przypadków dotyczą atypowej sytuacji zdiagnozowania chłoniaków z komórek T z ekspresją antygeny CD20. Jak stwierdzono, z przeglądu literatury wynika, że częstość występowania ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T waha się w zakresie od 5 do 8% przypadków. Ekspresja CD20 zdarza się najczęściej w przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T, ale nie jest ograniczona do tego konkretnego podtypu. W przypadku atypowej ekspresji antygenów stosowanie przeciwko nim przeciwciał monoklonalnych nakierowanych na cząsteczki wykazujące atypową ekspresję powinno być możliwe i skuteczne. Pomimo braku konkretnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność rytuksymabu w przypadku atypowej ekspresji cząsteczki CD20 przy zdiagnozowaniu chłoniaka z komórek T, można przypuszczać, iż rytuksymab powinien być w tej sytuacji skuteczny i mógłby poszerzyć asortyment dostępnych terapii. Konieczne jest jednak dalsze rejestrowanie i obserwowanie atypowej ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T oraz poszukiwanie najskuteczniejszej metody leczenia.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z aktualną ChPL, najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową po zastosowaniu rytuksymabu, obejmują: reakcje w wyniku podania wlewu (ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych), choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów (ogólnie, powikłania infekcyjne występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych) oraz zaburzenia kardiologiczne.

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania Mabthery w odniesieniu do m.in. przypadków neutropenii, PML (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), PRES (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii) oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, infekcji oraz reakcji na infuzję.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowanie ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio 4 pacjentów z rozpoznaniem C84 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła około 52 tys. zł rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia leczenia chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z ww. wykazu świadczeń gwarantowanych mogłoby przynieść roczne oszczędność w wysokości ok. 52 tys. zł dla budżetu płatnika.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do zastosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

W kazuistycznych atypowych przypadkach obecności antygeny CD20 u chorych na chłoniaki zaliczane do kodu ICD10 C84 Rada proponuje utrzymać możliwość finansowania leczenia Rytuksymabem w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.



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

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”, AOTM-OT-0450, czerwiec 2012 r.

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

1. opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 18.06.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo  
zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczenia  
MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków  
nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85.*

**Uzasadnienie**

*Do kodu C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Badania dotyczące zastosowania w nich rytuksymabu są nieliczne, lecz dokumentują jego skuteczność kliniczną. Według zgodnej opinii ekspertów rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i wysokim wskaźniku terapeutycznym, powinien być dostępny dla wszystkich chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny, z wyjątkiem wykazanej oporności na leczenie zawierające to przeciwciało lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Rozpatrywane wskazanie jest zastosowaniem off label.

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).



## **Problem zdrowotny**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach, takich jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny albo bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Do kodu C85 – inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych powinni być klasyfikowani pacjenci, u których występują trudności w diagnostyce różnicowej chłoniaka nieziarniczego. Na uwagę zwraca fakt pewnej rozbieżności między polską edycją ICD-10 a edycją WHO. W edycji WHO brak jest kodu C85.0: mięsak limfatyczny, natomiast w edycji polskiej brak jest kodu C85.2: Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek linii B – ang. PMBCL).

W odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85, wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach od 1999 do 2009 (stan na maj 2012 r.) stwierdzano od ok. 700 do 1100 zachorowań oraz od ok. 700 do ok. 900 zgonów rocznie.

## **Opis ocenianego świadczenia**

Grupa farmakoterapeutyczna oraz kod ATC: L01X C02, przeciwciało monoklonalne.

Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy Mabthera uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej w dniu 2 czerwca 1998. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Wskazania rejestracyjne: chłoniaki nieziarnicze (NHL), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL).

Stosowanie Mabthery (rytuksymab) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych w klasyfikacji ICD-10 C85 nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Jest stosowany w trybie off-label.

## **Alternatywne świadczenia**

Alternatywą dla rytuksymabu w analizowanym wskazaniu są wszystkie metody leczenia nie zawierające rytuksymabu. Literatura wymienia najczęściej chemioterapię (głównie schemat CHOP oraz EPOCH), radioterapię i autologiczne przeszczepy szpiku kostnego oraz połączenie tych technik; chorzy niekwalifikujący się do tych terapii otrzymują opiekę paliatywną.

## Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zgodnego z klasyfikacją WHO oraz dodatkowo dla rozpoznania mięsak limfatyczny, które występuje jedynie w polskiej klasyfikacji Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library odnaleziono jedno badanie porównawcze III fazy – RCT (Rieger 2010) oraz dwie analizy retrospektywne (Savage 2006, Novoselac 2007). Wszystkie badania odnosiły się pacjentów z PMBCL (ang. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma).

Przy ocenie włączonych do analizy badań należy zwrócić uwagę na pewne ich ograniczenia: do badania Novoselac 2007 włączono bardzo małą populację – 10 pacjentów, dodatkowo nie podano kryteriów wykluczenia z badania, schematy leczenia nie były identyczne dla wszystkich pacjentów, nie wiadomo też, czy analiza dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych, czy po przebytych wcześniejszych terapiach; w analizie Savage 2006 jedynie 19 pacjentów leczonych było schematem z wykorzystaniem rytuksymabu, dodatkowo część osób poddawanych było radioterapii po zakończeniu chemioterapii, co mogło mieć wpływ na wyniki leczenia, publikacja nie podaje dokładnie schematów leczenia oraz dawkowania; w publikacji z RCT III fazy Rieger 2010: brak informacji na temat zaślepienia badania, stosunkowo niewielka populacja włączona do badania – 87 osób, krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu – niecałe 3 lata (mediana), brak szczegółów odnośnie kryteriów wykluczenia, dawkowania chemioterapeutyków i rytuksymabu oraz schematu obserwacji, odpowiedź na leczenie oceniana w trybie *per protocol*, a nie ITT. Żadna z włączonych do analizy publikacji nie podaje informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

Poniższe tabele prezentują wyniki jedynego odnalezionego RCT III fazy - Rieger 2010, ocenionego na 1 w 5-stopniowej skali Jadad; 87 pacjentów z PMBCL w wieku od 18 do 60 lat). Pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy: CHOP oraz CHOP-R (z rytuksymabem), po odbytej chemio(immuno)terapii część z nich otrzymała IFRT (radioterapię ograniczonego obszaru) i/lub radioterapię.

**Tab. 1. Odpowiedź na leczenie w badaniu MInT (Rieger 2010) przed radioterapią. Brak danych na temat istotności statystycznej wyników.**

	CHOP N=43	CHOP – R N=44
CR/CRu (całkowita odpowiedź, całkowita odpowiedź niepotwierdzona)	14 (32,6%)	23 (52,3%)
PR (częściowa odpowiedź)	17 (39,5%)	14 (31,8%)
NC (brak zmian)	2 (4,7%)	4 (9,1%)
PD (choroba postępująca)	7 (16,3%)	0
Śmierć	0	1 (2,3%)
Brak danych	3 (7%)	2 (4,5%)

**Tab. 2. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu radioterapii. Wyniki istotne statystycznie pogrubione.**

	CHOP (%) [95% CI] N=37	CHOP-R (%) [95% CI] N=40	Wszyscy (%) [95% CI] N=77	Wartość p
CR/CRu	<b>20 (54,1%)</b> <b>[38,0 – 70,1]</b>	<b>32 (80%)</b> <b>[67,6 – 92,4]</b>	<b>52 (67,5%)</b> <b>[57,1 – 78,0]</b>	<b>0.015</b>
PR	7 (18,9%)	4 (10%)	11 (14,3%)	b/d

	[6,3 – 31,5]	[0,7 – 19,3]	[6,5 – 22,1]	
<b>NC</b>	1 (2,7%) [0,0 – 7,9]	2 (5%) [0,0 – 11,8]	3 (3,9%) [0,0 – 8,2%]	b/d
<b>PD</b>	<b>9 (24,3%)</b> <b>[10,5 – 38,2]</b>	<b>1 (2,5%)</b> <b>[0,0 – 7,3]</b>	<b>10 (13%)</b> <b>[5,5 – 20,5]</b>	<b>0.006</b>
<b>Śmierć</b>	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	b/d

Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące. Tabela poniżej przedstawia wartości 3-letniego EFS (czas do progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń: postępująca choroba, brak CR/CRu, PR, brak zmian, nawrót po osiągnięciu CR/CRu, śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek nastąpi pierwsze) oraz OS.

**Tab. 3. 3-letni EFS oraz 3-letni OS (przeżycie całkowite) dla chorych na PMBCL wg badania MInT. Wyniki istotne statystycznie pogrubione.**

	<b>CHOP – R</b>	<b>CHOP</b>	<b>Wartość p</b>
<b>3- letni EFS</b>	<b>78% [95% CI 61%-88%]</b>	<b>52% [95% CI 35%-66%]</b>	<b>0,012</b>
<b>HR (współczynnik ryzyka)</b>	<b>0,3 [95% CI 0,1-0,8]</b>		<b>0,009</b>
<b>3-letni OS</b>	88,5% [95% CI 71%-96%]	78,2% [95% CI 61%-88%]	0,16
<b>HR</b>	0,5 [95% CI 0,1-1,6]		0,219

Wyniki analizy wpływu poszczególnych schematów leczenia na 5-letnie przeżycie całkowite uzyskane w analizie retrospektywnej z publikacji Savage 2009 przedstawia tabela poniżej.

**Tab. 4. 5-letni OS dla poszczególnych schematów leczenia.**

<b>Schemat leczenia (ilość pacjentów)</b>	<b>MACOPB/VACOPB (n=47)</b>	<b>CHOP (n=63)</b>	<b>CHOP-R (n=19)</b>
<b>5-letni OS</b>	<b>87%</b>	<b>71%</b>	<b>82%</b>

Porównania w parach z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera wykazują istotne statystycznie różnice jedynie między schematem MACOPB/VACOPB a CHOP (p=0.016). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 5-letnim OS pomiędzy schematami CHOP i CHOP-R ani pomiędzy CHOP-R i MACOPB/VACOPB.

Analiza retrospektywna Novoselac 2007 uwzględnia jedynie 10 pacjentów z PMBCL. Siedmiu pacjentów (70%) osiągnęło CR po zakończeniu terapii R-CHOP, dodatkowo 2 pacjentów (20%), którzy osiągnęli PR po zakończeniu terapii R-CHOP, osiągnęło CR po zakończeniu radioterapii. Jeden pacjent po zakończeniu chemio- i radioterapii nadal wykazywał oznaki choroby i został skierowany do przeszczepu komórek macierzystych. Badanie wykonane w 22 miesiące po zakończeniu terapii wykazało, że pacjent pozostawał w stanie CR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy (zakres 13-54).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

We włączonych do analizy publikacjach nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

Zgodnie z aktualną ChPL, najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową po zastosowaniu rytuksymabu, obejmują: reakcje w wyniku podania wlewu (ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów

uczestniczących w badaniach klinicznych), choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów (ogólnie, powikłania infekcyjne występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych) oraz zaburzenia kardiologiczne.

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania Mabthery w odniesieniu do m.in. przypadków neutropenii, PML (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), PRES (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii) oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, infekcji oraz reakcji na infuzję.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowanie ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Na podstawie danych liczbowych udostępnionych przez DGL NFZ można stwierdzić, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na leczenie 258 pacjentów zakwalifikowanych do kodu C85 wydatkowano w 2009 r. ok 4 990 tys. PLN, 396 pacjentów w roku 2010 – 7 733 tys. PLN, a 418 pacjentów w roku 2011 – 8 491 tys. PLN. Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio 357 pacjentów z rozpoznaniem C85 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła około 7 071 tys. PLN. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z ww. wykazu świadczeń gwarantowanych przyniosłoby roczne oszczędności dla budżetu płatnika w wysokości ok. 7,1 mln PLN.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do zastosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Finansowanie rytuksymabu we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85 powinno dotyczyć wyłącznie chorych z udokumentowaną ekspresją antygenu CD20.

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

.....  
[Redacted signature area]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii

Medycznych „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”, AOTM-OT-0451, czerwiec 2012 r.

1. Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 18.06.2012 r., opinie ekspertów ujęte w raporcie AOTM-OT-0451.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.*

**Uzasadnienie**

*Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”. Zlecenie wydano na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego (RGK) to złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego wywodzący się z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór ograniczony jest do narządu i niemy klinicznie. Dopiero w fazie inwazyjnej rozprzestrzenia się poza gruczoł krokowy i nacieka sąsiednie struktury, takie jak: pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. W pierwszej kolejności zostają zajęte węzły chłonne zaślony oraz węzły





znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-lityczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następującą niedokrwistością.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na RGK w 2009 r. w Polsce wyniosła 9 142, a liczba zgonów 4 042. Prognoza Zakładu Epidemiologii CO w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Zytiga (Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03) zawiera octan abirateronu, który jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenie androgenów.

Produkt leczniczy Zytiga został dopuszczony do obrotu przez EMA we wrześniu 2011 r. Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wskazanie rozpatrywane jest zatem szersze niż zarejestrowane (brak wymogu skojarzenia z prednizonem lub prednizolonem).

Aktualna cena zbytu w Polsce wynosi ██████ zł za opakowanie 120 tabl.

### **Alternatywne świadczenia**

Najczęściej wskazywanymi substancjami czynnymi według odnalezionych wytycznych oraz opinii ekspertów, które mogą być komparatorami dla octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu, są: kabazytaksel, docetaksel (dalsze stosowanie), mitoksantron, podawane w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, oraz ketokonazol. W przedmiotowym wskazaniu stosuje się także radioterapię paliatywną.

### **Skuteczność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę kliniczną, która wpłynęła do Agencji w końcowym etapie prac nad analizą kliniczną przygotowaną przez Analityków. Nie zostały one zatem uwzględnione w procesie oceny octanu abirateronu. Po zapoznaniu się jednak z jej treścią stwierdzono, że zawiera ona opis tych samych badań, które zostały uwzględnione przez Analityków.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania, do analizy skuteczności klinicznej włączono jedno podwójnie zaślepienie randomizowane badanie III fazy – de Bono 2011. Badanie przeprowadzono u 1 195 mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po terapii docetaksem, których podzielono na grupy – przyjmujących octan abirateronu z prednizonem i przyjmujących placebo z prednizonem.

Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 14,8 miesiąca w grupie octanu abirateronu i 10,9 miesiąca w grupie placebo. Leczenie octanem abirateronu z prednizonem zmniejszyło ryzyko zgonu o 35,4% w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo z prednizonem (HR 0,65; [95%CI: 0,54 0,77],  $p < 0,001$ ). W populacji ITT zmarło ogółem 552 chorych: 333 w grupie octanu abirateronu (42%) i 219 w grupie placebo (55%). Zaktualizowane dane dotyczące przeżycia całkowitego zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym Scher 2011. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,2 mies. W grupie octanu abirateronu mediana OS wyniosła 15,8 mies., a w grupie placebo 11,2 mies. Różnica median OS wyniosła 4,6 mies. i była istotą statystycznie, HR=0,74 ( $p < 0,0001$ ).

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy bezpieczeństwa włączono jedno badanie III fazy RCT – de Bono 2011 oraz 4 odnalezione badania I i II fazy.

Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że lek posiada stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. występujących u co najmniej 5% pacjentów należały: w badaniu RCT – zmęczenie (8%), anemia (6%), ból pleców (6%), ból kości (5%), a w pozostałych badaniach – zmęczenie (6%) i pojedyncze przypadki zaparć, hipokaliemii i nadciśnienia. 11% pacjentów w grupie octanu abirateronu oraz 13% w grupie placebo zmarło w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, przeważnie jako rezultat progresji choroby. Odsetek pacjentów, u których zdarzenie niepożądane doprowadziło do zgonu, był mniejszy w grupie octanu abirateronu niż w grupie placebo (12% vs 15%). Z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie zakończyło w grupie octanu abirateronu – 19%, a w grupie placebo – 23% pacjentów ( $p=0,09$ ).

Zgodnie z ChPL do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 10\%$ ) zaliczono: obrzęki nóg lub stóp, niskie stężenie potasu we krwi, wysokie ciśnienie tętnicze, zakażenia dróg moczowych; często ( $<10\%$  i  $\geq 1\%$ ): wysokie stężenie lipidów we krwi, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, szybki rytm serca; niezbyt często ( $<1\%$  i  $>0,1\%$ ): zaburzenia czynności nadnerczy (związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej). Należy przerwać zażywanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów: osłabienie siły mięśni, drżenie (drgania) mięśni lub kołatanie serca (palpitacje). Mogą być to objawy niskiego stężenia potasu we krwi.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W celu oszacowania efektywności ekonomicznej zastosowania octanu abirateronu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi docetaxel, przeprowadzono przeszukanie w bazach danych, ukierunkowane na znalezienie opracowań ekonomicznych dla danego problemu decyzyjnego z innych państw. Ostatecznie włączono 2 publikacje.

Opracowanie Connock 2011 zawiera opis i krytyczną analizę oszacowania użyteczności kosztowej w warunkach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia, które zostało przygotowane przez podmiot odpowiedzialny w ramach wniosku o objęcie finansowaniem. Zgodnie z informacjami z analizy, schemat leczenia zawierający octan abirateronu z prednizolonem był bardziej użyteczny, ale jednocześnie droższy niż schemat zawierający placebo z prednizolonem – szacowany współczynnik użyteczności kosztów ICER wyniósł ok. 60 000 GBP/QALY. Jednocześnie schemat leczenia octan abirateronu plus prednizolon był bardziej użyteczny i tańszy niż zastosowanie mitoksantronu (z lub bez prednizolonu).

W opracowaniu Nachtnebel 2011 dokonano jedynie oszacowania kosztów terapii, które w warunkach USA określono na ok. € 28 000 na pacjenta, natomiast w warunkach niemieckich oszacowano na ok. € 40 000 na pacjenta (całkowite średnie koszty leku).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, należy pamiętać, że wyniki oszacowań ekonomicznych z innych państw należy interpretować z ostrożnością, mając w pamięci to, że dla warunków polskich mogą być one inne ze względu na inną organizację systemu ochrony zdrowia oraz inny poziom kosztów.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie otrzymano od podmiotu odpowiedzialnego analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Nie otrzymano również danych NFZ w zakresie dotychczasowego zużycia lub też szacowanego przyszłego wykorzystania octanu abirateronu.

Do analizy wpływu na budżet posłużono się oszacowaniem populacji dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny oraz aktualnie obowiązującą ceną wskazaną w piśmie podmiotu z dnia 4 maja 2012 r.

Po prostym przemnożeniu określono szacowany koszt dla budżetu NFZ na [REDAKTOWANE] zł rocznie. Należy jednak mieć na uwadze, że są to oszacowania obarczone potencjalnie dużym błędem, dotyczą jedynie ceny samego leku oraz nie uwzględniają oszczędności związanych ze zmniejszeniem zużycia konkurencyjnych technologii medycznych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

Spośród 5 odnalezionych rekomendacji klinicznych, w 3 (PUO 2011, NCCN 2012, EAU 2012) rekomendowane jest leczenie octanem abirateronu opornego na kastrację RGK po chemioterapii docetakselem. PTU 2011 określa octan abirateronu jako lek z dużym potencjałem do przyszłego leczenia opornego na kastrację RGK, zaś ESMO 2010 nie wymienia bezpośrednio wśród leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu octanu abirateronu.

Na 6 odnalezionych rekomendacji finansowych, 2 rekomendacje są negatywne: irlandzka NCP 2012 oraz szkocka SMC 2012. Pozytywne rekomendacje wydały: angielska NICE 2012, australijska PBAC 2012, walijska AWMSG 2012 i francuska HAS 2012.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Podmiot Odpowiedzialny, Zytiga jest obecnie refundowany w Austrii, Holandii, Hiszpanii, Szwajcarii i Walii. W krajach: Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Szwecja i Anglia na chwilę obecną wdrożona jest refundacja na wnioski indywidualne. W tych, jak i pozostałych krajach UE i krajach EFTA, proces objęcia leku w pełni systemem refundacyjnym jest w toku.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada proponuje stworzenie programu lekowego po dokonaniu szczegółowej oceny efektywności kosztowej stosowania abirateronu w Polsce.

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

.....  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-26/2011, „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”, czerwiec 2012.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 35/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”.*

**Uzasadnienie**

*Erybulinę (Halaven) oceniono tylko w jednym, niezaślepionym badaniu, w którym porównywano ją z tzw. Terapią z wyboru lekarza, w której znajdowały się także leki o mniejszej skuteczności w zaawansowanym raku sutka (gemcytabina lub ponownie stosowane antracykliny i taksoidy). W niezależnej ocenie nie było statystycznie istotnych różnic dla przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika tzw. obiektywnych korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacja choroby). Leczenie erybuliną wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym poważnych (leukopenia, neuropatia). Korzyści związane ze stosowaniem erybuliny są więc niepewne i przeważane przez istotne działania niepożądane. Lek jest około 8-15 razy droższy niż stosowane obecnie w zaawansowanym raku sutka (winorelbina i kapecytabina).*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”.



## Problem zdrowotny

Mianem miejscowo zaawansowanego raka piersi określa się obszerną i niejednorodną grupę zmian. Należą do niej przypadki raka piersi bez obecności przerzutów do narządów odległych, o zróżnicowanym obrazie klinicznym oraz różnej dynamice procesu. Od wczesnego raka piersi różnią się gorszym (choć odmiennym dla różnych postaci) rokowaniem oraz inną sekwencją i wyborem stosowanych metod leczenia skojarzonego. Opisywana grupa chorych należy do III stopnia zaawansowania wg systemu TNM; odsetek bezobjawowych przeżyć pięcioletnich w tej grupie szacuje się na 40%. W przypadku wystąpienia przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) odsetek bezobjawowych przeżyć pięcioletnich szacuje się na 10%.

Liczebność populacji chorych na raka piersi, w której stosuje się III lub dalszą linię terapii, Agencja oszacowała na ok. 400 osób rocznie. Nie były dostępne dane pozwalające oszacować, w jakim odsetku tej populacji jest obecnie i będzie w przyszłości stosowana erybulina.

## Opis ocenianego świadczenia

Erybulina jest inhibitorem dynamicznej niestabilności mikrotubul, niebędącym pochodną taksanową, należącym do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Halaven został zarejestrowany w procedurze centralnej w marcu 2011 r. i zawiera erybulinę w postaci mezylanu erybuliny. Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m<sup>2</sup> pc. (co odpowiada 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. mezylanu erybuliny), którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Wskazanie zarejestrowane odpowiada wskazaniu rozpatrywanemu, dodatkowo Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera informację, że poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

## Alternatywne świadczenia

Według większości odnalezionych wytycznych międzynarodowych brak jest standardów co do postępowania u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub przerzutami poddanych drugiej lub dalszym liniom leczenia. Najczęściej wskazywane substancje czynne, które potencjalnie mogą być komparatorami dla erybuliny we wnioskowanym wskazaniu, to: kapecytabina, winorelbina oraz gemcytabina (rzadziej). Według polskiego eksperta klinicznego w Polsce, w rozpatrywanym wskazaniu, najczęściej stosowane są winorelbina i kapecytabina, a u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii stosowane jest postępowanie objawowe.

Kapecytabina i winorelbina, jak również gemcytabina, są w Polsce refundowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

## Skuteczność kliniczna

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi EMBRACE – NCT00388726, którego wyniki zostały opublikowane (Cortes 2011). Jest to badanie na którym oparto rejestrację erybuliny we wnioskowanym wskazaniu zarówno na terenie UE (EMA) jak i na terenie USA (FDA).

W badaniu EMBRACE u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę, w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC – *treatment of physician's choice*), zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany całkowitego przeżycia pacjentów: 13,1 vs 10,6 m-ca, HR=0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p=0,041; natomiast różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji, według niezależnego przeglądu, nie osiągnęły istotności statystycznej: 3,7 vs 2,2 m-ca, HR=0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p=0,137. Ponadto zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych: 12% vs 5%, p=0,002, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi: 4,2 vs 6,7, p=0,159.

W pracach przeglądowych wskazuje się na pewne ograniczenia interpretacji wyników badania EMBRACE ze względu nietypowe ramię kontrolne, tj. inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC), zamiast jednego środka lub schematu chemioterapii.

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono informacje o zakończeniu badania III fazy NCT00337103, porównującego erybulinę z kapecytabiną, w którym oceniano między innymi wpływ leczenia na jakość życia pacjentek, jednak wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do głównych objawów toksyczności związanej ze stosowaniem erybuliny należą hematologiczne (neutropenia) i neurologiczne (neuropatia obwodowa) zdarzenia niepożądane.

W badaniu EMBRACE u pacjentek z grupy przyjmującej erybulinę w porównaniu do grupy przyjmującej inne leczenie wybrane przez lekarza (TPC) zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie: zmęczenia: 29% vs 19%, OR=1,74, p=0,0033; neutropenii: 52% vs 30%, OR=2,55, p<0,0001; leukopenii, 23% vs 11%, OR=2,34, p=0,0001; natomiast rzadsze występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: 1% vs 14%, OR=0,09, p<0,0001. Zaobserwowano również częstsze występowanie złożonego punktu końcowego określonego jako neuropatia obwodowa: 35% vs 16% (brak informacji odnośnie istotności statystycznej).

Według autorów badania EMBRACE działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia występującymi częściej w grupie przyjmującej erybulinę były: neutropenia, leukopenia i neuropatia obwodowa (nie podano istotności statystycznej różnic). Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji HAS (2012), w badaniu EMBRACE częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w grupie przyjmującej erybulinę była wyższa (stopień 3: 36,2% i stopień 4: 27,2%) niż w grupie leczonej TPC (stopień 3: 34,0% i stopień 4: 10,5%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podmiot odpowiedzialny nie odpowiedział na prośbę Agencji o przedstawienie analizy własnej. Za zgodą Ministra Zdrowia ocenę ekonomiczną ograniczono do przeglądu analiz opublikowanych. Informacje dotyczące oceny ekonomicznej stosowania erybuliny w rozpatrywanym wskazaniu odnaleziono w rekomendacji SMC i w raporcie ERG (*Evidence Review Group*) dla NICE – w obu przypadkach dane pochodziły z krytycznej weryfikacji analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny (analiz niepublikowanych). Analiza przedstawiona przez SMC wnioskodawcę została oceniona jako niewystarczająco wiarygodna, natomiast w raporcie ERG stwierdzono, że wartość ICER w analizie podmiotu odpowiedzialnego została niedoszacowana; wg własnych oszacowań ERG dodatkowy koszt zyskanego QALY przy zastąpieniu erybuliną innych terapii (TPC) wynosi ok. 61,8 tys. £ (w warunkach brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej).

Agencja oszacowała koszt miesięcznej terapii erybuliną na ██████████ zł. Dla porównania, koszt miesięcznej terapii kapecytabiną oszacowano na 2,3 tys. zł, a winorelbiną – na 1,2 tys. (i.v.) i 4,3 tys. (p.o.) zł.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Za zgodną Ministra Zdrowia, ocenę wpływu na budżet refundacji erybuliny ograniczono do pozyskania danych NFZ, dotyczących wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2011. Narodowy Fundusz Zdrowia nie udostępnił jednak Agencji wspomnianych danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

W polskich zaleceniach PTOK/PUO 2011 (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.) nie odniesiono się do erybuliny ani nie wskazano schematów powyżej II linii leczenia. Według zaleceń „Stosowanie chemioterapii kolejnych linii (III i następne) wydaje się uzasadnione jedynie u chorych, u których pod wpływem wcześniejszego leczenia uzyskano długotrwałą obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację, bez istotnych klinicznie niepożądanych działań. Wybór schematu leczenia (...) powinien się opierać na ocenie stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób i ich leczenia oraz rodzaju wcześniej stosowanej chemioterapii”.

Spośród pozostałych 7 odnalezionych rekomendacji klinicznych pozytywne wobec stosowania erybuliny w przedmiotowym wskazaniu są: amerykańska (NCCN 2012) i kanadyjska (*Health Canada* 2012), wskazujące na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów i korzystny stosunek korzyści do ryzyka w grupie przyjmującej erybulinę, a także niemiecka (G-BA 2012), wskazująca na dodatkowe

korzyści erybuliny względem komparatorów. Należy jednak zwrócić uwagę, że rekomendacja organu doradczego dla G-BA, tj. IQWiG 2012, była negatywna, ze względu na brak wartości dodanej i za mało danych o działaniach niepożądanych erybuliny. Europejska rekomendacja ESMO 2011 jest pozytywna z ograniczeniami – rekomenduje erybulinę u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych przy równoczesnym wskazaniu na brak standardów poza I linią leczenia. Negatywne rekomendacje francuska *Prescrire* 2011 i angielska NICE 2012 zwracają uwagę m.in. na mniej korzystny profil bezpieczeństwa erybuliny w porównaniu do TPC.

Na 4 odnalezione rekomendacje finansowe, 3 rekomendacje są negatywne: angielskie NICE 2012 i ELMMB 2012 oraz szkocka SMC 2012, głównie ze względu na małą wiarygodność analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny. Francuska rekomendacja HAS 2012 jest pozytywna; zwrócono w niej jednak uwagę na konieczność szczególnej obserwacji pacjentów leczonych erybuliną.

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

.....  
[Redacted signature block]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-24/2011, „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”, czerwiec 2012.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 112/2012 z dnia 18 czerwca 2012  
o programie zdrowotnym „Zdrowe Kielce – profilaktyka zachorowań  
na choroby cywilizacyjne”  
realizowanym przez miasto Kielce

*Rada wydaje pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Zdrowe Kielce – profilaktyka zachorowań na choroby cywilizacyjne”, realizowanym przez miasto Kielce.*

**Uzasadnienie**

*Program odnosi się do ważnych problemów zdrowotnych takich jak: nadwaga i otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, brak aktywności fizycznej, uzależnienie od tytoniu oraz depresja – ponadto realizuje priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015. W programie określono populację, dla której jest dedykowany, jak również oszacowano całkowity koszt jego realizacji.*

*Program określa system monitorowania jego realizacji oraz oczekiwanych efektów. Przyjęte wskaźniki monitorowania są adekwatne do zakładanych celów.*

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego, mający na celu obniżenie zachorowalności i umieralności z powodu tzw. chorób cywilizacyjnych poprzez:

- prowadzenie badania ankietowego, badań medycznych i pomiarów antropometrycznych (pomiar ciśnienia tętniczego, spirometria, EKG, pomiar CO w wydychanym powietrzu, oznaczenie poziomu glukozy we krwi, lipidogram, analiza składu ciała: masa ciała, kości, tkanki tłuszczowej, tkanki beztłuszczowej, masa mięśni, całkowita masa wody, pomiar wzrostu, obwodu pasa i bioder);
- prowadzenie edukacji.

Jest to program zdrowotny z zakresu profilaktyki drugorzędowej, którego dodatkową wartość stanowi część oparta o edukację i modyfikację stylu życia. Program ma być realizowany w okresie od 1 czerwca 2012 do 30 września 2013 r. Adresowany jest do mieszkańców miasta Kielce, którzy w latach 2010-2011 uczestniczyli w badaniu PONS i znaleźli się w grupie podwyższonego ryzyka – około 7 700 osób. Program w całości finansowany jest ze środków budżetu miasta Kielce, a całkowity koszt realizacji programu oszacowano na 1 300 000 zł.





## **Problem zdrowotny**

Projekt dotyczy profilaktyki zachorowań na choroby cywilizacyjne, w szczególności następujących problemów zdrowotnych: nadwagi i otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, braku aktywności fizycznej, uzależnienia od tytoniu, depresji.

Nadwaga definiowana jest przez WHO jako nieprawidłowa lub nadmierna akumulacja tłuszczu, która stanowi zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Jest to przewlekła choroba metaboliczna wynikające z zaburzeń homeostazy energii. Otyłość jest jedną z najważniejszych przewlekłych chorób niezakaźnych, która przybrała charakter epidemii.

Choroby sercowo-naczyniowe, obejmujące m.in. nadciśnienie tętnicze, są jednym z zasadniczych problemów zdrowotnych współczesnego społeczeństwa, najczęstszą przyczyną zgonów zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet, stanowią główną przyczynę hospitalizacji, prowadzą do inwalidztwa.

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, których wspólną charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju tego schorzenia należą: starszy wiek, otyłość, mała aktywność fizyczna.

Palenie tytoniu jest obecnie jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych. Jak dotąd zidentyfikowano ok. 4 tys. substancji w dymie tytoniowym, m.in. polon, aceton, chlorek winylu, cyjanowodór, arsen, formaldehyd, tlenek węgla. 40 z nich ma działanie kancerogenne. Palenie tytoniu u osób dorosłych zwiększa ryzyko raka płuca, zawału serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a wymuszone bierne palenie jest najważniejszym czynnikiem ryzyka zdrowotnego u małych dzieci (0-4 lat).

Osoby cierpiące na depresję są bardziej podatne na rozwinięcie chorób serca, w tym choroby niedokrwiennej serca z jej najostrzejszą manifestacją pod postacią zawału mięśnia sercowego. Osoby cierpiące na to schorzenie nie mają sił i ochoty aby aktywnie spędzać czas, ćwiczyć, zdrowo się odżywiać, przyjmować regularnie leki.

## **Alternatywne świadczenia**

Świadczenia gwarantowane w zakresie POZ ukierunkowane są na promocję zdrowia, profilaktykę, diagnostykę schorzeń, leczenie, zapobieganie lub ograniczanie niepełnosprawności oraz usprawnianie i pielęgnację świadczeniobiorcy w chorobie.

Oznaczenie glukozy, jak również test obciążenia glukozą, pomiar poziomu cholesterolu całkowitego, a także z podziałem na poszczególne frakcje, znajdują się wśród świadczeń medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej, finansowanych ze środków publicznych, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.

W ramach POZ prowadzony jest także Program Profilaktyki Chorób Układu Krążenia. Program ten adresowany jest w szczególności do osób obciążonych czynnikami ryzyka, w danym roku będących w wieku 35, 40, 45, 50 oraz 55 lat, u których nie została dotychczas rozpoznana choroba układu krążenia i które w okresie ostatnich 5 lat nie korzystały ze świadczeń udzielanych w ramach programu. Dostępne w ramach Programu świadczenia obejmują: badania biochemiczne krwi (stężenie we krwi cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów i stężenia glukozy), dokonanie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, określenie współczynnika masy ciała, kwalifikacja świadczeniobiorcy do odpowiedniej grupy ryzyka oraz ocena globalnego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w przyszłości według klasyfikacji SCORE i zapisanie uzyskanego wyniku w karcie badania profilaktycznego, jak również przekazanie osobie, w

której rozpoznano chorobę układu krążenia, przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej informacji o wynikach badania oraz zaleceń dotyczących konieczności zmiany trybu życia lub kierowanie świadczeniobiorcy na dalszą diagnostykę lub leczenie.

Z załącznika nr 2 część 9 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z dnia 31 sierpnia 2009 r. wynika, iż badanie spirometryczne oraz badanie stężenia tlenu węgla w wydychanym powietrzu są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do kilku ważnych problemów zdrowotnych, ponadto realizuje priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015.

II. Dostępność działań programu dla beneficjentów: na podstawie informacji zawartych w projekcie można stwierdzić, że działania w ramach programu będą łatwo dostępne dla beneficjentów, ponieważ ośrodki realizujące projekt zlokalizowane będą w kilku punktach miasta, dodatkowo czynne będą również w godzinach popołudniowych.

III. Skuteczność działań: nie odnaleziono przekonujących dowodów bezpośrednio wskazujących, że wczesna kontrola cukrzycy wykrytej w wyniku skringingu przynosi inkrementalne korzyści w odniesieniu do mikronaczyniowych klinicznych punktów końcowych, w porównaniu do rozpoczęcia leczenia po rozpoznaniu klinicznym w ramach standardowej opieki. Mimo tego, w większości wytycznych zaleca się prowadzenie skringingu oportunistycznego w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, u osób, u których na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdza się podwyższone ryzyko wystąpienia cukrzycy. Ponadto większość interwencji planowanych w projekcie jest rekomendowana przez ekspertów klinicznych oraz w wytycznych. Podstawowe działania profilaktyczne podkreślane zgodnie we wszystkich wytycznych obejmują modyfikację stylu życia; podejmowanie aktywności fizycznej 4–5 razy w tygodniu przez 30 min; utrzymanie ciśnienia tętniczego krwi na poziomie 120/80 mmHg; ograniczenie spożycia soli; zaprzestanie palenia tytoniu; zapobieganie i leczenie dyslipidemii, utrzymanie cholesterolu LDL na poziomie poniżej 100 mg/dl oraz HDL powyżej 35 mg/dl; zapobieganie i leczenie hiperhomocysteinemii (wartość prawidłowa 9–10  $\mu\text{mol/l}$ ). Badanie spirometryczne nie jest rekomendowane jako masowe badanie przesiewowe w kierunku POChP u osób dorosłych. Jest natomiast rekomendowane dla osób, u których występują pewne objawy lub czynniki ryzyka. Jednym z czynników ryzyka jest palenie tytoniu (w tym narażenie na dym tytoniowy) – liczba paczko lat w poszczególnych rekomendacjach różni się, natomiast nigdy nie jest niższa niż 10. Skringing w kierunku depresji powinien być prowadzony w grupie osób dorosłych cierpiących na przewlekłe choroby somatyczne (m. in. nadciśnienie tętnicze), a także u osób z zaburzeniami psychicznymi w historii choroby.

IV. W projekcie podjęto próbę oszacowania kosztów realizacji programu, jednak ciężko stwierdzić, czy jest to efektywne wykorzystanie środków.

V. W programie opisano system monitorowania oczekiwanych efektów i jego realizacji. Wydaje się, że przyjęte wskaźniki monitorowania są adekwatne do zakładanych celów. Mimo tego, program zdrowotny nie uwzględnia monitorowania beneficjentów programów w długim okresie. Z opinii eksperckich wynika, że optymalnym czasem, po jakim powinno się przeprowadzić ocenę wyników programu to 3 do 5 lat, a nawet 10 do 15 lat.

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

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu: „Zdrowe Kielce – profilaktyka zachorowań na choroby cywilizacyjne” realizowany przez miasto Kielce”, nr: AOTM-OT-441-142/2012 z czerwca 2012 r. oraz aneksów do raportu:

- „Programy zdrowotne z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy – wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2012 r.
- „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2012 r.
- „Edukacja w zakresie zdrowego odżywiania oraz profilaktyka i leczenie nadwagi i otyłości – wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2012 r.
- „Programy profilaktyki i wczesnego wykrywania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2012 r.
- „Programy zdrowotne z zakresu ochrony zdrowia psychicznego – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2012 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 113/2012 z dnia 18 czerwca 2012  
o programie zdrowotnym „Program profilaktyki zakażeń  
pneumokokowych wśród dzieci nowonarodzonych w oparciu o  
szczepienia przeciwko pneumokokom w Polanicy-Zdroju”  
realizowanym przez miasto Polanica Zdrój

*Rada wydaje pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci nowonarodzonych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Polanicy-Zdroju” realizowanego przez miasto Polanica Zdrój.*

**Uzasadnienie**

*Rada uważa, że problem dotyczy istotnego społecznie problemu.*

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem niniejszej opinii jest projekt 1,5-letniego programu zdrowotnego, dotyczącego profilaktyki zakażeń pneumokokowych u dzieci. Program skierowany jest do dzieci w przedziale wiekowym 0-2 r.ż., które nie były szczepione wcześniej przeciwko pneumokokom, zamieszkałych na terenie gminy realizującej program.

Głównym celem programu jest poprawa stanu zdrowia populacji docelowej poprzez przeprowadzenie skutecznych szczepień p/pneumokokom.

Program zakłada szczepienie dzieci urodzonych w danym roku, które ukończą 6 tydz. życia, w schemacie szczepienia 3+1 (lub 2+1) jedną z trzech dostępnych szczepionek poliwalentnych.

Całkowity koszt programu określono na 26 000 zł. Koszt pojedynczej dawki szczepionki oszacowano na 250 zł.

**Problem zdrowotny**

*Streptococcus pneumoniae* jest bakterią o wysokiej zjadliwości, która w ostatnim czasie zwiększa odporność na różne grupy antybiotyków. *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z głównych przyczyn umieralności przede wszystkim u dzieci najmłodszych. Dzieci te, ze względu na niedojrzały układ immunologiczny, są szczególnie narażone na zachorowanie wywołane *Streptococcus pneumoniae*, a uczęszczanie do żłobka lub przedszkola potęguje to zagrożenie.

Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemie, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi



20%, z zapaleniem płuc i bakteriami 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci. Sytuację dodatkowo komplikuje narastający rozwój szczepów *S. pneumoniae* antybiotykoopornych (oporność na penicylinę zanotowana po raz pierwszy w 1977 r.).

### **Alternatywne świadczenia**

Nie dotyczy

### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

- **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego**

Samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci dotyczą dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać. Realizują priorytety zdrowotne „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom” oraz „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego”. Niektóre programy szczepień dzieci, z uwagi na obejmowaną populację, realizują priorytet zdrowotny „poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”.

Dzieci w wieku 0-5 lat stanowią populację szczególnie narażoną na zakażenie pneumokokowe (drugą taką populacją są osoby starsze), które może przekształcić się w inwazyjne choroby pneumokokowe (IPD; zapadalność w populacji 0-2 r.ż. 19/100 000, 0-5 r.ż. – 17,6/100 000), stanowiące zagrożenie dla życia, a także niosące ryzyko powikłań odległych (np. pneumokokowe zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci). Zagrożone są zwłaszcza dzieci przebywające w zbiorowiskach: w populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i tylko 22% dzieci przebywających w domu.

W Polsce szczepienia przeciw pneumokokowe finansowane są ze środków publicznych jedynie w grupach wysokiego ryzyka dzieci do lat 5; w pozostałych grupach wiekowych dzieci i dorosłych są zalecane, ale niefinansowane.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień szczepionkami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 r.ż.) są nieliczne i słabej jakości, istnieje natomiast wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 11- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci do 5 r.ż.).

Efektywność PCV w zapobieganiu IPD wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oszacowano na 80% (95%CI: 58-90%,  $p < 0,0001$ ), w zapobieganiu IPD wywołanym przez wszystkie serotypy – 58% (95%CI: 29-75%,  $p = 0,001$ ). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa i w stosunku do klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc wynosi 6% (95%CI: 2-9%,  $p = 0,0006$ ). Zapobieganie umieralności ze wszystkich przyczyn oszacowano na 11% (95%CI: -1% do 21%,  $p = 0,08$ ) – brak istotności statystycznej.

PCV jest szczepionką ogólnie bezpieczną, choć kwestia bezpieczeństwa u osób z reaktywnymi chorobami układu oddechowego wymaga dalszych badań.

Mimo dużej różnorodności założeń odnalezionych analiz ekonomicznych, można przyjąć, że – przy założeniu, że korzystne efekty szczepienia, na które składa się indukowanie odporności zbiorowej, wypieranie serotypów zawartych w szczepionce przez pozostałe, narastanie antybiotykooporności i indukowanie odporności krzyżowej, utrzymają się na dłuższą metę oraz że 3 (2+1) dawki PCV zapewniają podobną odporność szczepionych co 4 (3+1) dawki –

programy rutynowych szczepień PCV7 w krajach rozwiniętych można uznać za kosztowo-efektywne.

W związku z tym 24 (75%) z 32 krajów europejskich wprowadziło szczepienia przeciwko pneumokokom do kalendarzy szczepień u dzieci, w populacji ogólnej lub w grupach wysokiego ryzyka (te ostatnie w 7 krajach). W 12 krajach zalecane jest podanie 3+1 dawek szczepionki, w 11 – 2+1 (szczepienie podstawowe + dawka przypominająca). Szczepienia finansowane są w pełni ze środków publicznych albo współfinansowane. W większości krajów europejskich stosowana jest szczepionka 7-walentna, jedynie w Zjednoczonym Królestwie – 13-walentna. Poza Europą narodowe programy szczepień w USA, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii uwzględniają podawanie dzieciom szczepionki przeciw pneumokokowej (w USA od 2010 roku rekomendowana jest szczepionka 13-walentna).

Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 r. wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.

- **Wnioski z oceny programu miasta Polanica Zdrój**

Przedstawiony projekt programu zdrowotnego dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać.

Istnieje bogata literatura, potwierdzająca skuteczność działań podejmowanych w celu eliminacji problemu zdrowotnego, którego dotyczy program.

Należy podkreślić, że jakiegokolwiek dowody naukowe, potwierdzające skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom dotyczą jasno sprecyzowanych populacji i interwencji. Tymczasem, sposób opisanie w programie wieku populacji, schematu szczepień i rodzaju interwencji jest nie do końca jasny i może budzić pewne wątpliwości.

Cele programu są sformułowane w sposób uniemożliwiający ocenę stopnia ich realizacji.

Podane mierniki efektywności nie określają wartości docelowych (z wyjątkiem frekwencji), co czyni je nieprzydatnymi w ocenie efektywności programu.

W programie nie określono ani nie oszacowano wielkości populacji docelowej.

Kosztorys przedstawiony w programie jest niespójny – nie można na jego podstawie określić realnych wydatków i całkowitych kosztów.

Na podstawie przedstawionego kosztorysu nie sposób przewidzieć efektywności kosztowej proponowanych działań.

Autor projektu przedstawił dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej planowanych interwencji, zalecenia oraz wytyczne polskie i międzynarodowe.

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

.....  
[Redacted signature area]

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci nowonarodzonych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Polanicy-Zdroju” realizowanym przez miasto Polanica Zdrój, nr: AOTM-OT-441-53/2012, Warszawa, maj 2012 i aneksu „Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, maj 2012.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 114/2012 z dnia 18 czerwca 2012  
o programie zdrowotnym „Program profilaktyki zakażeń  
pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy  
Bogoria” realizowanym przez gminę Bogoria

*Rada wydaje negatywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Bogoria”.*

**Uzasadnienie**

*W programie nie określono ani nie oszacowano wielkości populacji docelowej, jak również nie przedstawiono kosztorysu ani budżetu dla szczepień 2-3-letnich dzieci. Proponowany w programie schemat szczepienia (jedną dawką) i populacja szczepienia (dzieci powyżej 2 r.ż.) są niezgodne z wytycznymi.*

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem niniejszej opinii jest projekt programu zdrowotnego, dotyczącego szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci. Program skierowany jest do dzieci urodzonych w roku 2009, tj. w wieku powyżej 2 r.ż., zamieszkałych na terenie gminy Bogoria.

Głównym celem jest obniżenie liczby zakażeń wywołanych bakterią *Streptococcus pneumoniae* w populacji docelowej.

W programie nie opisano planowanej interwencji (typu szczepionki), planowane jest zastosowanie szczepienia pojedynczą dawką.

W programie nie opisano planowanego budżetu ani przewidywanych kosztów.

**Problem zdrowotny**

*Streptococcus pneumoniae* jest bakterią o wysokiej zjadliwości, która w ostatnim czasie zwiększa odporność na różne grupy antybiotyków. *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z głównych przyczyn umieralności przede wszystkim u dzieci najmłodszych. Dzieci te, ze względu na niedojrzały układ immunologiczny, są szczególnie narażone na zachorowanie wywołane *Streptococcus pneumoniae*, a uczęszczanie do żłobka lub przedszkola potęguje to zagrożenie.

Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakterieamię, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi 20%, z zapaleniem płuc i bakterieamię 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci. Sytuację dodatkowo komplikuje narastający rozwój





szczepów *S. pneumoniae* antybiotykoopornych (oporność na penicylinę zanotowana po raz pierwszy w 1977 r.).

### **Alternatywne świadczenia**

Nie dotyczy

### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

- **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego**

Samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci dotyczą dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać. Realizują priorytety zdrowotne „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom” oraz „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego”. Niektóre programy szczepień dzieci, z uwagi na obejmowaną populację, realizują priorytet zdrowotny „poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”.

Dzieci w wieku 0-5 lat stanowią populację szczególnie narażoną na zakażenie pneumokokowe (drugą taką populacją są osoby starsze), które może przekształcić się w inwazyjne choroby pneumokokowe (IPD; zapadalność w populacji 0-2 r.ż. 19/100 000, 0-5 r.ż. – 17,6/100 000), stanowiące zagrożenie dla życia, a także niosące ryzyko powikłań odległych (np. pneumokokowe zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci). Zagrożone są zwłaszcza dzieci przebywające w zbiorowiskach: w populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i tylko 22% dzieci przebywających w domu.

W Polsce szczepienia przeciw pneumokokowe finansowane są ze środków publicznych jedynie w grupach wysokiego ryzyka dzieci do lat 5; w pozostałych grupach wiekowych dzieci i dorosłych są zalecane, ale niefinansowane.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień szczepionkami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 r.ż.) są nieliczne i słabej jakości, istnieje natomiast wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 11- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci do 5 r.ż.).

Efektywność PCV w zapobieganiu IPD wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oszacowano na 80% (95%CI: 58-90%,  $p < 0,0001$ ), w zapobieganiu IPD wywołanym przez wszystkie serotypy – 58% (95%CI: 29-75%,  $p = 0,001$ ). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa i w stosunku do klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc wynosi 6% (95%CI: 2-9%,  $p = 0,0006$ ). Zapobieganie umieralności ze wszystkich przyczyn oszacowano na 11% (95%CI: -1% do 21%,  $p = 0,08$ ) – brak istotności statystycznej.

PCV jest szczepionką ogólnie bezpieczną, choć kwestia bezpieczeństwa u osób z reaktywnymi chorobami układu oddechowego wymaga dalszych badań.

Mimo dużej różnorodności założeń odnalezionych analiz ekonomicznych, można przyjąć, że – przy założeniu, że korzystne efekty szczepienia, na które składa się indukowanie odporności zbiorowej, wypieranie serotypów zawartych w szczepionce przez pozostałe, narastanie antybiotykooporności i indukowanie odporności krzyżowej, utrzymają się na dłuższą metę oraz że 3 (2+1) dawki PCV zapewniają podobną odporność szczepionych co 4 (3+1) dawki – programy rutynowych szczepień PCV7 w krajach rozwiniętych można uznać za kosztowo-efektywne.

W związku z tym 24 (75%) z 32 krajów europejskich wprowadziło szczepienia przeciwko pneumokokom do kalendarzy szczepień u dzieci, w populacji ogólnej lub w grupach wysokiego ryzyka (te ostatnie w 7 krajach). W 12 krajach zalecane jest podanie 3+1 dawek szczepionki, w 11 – 2+1 (szczepienie podstawowe + dawka przypominająca). Szczepienia finansowane są w pełni ze środków publicznych albo współfinansowane. W większości krajów europejskich stosowana jest szczepionka 7-walentna, jedynie w Zjednoczonym Królestwie – 13-walentna. Poza Europą narodowe programy szczepień w USA, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii uwzględniają podawanie dzieciom szczepionki przeciw pneumokokowej (w USA od 2010 roku rekomendowana jest szczepionka 13-walentna).

Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 r. wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.

- **Wnioski z oceny programu gminy Bogoria**

Przedstawiony projekt programu zdrowotnego dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać.

Istnieje bogata literatura, potwierdzająca skuteczność działań podejmowanych w celu eliminacji problemu zdrowotnego, którego dotyczy program.

Nie można ocenić rzetelnie skuteczności działań, które mają być podjęte w ramach realizacji programu. Autorzy nie doprecyzowali interwencji (rodzaju szczepionki).

Na podstawie wiarygodnych zaleceń klinicznych można orzec, że proponowane ze względów finansowych w programie schemat szczepienia (jedną dawką) i populacja szczepienia (dzieci powyżej 2 r.ż.) są niewłaściwe.

Cele programu są sformułowane w sposób uniemożliwiający ocenę stopnia ich realizacji.

W programie nie podano ani nie oszacowano wielkości populacji docelowej.

W programie nie opisano planowanego budżetu, przewidywanych kosztów czy środków zabezpieczonych na realizację programu. Autorzy nie podali danych umożliwiających chociażby przybliżone określenie tych wartości przez analityka.

Autorzy programu powołują się na nieliczne i dość ogólnikowe zalecenia kliniczne. Nie podano źródeł dla przytaczanych dowodów naukowych.

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

.....  
[Redacted signature area]

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Bogoria” realizowanym przez gminę Bogoria, nr: AOTM-OT-441-61/2012, Warszawa, maj 2012 i aneksu „Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, maj 2012.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 115/2012 z dnia 18 czerwca 2012  
o programie zdrowotnym „Program szczepień profilaktycznych dzieci  
przeciwko pneumokokom na lata 2012-2014” realizowanym przez  
miasto Brzeg Dolny

*Rada wydaje pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program szczepień profilaktycznych dzieci przeciwko pneumokokom na lata 2012-2014” realizowanego przez miasto Brzeg Dolny, pod warunkiem uwzględnienia niżej wymienionych zastrzeżeń.*

**Uzasadnienie**

*Rada wydała opinię pozytywną, pod warunkiem zaplanowania promocji programu oraz wyboru szczepionki odpowiedniej dla dzieci do 1. roku życia.*

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem niniejszej opinii jest projekt trzyletniego programu zdrowotnego, dotyczącego szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci. Program skierowany jest do dzieci urodzonych w roku realizacji programu, tj. w latach 2012-2014, w wieku powyżej 6 tyg. życia, zamieszkałych na terenie gminy Brzeg Dolny.

Autorzy nie podają, jaki jest cel przeprowadzania programu, jakkolwiek można przypuszczać, że jest nim ograniczenie zapadalności na IChP w populacji docelowej i zmniejszenie liczby zgonów z tego powodu.

W programie nie opisano planowanej interwencji (typu szczepionki), ani schematu szczepienia.

W programie opisano planowany budżet, jednakże wydaje się on zaniżony.

**Problem zdrowotny**

*Streptococcus pneumoniae* jest bakterią o wysokiej zjadliwości, która w ostatnim czasie zwiększa odporność na różne grupy antybiotyków. *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z głównych przyczyn umieralności przede wszystkim u dzieci najmłodszych. Dzieci te, ze względu na niedojrzały układ immunologiczny, są szczególnie narażone na zachorowanie wywołane *Streptococcus pneumoniae*, a uczęszczanie do żłobka lub przedszkola potęguje to zagrożenie.

Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemie, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi 20%, z zapaleniem płuc i bakteriemią 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci. Sytuację dodatkowo komplikuje narastający rozwój



szczepów *S. pneumoniae* antybiotykoopornych (oporność na penicylinę zanotowana po raz pierwszy w 1977 r.).

### **Alternatywne świadczenia**

Nie dotyczy

### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

- **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego**

Samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci dotyczą dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać. Realizują priorytety zdrowotne „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom” oraz „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego”. Niektóre programy szczepień dzieci, z uwagi na obejmowaną populację, realizują priorytet zdrowotny „poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”.

Dzieci w wieku 0-5 lat stanowią populację szczególnie narażoną na zakażenie pneumokokowe (drugą taką populacją są osoby starsze), które może przekształcić się w inwazyjne choroby pneumokokowe (IPD; zapadalność w populacji 0-2 r.ż. 19/100 000, 0-5 r.ż. – 17,6/100 000), stanowiące zagrożenie dla życia, a także niosące ryzyko powikłań odległych (np. pneumokokowe zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci). Zagrożone są zwłaszcza dzieci przebywające w zbiorowiskach: w populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i tylko 22% dzieci przebywających w domu.

W Polsce szczepienia przeciw pneumokokowe finansowane są ze środków publicznych jedynie w grupach wysokiego ryzyka dzieci do lat 5; w pozostałych grupach wiekowych dzieci i dorosłych są zalecane, ale niefinansowane.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień szczepionkami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 r.ż.) są nieliczne i słabej jakości, istnieje natomiast wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 11- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci do 5 r.ż.).

Efektywność PCV w zapobieganiu IPD wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oszacowano na 80% (95%CI: 58-90%,  $p < 0,0001$ ), w zapobieganiu IPD wywołanym przez wszystkie serotypy – 58% (95%CI: 29-75%,  $p = 0,001$ ). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa i w stosunku do klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc wynosi 6% (95%CI: 2-9%,  $p = 0,0006$ ). Zapobieganie umieralności ze wszystkich przyczyn oszacowano na 11% (95%CI: -1% do 21%,  $p = 0,08$ ) – brak istotności statystycznej.

PCV jest szczepionką ogólnie bezpieczną, choć kwestia bezpieczeństwa u osób z reaktywnymi chorobami układu oddechowego wymaga dalszych badań.

Mimo dużej różnorodności założeń odnalezionych analiz ekonomicznych, można przyjąć, że – przy założeniu, że korzystne efekty szczepienia, na które składa się indukowanie odporności zbiorowej, wypieranie serotypów zawartych w szczepionce przez pozostałe, narastanie antybiotykooporności i indukowanie odporności krzyżowej, utrzymają się na dłuższą metę oraz że 3 (2+1) dawki PCV zapewniają podobną odporność szczepionych co 4 (3+1) dawki – programy rutynowych szczepień PCV7 w krajach rozwiniętych można uznać za kosztowo-efektywne.

W związku z tym 24 (75%) z 32 krajów europejskich wprowadziło szczepienia przeciwko pneumokokom do kalendarzy szczepień u dzieci, w populacji ogólnej lub w grupach wysokiego ryzyka (te ostatnie w 7 krajach). W 12 krajach zalecane jest podanie 3+1 dawek szczepionki, w 11 – 2+1 (szczepienie podstawowe + dawka przypominająca). Szczepienia finansowane są w pełni ze środków publicznych albo współfinansowane. W większości krajów europejskich stosowana jest szczepionka 7-walentna, jedynie w Zjednoczonym Królestwie – 13-walentna. Poza Europą narodowe programy szczepień w USA, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii uwzględniają podawanie dzieciom szczepionki przeciw pneumokokowej (w USA od 2010 roku rekomendowana jest szczepionka 13-walentna).

Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 r. wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.

- **Wnioski z oceny programu miasta Brzeg Dolny**

Przedstawiony projekt programu zdrowotnego dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać.

Istnieje bogata literatura, potwierdzająca skuteczność działań podejmowanych w celu eliminacji problemu zdrowotnego, którego dotyczy program.

Nie można ocenić rzetelnie skuteczności działań, które mają być podjęte w ramach realizacji programu. Autorzy nie doprecyzowali interwencji (rodzaju szczepionki) i schematu szczepienia.

Autorzy programu powołują się na nieliczne i dość ogólnikowe zalecenia kliniczne. Nie podano źródeł dla przytaczanych dowodów naukowych.

W programie nie podano celów ani założeń, które pozwalałyby ocenić jego skuteczność.

Autorzy przedstawili budżet dla programu, nie koresponduje on jednak w żadnej mierze z realnymi kosztami. Z danych przedstawionych w programie wynika, że planowane interwencje pochłoną ok. 720 000 zł zamiast zaplanowanych w programie 250 000 zł. Obliczenia, na podstawie których oszacowano w programie budżet, są wewnętrznie niespójne.

Wielkość populacji określona w programie funkcjonuje w oderwaniu od rzeczywistości i jest ponad dwukrotnie wyższa od rzeczywistej.

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

.....  
[Redacted signature area]

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Program szczepień profilaktycznych dzieci przeciwko pneumokokom na lata 2012-2014” realizowanym przez miasto Brzeg Dolny, nr: AOTM-OT-441-90/2012, Warszawa, maj 2012 i aneksu „Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, maj 2012.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 116/2012 z dnia 18 czerwca 2012  
o programie zdrowotnym „Szczepienia profilaktyczne dzieci w wieku  
lat 3 i 4 przeciwko pneumokokom” realizowanym przez miasto  
Otwock

*Rada wydaje pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Szczepienia profilaktyczne dzieci w wieku lat 3 i 4 przeciwko pneumokokom” realizowanego przez miasto Otwock.*

**Uzasadnienie**

*Rada akceptuje projekt programu pod warunkiem objęcia szczepieniem przede wszystkim dzieci od 2. miesiąca do 2. roku życia (wg obowiązującego w Polsce kalendarza szczepień) oraz wybór szczepionki i jej dawkowanie wg wskazań producenta.*

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem niniejszej opinii jest projekt rocznego programu zdrowotnego, dotyczącego szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci. Program skierowany jest do dzieci trzyletnich, urodzonych w roku 2008, a także tych czteroletnich, które nie były szczepione w latach ubiegłych, zamieszkałych na terenie gminy Otwock.

Głównym celem programu jest poprawa stanu zdrowia dzieci z gminy Otwock poprzez obniżenie liczby zachorowań mieszkańców Otwocka na choroby wywołane pneumokokami dzięki przeprowadzeniu skutecznych szczepień.

Program zakłada szczepienie dzieci szczepionką „najnowszej generacji” w schemacie jednodawkowym.

Na realizację programu przeznaczono środki w wysokości 60 000 zł, zaś koszt jednej dawki oszacowano na 250 zł.

**Problem zdrowotny**

*Streptococcus pneumoniae* jest bakterią o wysokiej zjadliwości, która w ostatnim czasie zwiększa odporność na różne grupy antybiotyków. *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z głównych przyczyn umieralności przede wszystkim u dzieci najmłodszych. Dzieci te, ze względu na niedojrzały układ immunologiczny, są szczególnie narażone na zachorowanie wywołane *Streptococcus pneumoniae*, a uczęszczanie do żłobka lub przedszkola potęguje to zagrożenie.

Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakterieamię, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi





20%, z zapaleniem płuc i bakteriami 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci. Sytuację dodatkowo komplikuje narastający rozwój szczepów *S. pneumoniae* antybiotykoopornych (oporność na penicylinę zanotowana po raz pierwszy w 1977 r.).

### **Alternatywne świadczenia**

Nie dotyczy

### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

- **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego**

Samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci dotyczą dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać. Realizują priorytety zdrowotne „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom” oraz „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego”. Niektóre programy szczepień dzieci, z uwagi na obejmowaną populację, realizują priorytet zdrowotny „poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”.

Dzieci w wieku 0-5 lat stanowią populację szczególnie narażoną na zakażenie pneumokokowe (drugą taką populacją są osoby starsze), które może przekształcić się w inwazyjne choroby pneumokokowe (IPD; zapadalność w populacji 0-2 r.ż. 19/100 000, 0-5 r.ż. – 17,6/100 000), stanowiące zagrożenie dla życia, a także niosące ryzyko powikłań odległych (np. pneumokokowe zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci). Zagrożone są zwłaszcza dzieci przebywające w zbiorowiskach: w populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i tylko 22% dzieci przebywających w domu.

W Polsce szczepienia przeciw pneumokokowe finansowane są ze środków publicznych jedynie w grupach wysokiego ryzyka dzieci do lat 5; w pozostałych grupach wiekowych dzieci i dorosłych są zalecane, ale niefinansowane.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień szczepionkami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 r.ż.) są nieliczne i słabej jakości, istnieje natomiast wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 11- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci do 5 r.ż.).

Efektywność PCV w zapobieganiu IPD wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oszacowano na 80% (95%CI: 58-90%,  $p < 0,0001$ ), w zapobieganiu IPD wywołanym przez wszystkie serotypy – 58% (95%CI: 29-75%,  $p = 0,001$ ). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa i w stosunku do klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc wynosi 6% (95%CI: 2-9%,  $p = 0,0006$ ). Zapobieganie umieralności ze wszystkich przyczyn oszacowano na 11% (95%CI: -1% do 21%,  $p = 0,08$ ) – brak istotności statystycznej.

PCV jest szczepionką ogólnie bezpieczną, choć kwestia bezpieczeństwa u osób z reaktywnymi chorobami układu oddechowego wymaga dalszych badań.

Mimo dużej różnorodności założeń odnalezionych analiz ekonomicznych, można przyjąć, że – przy założeniu, że korzystne efekty szczepienia, na które składa się indukowanie odporności zbiorowej, wypieranie serotypów zawartych w szczepionce przez pozostałe, narastanie antybiotykooporności i indukowanie odporności krzyżowej, utrzymają się na dłuższą metę oraz że 3 (2+1) dawki PCV zapewniają podobną odporność szczepionych co 4 (3+1) dawki –

programy rutynowych szczepień PCV7 w krajach rozwiniętych można uznać za kosztowo-efektywne.

W związku z tym 24 (75%) z 32 krajów europejskich wprowadziło szczepienia przeciwko pneumokokom do kalendarzy szczepień u dzieci, w populacji ogólnej lub w grupach wysokiego ryzyka (te ostatnie w 7 krajach). W 12 krajach zalecane jest podanie 3+1 dawek szczepionki, w 11 – 2+1 (szczepienie podstawowe + dawka przypominająca). Szczepienia finansowane są w pełni ze środków publicznych albo współfinansowane. W większości krajów europejskich stosowana jest szczepionka 7-walentna, jedynie w Zjednoczonym Królestwie – 13-walentna. Poza Europą narodowe programy szczepień w USA, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii uwzględniają podawanie dzieciom szczepionki przeciw pneumokokowej (w USA od 2010 roku rekomendowana jest szczepionka 13-walentna).

Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 r. wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.

- **Wnioski z oceny programu miasta Otwock**

Przedstawiony projekt programu zdrowotnego dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać.

Istnieje bogata literatura, potwierdzająca skuteczność działań podejmowanych w celu eliminacji problemu zdrowotnego, którego dotyczy program.

Nie można ocenić rzetelnie skuteczności działań, które mają być podjęte w ramach realizacji programu. Autorzy nie doprecyzowali interwencji (rodzaju szczepionki).

Na podstawie wiarygodnych zaleceń klinicznych można orzec, że proponowany w programie schemat szczepienia (jedną dawką) i populacja szczepienia (dzieci powyżej 2 r.ż.) są niewłaściwe.

W programie nie oszacowano wielkości populacji docelowej. Przeprowadzona analiza wskazuje, iż programem objęte zostanie poniżej 50% całkowitej populacji opisanej w programie. Autorzy nie określili, wg jakiego kryterium racjonowane będzie świadczenie.

Cele przedstawione przez autorów programu nie pozwalają na ocenę stopnia ich realizacji.

W programie zaproponowano wskaźniki do ewaluacji i monitorowania programu, jakkolwiek autorzy nie podają wartości docelowych dla tych wskaźników (tj. wartości, które planują osiągnąć w skutek realizacji programu)

Autorzy programu nie powołują się na żadne konkretne zalecenia kliniczne. Nie podano źródeł dla przytaczanych dowodów naukowych. Nie podano informacji o skuteczności i bezpieczeństwie proponowanych interwencji.

W programie przedstawiono planowany budżet.

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

.....  
[Redacted signature]

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Szczepienia profilaktyczne dzieci w wieku lat 3 i 4 przeciwko pneumokokom” realizowanym przez miasto Otwock, nr: AOTM-OT-441-101/2012, Warszawa, maj 2012 i aneksu „Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, maj 2012.