

**Protokół nr 37/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 2 grudnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Lucjusz Jakubowski
3. Agata Maciejczyk
4. Tomasz Pasiński
5. Jakub Pawlikowski - udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad
6. Rafał Suwiński
7. Piotr Szymański
8. Barbara Wójcik-Klikiewicz - udział w posiedzeniu od pkt 5 do pkt. 13.5 porządku obrad
9. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Janusz Szyndler

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczeń opieki zdrowotnej:
 - 1) „Paklitaksel we wskazaniu nowotwór złośliwy (piersiowa część przełyku) C15.1”,
 - 2) „Paklitaksel we wskazaniu Nowotwór złośliwy (prącie, nie określone) C60.9”.
5. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL:
 - 1) stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus,
 - 2) stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku – prednizon,
 - 3) stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia – ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus,
 - 4) stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia – prednizołol, prednizon.



6. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: prednizon, budezonid w leczeniu obturacyjnej choroby płuc.
7. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna we wskazaniu: wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia.
8. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną azatiopryna we wskazaniach: leczenie zapalenia naczyń, leczenie płamicy Henocha-Schoenleina, leczenie neuropatii IgA, leczenie neuropatii toczniowej - u dzieci do 18 roku życia.
9. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL:
 - 1) leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku: acyklowir, itrakonazol, sulfametoksazol + trymetoprym,
 - 2) profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów: acyklowir,
 - 3) zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku – u dzieci w wieku do 18 roku życia: wałgancyklowir,
 - 4) 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: wałgancyklowir.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: mykofenolan mofetylu we wskazaniach:
 - 1) steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia,
 - 2) steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa - u dorosłych,
 - 3) zapalenie naczyń – u dzieci do 18 roku życia; u dorosłych,
 - 4) miopatie zapalne; neuropatie zapalne; miastenia i zespoły miasteniczne,
 - 5) leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej,
 - 6) choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS),
 - 7) stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
12. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną filgrastimum we wskazaniach:
 - 1) gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL,
 - 2) anemia aplastyczna,
 - 3) neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL,
 - 4) neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL.

13. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:

- 1) „Świadczenie usług pielęgnacyjnych i pielęgniarских oraz działalność rewalidacyjna i usprawniająca ruchowo w środowisku domowym osób chorych, niepełnosprawnych, samotnych i starszych mieszkańców gminy Nysa”,
- 2) „Działania wspierająco-pielęgnacyjne dla osób z terenu Gminy Nysa objętych opieką paliatywną”,
- 3) „Program profilaktyki zdrowotnej raka piersi - USG” (Miasto Sieradz),
- 4) „Udzielanie porad dla mieszkańców Gminy Połaniec w przypadku zachorowań lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia oraz zabiegów pielęgniarских w ramach porad udzielanych przez lekarzy ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn zachorowań i zapobiegania im na lata 2014-2015”,
- 5) „Gminny program zdrowotny na 2013-2014 rok w zakresie profilaktyki i korekcji wad postawy dla dzieci ze szkół podstawowych z terenu Gminy Bodzechów”,
- 6) „Program zapobiegania zaburzeniom depresyjnym wśród uczniów szkół gimnazjalnych prowadzonych przez Powiat Trzebnicki”,
- 7) „Program profilaktyki w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego u młodzieży” (Miasto Grudziądz),
- 8) „Program edukacyjny z zakresu pierwszej pomocy dla uczniów czwartych klas szkół podstawowych miasta Katowice”

14. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 30 grudnia 2013 r.

15. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym pkt. 12 porządku obrad.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad. W pierwszej kolejności omówiony zostanie pkt. 12 porządku obrad, a następnie kolejno pozostałe.

Na prośbę prowadzącego posiedzenie Tomasza Pasierskiego, na czas prac Rady nad 12 punktem porządku obrad prowadzenie posiedzenia przejął Rafał Suwiński Wiceprzewodniczący Rady.

Ad.12. Projekt opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, produktów leczniczych zawierających substancję czynną filgrastimum, przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 6 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-11/2013 „Paklitaksel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy - piersiowa część przełyku (kod ICD – 10: C.15.1; prącia, nieokreślone (kod ICD – 10: C.60.9))”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) Paklitaksel we wskazaniu nowotwór złośliwy (piersiowa część przełyku) C15.1 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;

- 2) Paklitaksel we wskazaniu nowotwór złośliwy (prącie, nie określone) C60.9 - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu „Azatiopryna we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Ewerolimus, Kwas mykofenolowy we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Prednizolon we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Prednizon we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku; stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Syrolimus, Takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-23/2013 „Prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego; Budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-14/2013 „Atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna we wskazaniu: wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-12/2013 „Azatiopryna, we wskazaniach: Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia; Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia; Plamica Henocha-Schoenleina - u dzieci do 18 roku życia; Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-19/2013 „Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 7 głosami za przy 2 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.14. W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 30 grudnia 2013 r.

W tym miejscu posiedzenia Tomasz Pasiński zarządził dokonanie reasumpcji głosowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL,

produktów leczniczych zawierających substancję czynną filgrastimum i ponownie na czas prac Rady nad 12 punktem porządku obrad, prowadzenie posiedzenia przekazał Rafałowi Suwińskiemu.

Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-7/2013 „Acyklowir, itrakonazol, wałgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-3/2013 „Mykofenolan mofetylu, w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.13.1. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-189/RR/2013 „Świadczenie usług pielęgnacyjnych i pielęgniarских oraz działalność rewalidacyjna i usprawniająca ruchowo w środowisku domowym osób chorych, niepełnosprawnych, samotnych i starszych mieszkańców gminy Nysa”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw, przy nieobecności podczas głosowania jednego z członków Rady, przyjęła uchwałę będącą jej opinią.

2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-190/RR/2013 „Działania wspierające - pielęgnacyjne dla osób z terenu Gminy Nysa objętych opieką paliatywną”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

3. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-169/2013 „Program profilaktyki zdrowotnej – raka piersi USG”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-175/2013 „Udzielanie porad dla mieszkańców Gminy Połaniec w przypadku zachorowań lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia oraz zabiegów pielęgniarских w ramach porad udzielanych przez lekarzy ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn zachorowań i zapobiegania im na lata 2014 - 2015”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 6 głosami za przy 3 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-176/2013 „Gminny program zdrowotny na 2013 – 2014 rok w zakresie profilaktyki i korekcji wad postawy dla dzieci ze szkół podstawowych z terenu gminy Bodzechów”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-178/2013 „Program zapobiegania zaburzeniom depresyjnym wśród uczniów szkół gimnazjalnych w powiecie trzebnickim”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-117/2013 „Program profilaktyki w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego u młodzieży”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

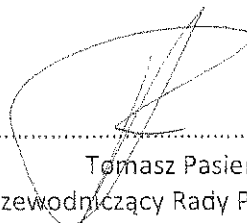
8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-113/2013 „Program edukacyjny z zakresu pierwszej pomocy dla uczniów czwartych klas szkół podstawowych miasta Katowice”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.15. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:55.

Protokół zatwierdzili prowadzący posiedzenie:



.....
Tomasz Pasiński
Przewodniczący Rady Przejrzystości



.....
Rafał Suwiński
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 252/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „Paklitaxel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1”**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Paklitaxel w rozpoznaniu ICD-10: C 15.1” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania paklitaxelu u chorych na raka przełyku została udokumentowana przez kilka badań klinicznych. W przypadku raka przełyku stosowanie paklitaxelu znajduje uzasadnienie w przedoperacyjnej radiochemioterapii (paklitaxel w skojarzeniu z karboplatyną). Jednocześnie, charakterystyka produktu leczniczego paklitaxel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ z 2.10.2013 r. pismo znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie paklitaxelu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 15.1”. Kod C 15.1 oznacza nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku.

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

Problem zdrowotny

ICD-10: C 15.1 – Nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku

Rozwój raka przełyku jest wieloetapowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Proces jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania a także apoptozy komórkowej (zaburzenia funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny. Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Paklitaxel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaxel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy (ChPL).



Alternatywne technologie medyczne

Brak technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Zlecenia dotyczące podawania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku) oraz w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 60.9 (nowotwór złośliwy przełyka, nieokreślony) oceniane były wspólnie.

Odnaleziono 2 badania dla wskazania rak przełyku i 2 badanie dotyczące stosowania paklitakselu w raku przełyka.

W randomizowanym badaniu van Hagen 2012 włączono 368 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem przełyku w obrębie przełyku. Badanie dotyczyło oceny skuteczności leczenia paklitakselem, karboplatiną i radioterapią po leczeniu operacyjnym. Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.

Całkowita resekcja guza (R0) została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie (chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym) RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy z samym zabiegiem chirurgicznym (C) ($P < 0,001$). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) ($p = 0,008$).

Średni czas obserwacji dla pacjentów którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 - 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy z radiochemioterapią (CH) którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku). Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żylne) 1 osoba zmarła z nieznanego przyczyną ($P = 0,14$).

Średnie przeżycie wolne od choroby dla grupy CH nie została osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiące ($HR = 0,498$; 95%CI: 0,357 - 0,693 , $p < 0,001$). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiące w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C ($P = 0,003$; $HR = 0,657$; 95% CI: 0,495 - 0,871).

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 lat wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C.

W badaniu Ajani 2008 stosowano 2 schematy w leczeniu raka przełyku, gdzie w obu podawano paklitaksel i cisplatinę z, lub bez fluorouracylu. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalnie wysoki poziom zachorowalności i nie osiągnięto głównego punktu końcowego.

Badania kliniczne raka przełyka Di Lorenzo 2011 i Noronha 2012 miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu. W obu badaniach opisywano wielośrodkowe, jednoramienne badanie 2 fazy. Wnioski z obu badań wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia z zastosowaniem paklitakselu. Zwrócono także uwagę na trudność przeprowadzenia badań nad tym typem raka ze względu na niską częstotliwość występowania.

Wyniki badań stosowania paklitakselu w raku przełyka wskazują na możliwość zmniejszenia liczby przerzutów do węzłów lokalnych chłonnych.

Paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany.

Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w piersiowej części przełyku i raku przełyka.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w terapiach wielolekowych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zalicza się: zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) ze strony układu immunologicznego, neurotoksyczność dla układu nerwowego (głównie: neuropatia obwodowa), zaburzenia serca (bradykardia), niedociśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony żołądka i jelit (biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych), łysienie, ból stawów i mięśni, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynacznienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

Wnioski z badań klinicznych potwierdzają informacje zawarte w ChPL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkty zawierające paklitaksel są objęte refundacją 100% w przypadku leczenia raka jajnika, raka piersi, raka płuc, mięsaka Kaposiego.

Otrzymane dane z NFZ wskazują że w latach 2012 udzielono 2 zgody (4 wnioski) na leczenie we wskazaniu C60.9 na kwotę 19 300,32zł. We wskazaniu C 15.1 w latach 2012 i I półroczu 2013 r. udzielono po jednej zgodzie na kwotę odpowiednio 11 411,28zł i 4 729,68zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dla raka prącia i 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia piersiowej części przełyku.

Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i NCCN 2014) i pozostałe 5 z Europy (Polska Unia Onkologii 2011; EAU Penile Cancer Guidelines 2009; UK Guidance Document Coleman 2011; ESMO Clinical Practice Guidelines 2013). W dwóch rekomendacjach EAU 2009 i PDQ nie podano z nazwy leczenia paklitakselem. W pozostałych przypadkach paklitaksel stosowany jest w schematach z innymi lekami.

Odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (PUO 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2013). W PUO 2011 nie odnosi się do stosowania paklitakselu w schematach leczenia w przedmiotowych wskazaniach. Pozostałe rekomendacje podają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem eksperta finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka prącia jest uzasadnione jedynie w przypadku chemioterapii o założeniu wstępnym przed planowanym leczeniem chirurgicznym. Finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka środkowej części przełyku jest uzasadnione jedynie dla kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-11/2013, Paklitaxel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy - piersiowa część przełyku (kod ICD – 10: C.15.1), - prącia, nieokreślone (kod ICD – 10: C.60.9) Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 253/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „Paklitaxel w rozpoznaniu: ICD-10: C 60.9”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Paklitaxel w rozpoznaniu: ICD-10: C 60.9” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania paklitaxelu u chorych na raka prącia została udokumentowana przez kilka badań klinicznych. U chorych na płaskonabłonkowego raka prącia paklitaxel może być stosowany jako składnik chemioterapii wielolekowej w przypadkach zaawansowanych. Jednocześnie, charakterystyka produktu leczniczego paklitaxel nie obejmuje powyższego wskazania, co uzasadnia realizację omawianego świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenia MZ z 15.10.2013 r. pismo znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie paklitaxelu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 60.9”. Kod C 60.9 oznacza nowotwór złośliwy prącia (nieokreślony).

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

Problem zdrowotny

ICD-10: C 60.9 – Nowotwór złośliwy prącia (nieokreślony)

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. Zazwyczaj rak prącia jest nowotworem pierwotnym, rzadziej jest on przerzutem z innego nowotworu. Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego raka prącia często jest związane z zakażeniami wirusowymi (głównie HPV-16 lub HIV), nikotynizmem, dużą liczbą partnerek seksualnych. Większość przypadków raka prącia to rak płaskonabłonkowy (najczęściej wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadziej występuje rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Paklitaxel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaxel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy (ChPL).



Alternatywne technologie medyczne

Brak technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Zlecenia dotyczące podawania paklitakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 15.1 (nowotwór złośliwy piersiowej części przełyku) oraz w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 60.9 (nowotwór złośliwy przełyka, nieokreślony) oceniane były wspólnie.

Odnaleziono 2 badania dla wskazania rak przełyku i 2 badanie dotyczące stosowania paklitakselu w raku przełyka.

W randomizowanym badaniu van Hagen 2012 włączono 368 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem przełyku w obrębie przełyku. Badanie dotyczyło oceny skuteczności leczenia paklitakselem, karboplatiną i radioterapią po leczeniu operacyjnym. Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.

Całkowita resekcja guza (R0) została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie (chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym) RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy z samym zabiegiem chirurgicznym (C) ($P < 0,001$). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) ($p = 0,008$).

Średni czas obserwacji dla pacjentów którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 - 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy z radiochemioterapią (CH) którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku). Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żylne) 1 osoba zmarła z nieznanego przyczyną ($P = 0,14$).

Średnie przeżycie wolne od choroby dla grupy CH nie została osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiące ($HR = 0,498$; 95%CI: 0,357 - 0,693 , $p < 0,001$). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiące w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C ($P = 0,003$; $HR = 0,657$; 95% CI: 0,495 - 0,871).

Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 lat wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C.

W badaniu Ajani 2008 stosowano 2 schematy w leczeniu raka przełyku, gdzie w obu podawano paklitaksel i cisplatinę z, lub bez fluorouracylu. W obu grupach zaobserwowano niedopuszczalnie wysoki poziom zachorowalności i nie osiągnięto głównego punktu końcowego.

Badania kliniczne raka przełyka Di Lorenzo 2011 i Noronha 2012 miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu. W obu badaniach opisywano wielośrodkowe, jednoramienne badanie 2 fazy. Wnioski z obu badań wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia z zastosowaniem paklitakselu. Zwrócono także uwagę na trudność przeprowadzenia badań nad tym typem raka ze względu na niską częstotliwość występowania.

Wyniki badań stosowania paklitakselu w raku przełyka wskazują na możliwość zmniejszenia liczby przerzutów do węzłów lokalnych chłonnych.

Paklitaksel jest umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany.

Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania, brak jest również wiarygodnych wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w piersiowej części przełyku i raku przełyka.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w terapiach wielolekowych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zalicza się: zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci, zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) ze strony układu immunologicznego, neurotoksyczność dla układu nerwowego (głównie: neuropatia obwodowa), zaburzenia serca (bradykardia), niedociśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony żołądka i jelit (biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych), łysienie, ból stawów i mięśni, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynacznienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry).

Wnioski z badań klinicznych potwierdzają informacje zawarte w ChPL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkty zawierające paklitaksel są objęte refundacją 100% w przypadku leczenia raka jajnika, raka piersi, raka płuc, mięsaka Kaposiego.

Otrzymane dane z NFZ wskazują że w latach 2012 udzielono 2 zgody (4 wnioski) na leczenie we wskazaniu C60.9 na kwotę 19 300,32zł. We wskazaniu C 15.1 w latach 2012 i I półroczu 2013 r. udzielono po jednej zgodzie na kwotę odpowiednio 11 411,28zł i 4 729,68zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dla raka prącia i 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia piersiowej części przełyku.

Wśród znalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka prącia 2 są z USA (Penile Cancer Treatment PDQ Health Professional Version i NCCN 2014) i pozostałe 5 z Europy (Polska Unia Onkologii 2011; EAU Penile Cancer Guidelines 2009; UK Guidance Document Coleman 2011; ESMO Clinical Practice Guidelines 2013). W dwóch rekomendacjach EAU 2009 i PDQ nie podano z nazwy leczenia paklitakselem. W pozostałych przypadkach paklitaksel stosowany jest w schematach z innymi lekami.

Odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (PUO 2011, ESMO 2013) i jedna z USA (NCCN 2013). W PUO 2011 nie odnosi się do stosowania paklitakselu w schematach leczenia w przedmiotowych wskazaniach. Pozostałe rekomendacje podają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem eksperta finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka prącia jest uzasadnione jedynie w przypadku chemioterapii o założeniu wstępnym przed planowanym leczeniem chirurgicznym. Finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka środkowej części przełyku jest uzasadnione jedynie dla kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-11/2013, Paklitaxel w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy - piersiowa część przełyku (kod ICD – 10: C.15.1) - prącia, nieokreślone (kod ICD – 10: C.60.9) Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:

- 1. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus;*
- 2. stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon;*
- 3. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia- w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus;*
- 4. stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon , prednizon.*

Uzasadnienie

Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzi w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Duża gama leków pozwala na lepszą indywidualizację terapii. Brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji, z powodu braku refundacji może spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.

Praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Podstawowymi lekami są- obok cyklosporyny i glikokortykoidów- pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny



i rogówki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego-PTT z 2012r.) i takrolimus (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Ewerolimus i sirolimus stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie takrolimusu, ewerolimusu i sirolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r.

Azatiopryna stosowana jest rzadko, szczególnie w transplantacji rąbka rogówki przy nietolerancji mykofenolanu . W transplantacji kończyny ma zastosowanie w przypadku nietolerancji mykofenolanów lub przeciwwskazań do ich stosowania.

Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku

Prednizolon jest jednym z podstawowych leków stosowanych w powyższych wskazaniach. Jego stosowanie jest zalecane przez PTT z 2012 r.

Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia.

Kwas mykofenolowy, takrolimus, ewerolimus i sirolimus wchodzi w skład podstawowych schematów immunosupresji. Ewerolimus i sirolimus stosuje się zwykle u pacjentów z wywiadem przebytego nowotworu lub w przypadkach powikłań. Ich stosowanie znajduje się w licznych rekomendacjach: polskich (PTT 2012) i międzynarodowych AASLD/ASOT 2012, EAU 2010, ISHLT 2010, KDIGO 2009 i inne).

NICE zaleca takrolimus jako alternatywę dla cyklosporyny, gdy inhibitor kalcyneuryny jest wskazany po transplantacji nerki u dzieci i młodzieży.

Stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia

Prednizolon należy do podstawowych leków stosowanych po transplantacji nerki. Jego stosowanie zaleca Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Society of Urology- EAU).

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, syrolimus, takrolimus, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
13	Acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl., 360 mg, 120 tabl., 5909990219209	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
14		Myfortic, tabl., 180 mg, 120 tabl., 5909990219797		
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
163		Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211		
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
452	Everolimus	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
453		Certican, tabl., 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654		
454		Certican, tabl., 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845		
901	Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia
902	Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku
903		Encorton, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		
904		Encorton, tabl., 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		
905		Encorton, tabl., 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329		
906		Encorton, tabl., 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428		
1119	Sirolimus	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
1120		Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		
1149	Tacrolimus	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
1150		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990051076		
1151		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990051137		
1152		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 kaps., 5909990699957		
1153		Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
1154		Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		
1155		Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1156		Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213		
1157		Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312		
1158		Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991148713		
1159		Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
1160		Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
1161		Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
1162		Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
1163		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
1164		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		
1165		Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836857		
1166		Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836888		
1167		Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836949		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Przeszczep (transplantacja) to operacja, która polega na chirurgicznym pobraniu zdrowego narządu od dawcy i wszczępieniu go do organizmu biorcy. W ten sposób zastępuje się w ciele biorcy organ, który nie potrafi już właściwie spełniać swojej roli. Przeszczep może dotyczyć narządów, ale też tkanek i komórek.

Podstawowym problemem w przeszczepieniu jest doprowadzenie do przyjęcia się przeszczepu i jego wrośnięcie w organizm biorcy oraz przejęcie czynności i właściwości utraconej tkanki lub narządu. Najlepiej przyjmuje się przeszczep własnopochozny, w innych przypadkach organizm reaguje na przeszczep jak na ciało obce i po krótszym lub dłuższym czasie odrzuca go. Celem immunosupresji farmakologicznej jest zahamowanie lub zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej biorcy na antygeny przeszczepu. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamowania procesu odrzucania przeszczepu sprzyja jednak wystąpieniu zakażeń lub nowotworów oraz wywołuje narządowo swoiste działania niepożądane. Leczenie immunosupresyjne wymaga starannego monitorowania zarówno klinicznego jak i laboratoryjnego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wśród ocenianych leków można wyróżnić:

- Azatiopryna (Azathioprine VIS, Imuran) – zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Ewerolimus (Afinitor) – zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Kwas mykofenolowy (Myfortic) – zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

- Prednizolon (Encortolon) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia;
- Prednizon (Encorton) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku;
- Syrolimus (Rapamune) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Takrolimus (Advagraf, Cidimus, Prograf, Tacni, Tacrolimus, Taliximun) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu należy cyklosporyna i mykofenolan mofetylu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kryteria włączenia do analizy spełniło 9 publikacji, w tym:

Penninga 2013

Przegląd systematyczny 3 badań z randomizacją (RCT), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny u dorosłych pacjentów otrzymujących pierwszy przeszczep płuc.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Takrolimus wykazuje wyższość (superior) nad cyklosporyną w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików, limfocytarnego zapalenia oskrzeli i nadciśnienia tętniczego, ale może wykazywać niższość (inferior) w przypadku zmniejszania rozwoju cukrzycy.
- Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w śmiertelności i ostrym odrzucaniu przeszczepu u pacjentów leczonych takrolimusem i cyklosporyną.
- Włączone do przeglądu badania są obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego i błędów przypadkowych. Stąd istnieje potrzeba większej ilości RCT potwierdzających wyniki niniejszego przeglądu.

Penninga 2012

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 RCT (w toku), w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo w związku z minimalizacją terapii inhibitorami kalcyneuryny u biorców (dorośli i dzieci) wątroby przy braku wprowadzenia zastępczej terapii immunosupresyjnej.

Wnioski autorów z badania:

- Brak dostatecznych dowodów dotyczących oceny porównawczej minimalizacji inhibitorów kalcyneuryny (zmniejszenie lub wycofanie terapii) w stosunku do kontynuacji leczenia inhibitorami kalcyneuryny.
- Dalsze badania dotyczące redukcji terapii, dopasowania optymalnego dawkowania i czasu terapii inhibitorów kalcyneuryny są wymagane – w celu osiągnięcia optymalnego czasu przeżycia przeszczepu przy minimum działań niepożądanych.

Penninga 2010

Przegląd systematyczny 10 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny w pierwotnej immunosupresji po transplantacji serca (dorośli i dzieci).

Wnioski autorów z badania:

- Takrolimus wydaje się być skuteczniejszy (superior) od mikroemulsji cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie serca w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu.

- Takrolimus wydaje się być skuteczniejszy (superior) od cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie serca w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia: nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, przerostu dziąseł i nadmiernego owłosienia.

Salmasian 2010

Przegląd systematyczny 2 RCT, w których porównywano skuteczność różnych schematów kortykosteroidów w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu przeciwko gospodarzowi (GVHD) u pacjentów (brak danych nt. wieku) po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Wnioski autorów z badania:

- Brak badań odnoszących się do stosowania kortykosteroidów w odpowiedniej dawce i czasie trwania leczenia ostrego GvHD. Stąd potrzeba realizacji dalszych badań w celu określenia właściwego algorytmu stosowania steroidów w ramach terapii indukcyjnej ukierunkowanej na profilaktykę ostrego GvHD.

Pascual 2009

Przegląd systematyczny 30 RCT, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wycofania lub unikania (zmniejszanie częstości dawkowania) steroidów u pacjentów (dorośli i dzieci) otrzymujących leczenie immunosupresyjne po przeszczepie nerki.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Schematy unikające stosowania glikokortykosteroidów (GS) nie wykazały istotności statystycznej wpływu na zwiększoną śmiertelność czy utratę przeszczepu.
- Pacjenci otrzymujący schematy oszczędzające (bez GS) wykazywali większe ryzyko utraty przeszczepu lub zgonu vs pacjenci otrzymujący tradycyjne terapie z GS – różnice nieistotne statystycznie
- Ostre odrzucenie było częstsze w strategii oszczędzającej (bez GS) oraz w przypadku wycofania / unikania GS vs standardowy schemat GS – różnice istotne statystycznie
- Wycofanie / unikanie GS powodowało redukcję: cukrzycy, zaćmy, zdarzeń sercowo-naczyniowych, infekcji – różnice istotne statystycznie

Sgourakis 2009

Przegląd systematyczny 21 RCT, w których analizowano wpływ odstąpienia od steroidów w ramach immunosupresji na stan po transplantacji wątroby (dorośli i dzieci).

Wnioski autorów z przeglądu:

- Metaanaliza RCT nie wykazała różnic między immunosupresją bez kortykosteroidów vs immunosupresją z kortykosteroidami w większości analizowanych punktach końcowych.
- Jednakże kohorta przyjmująca immunosupresję bez kortykosteroidów wykazywała korzyści w stosunku do zmniejszenia ryzyka wystąpienia: cukrzycy po przeszczepieniu, wirusa cytomegalii (CMV), wysokiego stężenia cholesterolu oraz ostrego i ogólnego odrzucenia przeszczepu.
- W badaniach, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo schematów immunosupresji opartych na steroidach wykazano IS częstsze wystąpienie ostrego odrzutu przeszczepu.
- W badaniach ukierunkowanych wyłącznie na leczenie pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV) po przebyłym przeszczepie wątroby przy stosowaniu schematów immunosupresji bez kortykosteroidów wykazano istotnie statystyczną korzyść wynikającą ze zmniejszenia: liczby nawrotów zakażeń HCV, wystąpienia ostrego zapalenia wątroby oraz liczby niepowodzeń leczenia.

Haddad 2006

Przegląd systematyczny 16 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny u biorców (głównie dorośli) pierwszego przeszczepu wątroby.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Takrolimus wykazuje wyższość (superior) nad cyklosporyną w poprawie przeżycia (pacjentów i przeszczepu) i zapobieganiu ostrego odrzucania po przeszczepie wątroby, ale zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy po transplantacji.
- Leczenie 100 biorców takrolimusem zamiast cyklosporyną skutkuje uniknięciem epizodów ostrego i steroidoopornego odrzucania przeszczepu odpowiednio u dziewięciu i siedmiu pacjentów oraz utraty przeszczepu i śmierci odpowiednio u pięciu i dwóch pacjentów, natomiast powoduje rozwój cukrzycy u dodatkowo czterech pacjentów po przeszczepie wątroby.

Webster 2006

Przegląd systematyczny 33 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo Inhibitorów m-TOR (sirolimus i everolimus) vs innych schematów leczenia w ramach immunosupresyjnego leczenia indukcyjnego u pacjentów (dorośli i dzieci) po przeszczepieniu nerki.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Inhibitory m-TOR zostały ocenione w czterech podstawowych algorytmach immunosupresyjnych, jako zamiennik dla CNI i antymetabolitów; w skojarzeniu z CNI przy małej i wysokiej dawce m-TOR oraz przy zmiennych dawkach CNI.
- Drugorzędowe punkty końcowe odnoszące się do pomiaru przeżycia przeszczepu wykazały, że stosowanie m-TOR niesie ze sobą mniejsze ryzyko ostrego odrzucania i wzrost współczynnika GFR, przy jednoczesnym ryzyku zahamowania czynności szpiku kostnego oraz wzroście częstości zaburzeń gospodarki lipidowej.

Webster 2005

Przegląd systematyczny 30 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny w pierwotnej immunosupresji po transplantacji nerki (dorośli i dzieci).

Wnioski autorów z przeglądu:

- Takrolimus wykazuje wyższość (superior) nad cyklosporyną w odniesieniu do poprawy przeżycia przeszczepu i zapobiegania ostrego odrzucania po przeszczepie nerki, ale może wykazywać niższość (inferior) w przypadku zmniejszenia częstości rozwoju cukrzycy, wystąpienia zaburzeń neurologicznych i DN przewodu pokarmowego.
- Leczenie 100 biorców takrolimusem zamiast cyklosporyną powoduje uniknięcie 12 przypadków ostrego odrzucenia i 2 przypadków utraty przeszczepu.
- Leczenie 100 biorców takrolimusem zamiast cyklosporyną powoduje wystąpienie dodatkowych 5 przypadków cukrzycy wymagającej stosowania insulinoterapii.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 11 (PTT 2012, AASLD/ASOT 2012, AASLD 2011, EAU 2010, ISHLT 2010, KDIGO 2009, AST 2009, EACTS 2009, NICE 2009, NICE 2007, SRTR 2005) rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów m-TOR oraz glikokortykosteroidów jako podstawowych składników schematów immunosupresji w stanach po przeszczepieniu.

Rekomendacje refundacyjne

- Azatiopryna
 - PTAC (Nowa Zelandia) 2013 – pozytywna: umieszczenie na wykazie leków refundowanych
- Ewerolimus
 - NICE (Wielka Brytania) 2012 – negatywna: zapobieganie odrzuceniu allogenicznego przeszczepu wątroby (lek w trakcie oceny farmakoekonomicznej)
 - LFD (Szwecja) 2004 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym, którzy otrzymują allogeniczny przeszczep nerki lub serca.

- Kwas mykofenolowy
 - PTAC (Nowa Zelandia) 2008 – pozytywna: profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu nerek u dorosłych; negatywna: zapobieganie odrzucania przeszczepu serca i wątroby (niewystarczająca liczba dowodów naukowych)
 - LFD (Szwecja) 2004 – pozytywna: profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów po transplantacji nerek
 - SMC (Szkocja) 2004 – pozytywna: w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu allogenicznego nerki u dorosłych biorców.
- Syrolimus
 - HAS (Francja) 2008 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki u dorosłych biorców przy niskim do umiarkowanego ryzyku immunologicznym
- Takrolimus
 - CED (Kanada) 2010 – negatywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu allogenicznego nerki u dorosłych biorców (brak terapeutycznie i ekonomicznie istotnych korzyści w stosunku do preparatów alternatywnych aktualnie refundowanych)
 - SMC (Szkocja) 2010 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu allogenicznego nerki serca lub wątroby u dzieci i dorosłych biorców; profilaktyka odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi lekami immunosupresyjnymi u pacjentów dorosłych i dzieci.
 - HAS (Francja) 2008 – pozytywna: profilaktyka odrzucania allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby u dorosłych biorców; profilaktyka odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresantami.
 - SMC (Szkocja) 2007 – pozytywna: Advagraf w profilaktyce odrzucania przeszczepu allogenicznego nerek lub wątroby u dorosłych biorców i leczeniu odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.
 - SMC (Szkocja) 2007 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.
 - LFD (Szwecja) 2007 – pozytywna: zapobieganie odrzuceniu przeszczepień nerek i wątroby.
 - HAS (Francja) 2007 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby, nerek i serca.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-39/2013, Azatiopryna we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek Ewerolimus, Kwas mykofenolowy we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia Prednizolon we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia Prednizon we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku; stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia Syrolimus, Takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 325/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: prednizon w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid, w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i wieloletnia praktyka kliniczna wskazują na celowość stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc.

Brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: prednizon i budezonid; wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
902	Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
903		Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
904		Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
905		Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
906		Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
206		Budesonidum	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole
207	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176		200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
209	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213		200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
210	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312		200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
211	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909990826773		200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
212	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354		200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
213		Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
214		Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 mcg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
215		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
216		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
217		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.a 2 ml, 5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
218		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
219		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
220		Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
221		Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci
222		Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
223		Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Prednizon - Choroby obturacyjne

Obturację definiuje się jako ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co wyraża się zmniejszeniem wskaźnika FEV1/ (F)VC poniżej dolnej granicy normy dla odpowiedniego wieku, wzrostu i płci. Do jej rozpoznania wystarczające jest spirometria.

Do chorób obturacyjnych (w podziale ze względu na rodzaj zaburzenia wentylacyjnego) zalicza się: astmę; POChP; Bronchiolitis obliterans (zarostowe zapalenie oskrzelików); mukowiscydozę.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę 3 z 4 powyżej wymienionych jednostek chorobowych, co jest uzasadnione brzmieniem analizowanego wskazania dla prednizonu: „obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w ChPL”, co przy uwzględnieniu jego zarejestrowanych wskazań, skutkuje nie uwzględnieniem w poniższym opisie problemu zdrowotnego astmy oskrzelowej.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim na dym tytoniowy. Zmianom płucnym towarzyszą istotne zmiany pozapłucne, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych.

W Polsce POChP w kategorii spirometrycznej ≥ 2 wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji > 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet). W innych krajach chorobowość jest różna i zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. Wg szacunków WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. W Polsce umieralność z powodu POChP szacuje się na ok. 17 000 zgonów rocznie. W najbliższych latach można się spodziewać zwiększenia chorobowości i umieralności spowodowanej POChP.

Leczenie i cele leczenia „Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie POChP zależy przede wszystkim od ciężkości choroby i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie narażenia na bierne palenie oraz zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe (farmakologiczne – m.in. glikokortykosteroidami wziewnymi, tlenem, wspomaganie wentylacji);
- leczenie zaostrzeń;
- leczenie operacyjne;
- wyeliminowanie narażenia na czynniki nasilające objawy choroby;
- unikanie stosowania leków uspokajających i nasennych;
- szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom.

Zarostowe zapalenie oskrzelików

Zarostowe zapalenie oskrzelików (łac. broncholitis obliterans) charakteryzuje się występowaniem włóknienia oskrzelików, które doprowadza do ich zwężenia, a nawet do zamknięcia światła. Najczęściej występuje w:

- przebiegu chorób tkanki łącznej, szczególnie w przebiegu RZS (reumatoidalnego zapalenia stawów);
- w następstwie zakażeń (wirusowych, mikoplazmatycznych);
- inhalacji toksycznych substancji;
- po zastosowaniu leków (soli złota i penicylaminy);
- w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Po przeszczepie płuca, serca lub szpiku pojawia się zespół obliteracyjnego zapalenia oskrzelików (BOS, ang. bronchitis obliterans syndrome), mający charakter przewlekłego odrzucania. Występuje ono zwykle po upływie roku od transplantacji, a po 5 latach może dotyczyć ok 65% chorych i jest główną przyczyną zgonu. Wskaźniki zapadalności i chorobowości u dorosłych nie są znane.

Leczenie i cele leczenia „W BOS glikokortykosteroidy są nieskuteczne i zwykle zwiększa się dawki leków immunosupresyjnych, ale skuteczność tego postępowania również jest wątpliwa. Jeśli dominuje zapalenie, a nie włóknienie, korzyści może przynieść stosowanie makrolidu, szczególnie azytromycyna w dawce 250 mg co drugi dzień. W przypadkach towarzyszących RZS stosuje się etanercept w skojarzeniu z metotreksatem.

Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

CF to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1500 osób.

Leczenie i cele leczenia Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe;
- terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie powikłań CF.

Budezonid: Obturacyjne stany zapalne oskrzeli u dzieci

Ostre zapalenie oskrzeli (łac. bronchitis acuta) to ostre zakażenia układu oddechowego, przebiegające z kaszlem trwającym <3 tyg., któremu towarzyszą (bądź poprzedzają) symptomy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO) charakteryzuje się występowaniem przewlekłego kaszlu (suchy lub ze skąpym odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny), trwający co najmniej 3 mies. w roku, przez przynajmniej 2 kolejne lata, gdy wykluczono inne przyczyny przewlekłego kaszlu.

W polskim nazewnictwie medycznym przyjęto się rezerwowanie określenia bronchiolitis (zapalenie oskrzelików) dla najcięższych przypadków u noworodków i najmłodszych niemowląt, natomiast chorobę o łżejszym przebiegu nazywa się obturacyjnym zapaleniem oskrzeli lub zapaleniem oskrzeli ze świszczącym oddechem. W związku z powyższym w przebiegu poniższego opracowania analizowano zastosowanie budezonidu zarówno w obturacyjnych stanach zapalnych oskrzeli, jak również w zapaleniach oskrzelików (szczególnie w odniesieniu do opisu odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy klinicznej).

Zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli są powszechne wśród niemowląt i małych dzieci, gdyż obejmują ok. 30 proc. wszystkich dzieci w tej grupie wieku. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w różnych badaniach:

- ok. 20% dzieci do 1 r.ż. przeszło co najmniej 1 epizod obturacji;
- 33,5% dzieci do 3 r.ż. oraz 48,5% do 6 r.ż. zachorowało na tą chorobą;
- nawroty są zjawiskiem częstym i są obserwowane u 30-90% dzieci.

Ostre zapalenie oskrzeli najczęściej występują u dzieci poniżej 2 r. ż., głównie jako bronchiolitis. Epidemiologia zapalenia oskrzelików wiąże się z rozpowszechnieniem zakażeń wirusem RS, a także wirusami paragrypy, grypy, metapneumowirusami i rinowirusami. Do 2 r. ż. 90% dzieci jest zakażonych wirusem RS, a połowa z nich ma objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych. Około 2-3% dzieci z bronchiolitis wymaga leczenia w szpitalu, a zakażenie to jest przyczyną ok. 17% hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym. Drugi szczyt zachorowań przypada na wiek szkolny, pomiędzy 9 a 15 r. ż., kiedy na zapalenie oskrzeli zapada od 1/5 do 1/3 ogółu dzieci. U najmniejszych dzieci przyczyną choroby są wirusy i dopiero po 3-4 r. ż., w przypadku kaszlu utrzymującego się dłużej niż 10 dni, należy brać także pod uwagę bakterie, zwykle atypowe. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej.

W terapii ostrego zapalenia oskrzeli stosuje się:

- leczenie przyczynowe: leki przeciwgrypowe (w przypadku chorych na grypę ze współistniejącymi objawami ostrego zapalenia oskrzeli), antybiotyki makrolidowe (tylko w przypadku chorych na ostre zapalenie oskrzeli w przebiegu krztuśca, bądź w czasie epidemii tej choroby);
- leczenie objawowe: leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe; β 2-mimetyki tylko w przypadku chorych z wyraźnymi objawami obturacji oskrzeli (brak dowodów na skuteczność zastosowania leków z tej grupy u pozostałych chorych na ostre zapalenie oskrzeli).

Stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych bądź leków antylekotrienowych jest uzasadnione jedynie w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli, w którego przebiegu rozwinię się nadreaktywność dolnych dróg oddechowych, objawiająca się bardzo nasilonym kaszlem, występującym napadowo, zwłaszcza pod wpływem czynników prowokujących.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Prednizon

Kod ATC: H 02 AB 07;

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych); Kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego; Glikokortykosteroidy; Prednisone;

Prednizon, jest syntetyczną pochodną kortyzolu. Jest to związek nieaktywny, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu- prednizolonu, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje on rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Ponadto zmniejsza rozszerzalności i przepuszczalności kapilarów, zmniejsza przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Wykazuje działanie immunosupresyjne, wpływa na równowagę wodno-elektrolitową oraz hamuje oś podwzgórze – przysadka.

Dawkowanie prednizonu należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo.

Budezonid

Kod ATC: R 03 BA 02;

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy;

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne. Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurcz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.

Dawkowanie powinno zostać ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta.

Produkty lecznicze zawierające powyższe substancje czynne są dopuszczone na terenie Polski w następujących wskazaniach:

Prednisonum, dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań, czyli:

- Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z miner alokortykoidami), wrodzona hiperplazja nadnerczy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, zapalenie tarczycy (nieropne);
- Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa;
- Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru), toczeń rumieniowaty układowy
- Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona), ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczyca;
- Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna,
- Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwokrwinkowego, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna płamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych,
- Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci,
- Zespół nerczycowy: glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.
- Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.
- Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńówki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyńówki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym), alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.
- Choroby układu oddechowego: beryloza, zespół Löfflera, zachłystowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym), astma oskrzelowa;
- Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zesztyniające zapalenie stawów kręgosłupa, tłuszczocowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia);
- Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów, zapalenie nadkłykcia;

- Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym), włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.

Budesonidum, dotyczy następujących wskazań (w brzmieniu odpowiednio dla poszczególnych produktów leczniczych):

- leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy. (Budair, Neplit Easyhaler – nie należy stosować produktu leczniczego w ostrym napadzie astmy, Ribuspir);
- budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz u niemowląt i dzieci w wieku od sześciu miesięcy do 12 lat w astmie oskrzelowej u pacjentów, u których stosowanie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem lub inhalatora proszkowego jest niezadowolające lub niewłaściwe (Nebbud);
- wskazany u pacjentów z astmą oskrzelową, u których konieczne jest długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym (Pulmicort, w postaci zawiesiny do nebulizacji)
- astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc (Miflonide, Pulmicort Turbuhaler, Tafen Novolizer).

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (prednizon); ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci (budezonid), ze szczególnym uwzględnieniem opinii eksperta klinicznego oraz w oparciu o odnalezione wytyczne praktyki klinicznej znajdują się inne leki rozszerzające oskrzela, tj.:

- dla obturacyjnych chorób płuc (prednizon) oraz ostrych obturacyjnych zapaleń oskrzeli u dzieci (budezonid): glikokortykosteroidy systemowe (zgodnie z treścią wytycznych wymieniano tu prednizolon);
- dla nawracających obturacyjnych zapaleń oskrzeli u dzieci: glikokortykosteroidy wziewne (fluticasoni propionas, beclometasonum, ciclesonidum, mometazon).

PREDNIZOLON (glikokortykosteroid systemowy) jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje on rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Jego działanie mineralokortykoidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu.

BEKLAMETAZON (wziewny glikokortykosteroid) jest miejscowo działającym glikokortykosteroidem oddziałującym przeciwzapalnie i przeciwproliferacyjnie w płucach. Ponadto kurczy naczynia i hamuje późną reakcję zapalną na prowokację antygenową. Przy zalecanym dawkowaniu wziewny beklometazon nie posiada znaczącego oddziaływania na czynności ogólnoustrojowe, w przeciwieństwie do GKS systemowych.

W żadnej z analizowanych Charakterystyk Produktów Leczniczych leków należących do grupy glikokortykosteroidów (systemowych i wziewnych), zawierających powyższe substancje czynne, nie stwierdzono jego dopuszczenia do obrotu w jednym z analizowanych wskazań, tj.: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Encorton; ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase, The Cochrane Library wyszukiwania opracowań wtórnych do analizy klinicznej ostatecznie włączono: 2 przeglądy systematyczne dla prednizonu (odnoszących się do stosowania systemowych GSK w mukowiscydozie - *Cheng 2013* oraz zapaleniu oskrzelików - *Patel 2004*) oraz 2 przeglądy systematyczne odnoszące się do stosowania wziewnych GKS w zapaleniach oskrzelików (w tym jeden opisujący badania przeprowadzone z zastosowaniem budezonidu w tej populacji - *Hvizdos 2000* oraz de *Benedictis 2012*).

Prednizon w mukowiscydozie, na podstawie przeglądu systematycznego *Cheng 2013*

Przegląd ten miał na celu ocenę skuteczności doustnych kortykosteroidów (dGKS) w leczeniu oddechowych komplikacji mukowiscydozy (ze szczególnym uwzględnieniem funkcji płuc oraz działań niepożądanych). Badano w nim jedynie ich długotrwałe podawanie (powyżej 30 dni).

Zgodnie z konkluzją autorów przeglądu wykazano, iż: doustne kortykosteroidy podawane w dawce równoważnej do 1-2 mg/kg prednizolonu podawanej co drugi dzień, wydają się spowalniać progresję choroby płuc w przebiegu mukowiscydozy, jednakże należy mieć na uwadze, iż korzyści wynikające z ich stosowania powinny zostać porównane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Prednizon w zapaleniu oskrzelików, na podstawie przeglądu systematycznego *Patel 2004*

Przegląd ten miał na celu określenie skuteczności stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu ostrego wirusowego zapalenia oskrzelików u niemowląt i małych dzieci.

W podsumowaniu autorzy stwierdzają nie odnotowano korzyści zarówno pod kątem zmniejszenia długości hospitalizacji jak i pod kątem oceny klinicznej u niemowląt i małych dzieci leczonych z zastosowaniem glikokortykosteroidów systemowych w porównaniu z placebo. Nie odnotowano różnic w tych wynikach między grupami leczonymi, zarówno w analizie zbiorczej lub w jednej z analiz podgrup, a analiza podgrup była ograniczona przez małą liczbę badań. Dostępne dane sugerują, że terapia kortykosteroidami nie przynosi istotnych korzyści w tej grupie pacjentów.

Budezonid w zapaleniu oskrzelików, na podstawie przeglądu systematycznego *de Benedictis 2012*

Celem powyższego przeglądu było określenie zalet stosowania kortykosteroidów w pediatrycznych chorobach płuc.

W odniesieniu do zapalenia oskrzelików stwierdzono, iż stosowanie wziewnych GKS oraz systemowych GKS nie przyniosło poprawy stanu chorego. Jedynie jedno badanie wykazało, iż stosowanie deksametazonu miało pozytywny skutek u dziecka wentylowanego mechanicznie. Na podstawie badań przeprowadzonych na bardzo małej populacji wykazano potencjalną skuteczność bardzo wysokich dawek kortykosteroidów, przy czym wpływały one na rozwój mózgu oraz płuc. Ponadto wykazano, że podawanie zarówno wziewnych jak i doustnych GKS w ostrej fazie zapalenia oskrzelików nie chroniło przed nawrotem świszczącego oddechu po chorobie.

Budezonid w zapaleniu oskrzelików, na podstawie przeglądu systematycznego *Hvizdos 2000*

Na podstawie kilku odnalezionych badań dla budezonidu nie wykazano korzystnego wpływu jego stosowania na objawy ostrego zapalenia oskrzelików oraz w zapobieganiu pojawienia się świszczącego oddechu po przebyciu tej choroby w czasie od 6 miesięcy do 1 roku po leczeniu. Jednakże na podstawie otwartego, badania prospektywnego o 2-letnim okresie obserwacji, stwierdzono, iż stosowanie budezonidu w inhalacjach w czasie zapalenia oskrzelików, spowodowanego zakażeniem RSV (ang. *respiratory syncytial virus*) oraz przez 2 mies. po nim, może zmniejszyć ryzyko rozwoju kolejnych objawów oddechowych. Brak jest jednak badań RCT zastosowania wziewnego budezonidu w tym wskazaniu.

Analiza skuteczności stosowania ocenianych substancji czynnych na podstawie publikacji wskazanych przez eksperta potwierdziła wnioskowanie wynikające z analizy klinicznej oraz treści odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa prednizonu - na podstawie ChPL Encorton

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zalicza się: osłabienie mięśni, miopatię steroidową (częściej występuje u kobiet, rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utratę masy mięśniowej, osteoporozę, kompresyjne złamanie kręgosłupa, wrzód trawienny, perforacje jelita grubego lub cienkiego, zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); wtórną niedoczynność kory nadnerczy i przysadki, zaćmę podtorebkową tylną; zaburzenia psychiczne, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie oraz zespoły zakrzepowozatorowe.

Analiza bezpieczeństwa budezonidu - na podstawie ChPL Pulmicort Turbuhaler

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zalicza się: zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła, kaszel oraz chrypka. Obserwowano również (rzadko <1/1 000 pacjentów): obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, skłonność do występowania wybroczyn krwawych; skurcz oskrzeli; nerwowość, niepokój, depresja, zaburzenia zachowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanych wskazaniach odpowiednio dla poszczególnych z ocenianych substancji czynnych:

- Prednizon – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w ChPL,
- Budezonid – ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci,

przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, TRIP Database.

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 17 opracowań, dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w poszczególnych jednostkach chorobowych, z czego 3 z nich zostały opisane zarówno dla prednizonu, jak i budezonidu.

Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie prednizonu (lub doustnych glikokortykosteroidów) w obturacyjnych chorobach płuc – innych niż wymienione w ChPL, jest (odpowiednio dla poszczególnych z jednostek chorobowych):

- mukowiscydoza: niezalecane do rutynowego stosowania u wszystkich chorych (z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych, przy długotrwałym ich podawaniu). Są one natomiast zalecane w leczeniu alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP) oraz mogą być ponadto stosowane w leczeniu chorych na CF z progresją zmian w płucach, niereagującą na kompleksowe leczenie innymi lekami – wg. Polskich wytycznych z 2009 r. rekomendowane jest w tych przypadkach podawanie prednizonu;
- POChP: nieuzasadniony przez brak wystarczających dowodów (w odniesieniu do krótkookresowego ich podawania) oraz niezalecany w przypadku długookresowej monoterapii (niektóre wytyczne, jako powód takiej rekomendacji również wskazywały brak wystarczających dowodów). Jednakże, zaleca się ich podawanie w przypadku zaostrzeń POChP (rekomendowane jest podawanie doustnego prednizonu lub jego odpowiedników – prednizolonu, w dawce 30-40 mg/dobę przez 7-14 dni, a zgodnie z polskimi wytycznymi rekomenduje się podawanie prednizonu/prednizolonu w dawce 30 mg/dobę przez 10-14 dni);
- zapalenie oskrzelików: niezalecane u dzieci, z uwagi na niewystarczające dowody na ich skuteczność w tej chorobie, oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków.

Natomiast w odniesieniu do treści odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dla budezonidu (lub wziewnych glikokortykosteroidów) stosowanych w obturacyjnych zapaleniach oskrzeli u dzieci, wykazano, iż:

- zapalenie oskrzelików: nie rekomenduje się rutynowego podawania wziewnych kortykosteroidów niemowlętom i dzieciom chorych na ostre zapalenie oskrzelików (niezależnie od dawki), ponadto ich podawania nie zaleca się również w leczeniu chorych na ostre zapalenie oskrzeli, którzy są mechanicznie wentylowani;

- zapalenie oskrzeli: ich podawanie chorych na ostre zapalenie oskrzeli nie jest generalnie zalecane z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność. Jednakże stosowanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów może być rozważone w przypadku tych chorych.

W przypadku wziewnych glikokortykosteroidów odnalezione wytyczne rekomendowały ich stosowanie jedynie u chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli, przy zaznaczeniu, że ich skuteczność w tej chorobie nie jest tak wysoka jak w astmie, zaś bezwzględnym wskazaniem do ich stosowania jest ciężki napad duszności, w przypadku braku odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela. W żadnej z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie odniesiono się do ocenianej substancji czynnej (budezonidu).

Nie odnaleziono odnośnych rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-23/2013, Prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci. 28.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 326/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – hipercholesterolemia wtórna u dzieci do 18 roku życia, pod warunkiem ich ograniczenia do populacji dzieci 10-letnich i starszych, z ciężką hipercholesterolemią wtórną w przebiegu: niewydolności nerek/zespołu nerczycowego, cukrzycy typu 1 z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek, otrzymujących terapię antyretrowirusową oraz po przeszczepieniu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.

Uzasadnienie

Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność statyn u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci, na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzających skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przestankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z niewydolnością nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych na dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi,



potwierdzające skuteczność statyn w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna; wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
110	Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787586	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
111		Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787609	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
112		Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787647	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
113		Atorgamma, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990792290	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
114		Atorgamma, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990792573	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
115		Atorgamma, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990792887	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
116		Atoris, tabl. powl., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990336647	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
117		Atoris, tabl. powl., 20 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990419173	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
118		Atoris, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990623464	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
119		Atoris, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990991815	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
120		Atoris, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990991914	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
121		Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990077847	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
122		Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990077939	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
123		Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078028	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
124		ATORVOX, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990573547	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
125		Atorvox, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990573400	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
126		Atorvox, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990573530	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
127		Atorvox, tabl. powł., 80 mg, 30 tabl., 5909990849390	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
128		Atractin, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078141	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
129		Atractin, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078264	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
130		Atractin, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990078356	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
131		Atrox 10, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991124618	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
132		Atrox 20, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991124717	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
133		Atrox 40, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.),	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		5909991124816	CoA	
134		Corator, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991150914	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
135		Corator, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991151010	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
136		Corator, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991151119	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
137		Lambrinex, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990905508	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
138		Lambrinex, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990905638	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
139		Lambrinex, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909990905782	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
140		Larus, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078530	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
141		Larus, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078707	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
142		Larus, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078790	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
143		Storvas, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755547	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
144		Storvas, tabl. powl., 80 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755554	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
145		Storvas, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755561	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
146		Storvas, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990755578	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
147		Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990338290	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
148		Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990338368	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
149		Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990338436	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
150		Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990338443	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
151		Torvalipin, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990053179	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
152		Torvalipin, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990053230	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
153		Torvalipin, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990053278	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
154		Tulip, tabl. powł., 0,01 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990998814	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
155		Tulip, tabl. powł., 0,01 g, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990998821	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
156		Tulip, tabl. powł., 0,01 g, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990998838	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
157		Tulip, tabl. powł., 0,02 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990998913	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
158		Tulip, tabl. powł., 0,02 g, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990998920	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
159		Tulip, tabl. powł., 0,02 g, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990998937	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
160		Xavitor, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078448	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
161		Xavitor, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078622	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
693	lovastatinum	Liprox, tabl. , 20 mg, 28 tabl. , 5909990842315	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
			CoA	
694		Lovasterol, tabl. , 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990422159	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
695		Lovasterol, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990828425	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
696		Lovastin, tabl. , 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990756629	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1059	Simvastatinum	Angiolip, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990673742	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1060		Angiolip, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909990673759	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1061		Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990618279	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1062		Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990618286	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1063		Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990618293	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1064		Egilipid, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990023608	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1065		Egilipid, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990023646	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1066		Egilipid, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990023653	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1067		Simcovas, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990649532	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1068		Simcovas, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990649655	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1069	Simgal, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990860210	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia	

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1070		Simgal, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990860319	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1071		Simgal, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990860418	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1072		Simratio 10 , tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991019723	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1073		Simratio 20 , tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991019822	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1074		Simratio 40 , tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991019945	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1075		Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990940110	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1076		Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990940219	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1077		Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990940318	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1078		Simvachol, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990941025	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1079		Simvachol, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990941124	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1080		Simvachol, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990941223	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1081		Simvacor, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990336623	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1082		Simvacor, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990336630	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1083		Simvacor, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990675227	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1084		Simvagama 10, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., 5909991146016	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
			CoA	
1085		Simvagama 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909991146115	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1086		Simvagama 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., 5909991146214	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1087		Simvagen 10, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743575	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1088		Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990037940	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1089		Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743650	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1090		Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990037964	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1091		Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743667	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1092		SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 0,01 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623273	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1093		SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 0,02 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623297	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1094		SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 0,04 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623334	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1095		Simvalip, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623082	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1096		Simvalip, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623105	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1097		Simvalip, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990623136	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1098		Simvastatin 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl., 5909990037698	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1099		Simvastatin 20, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl., 5909990037704	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1100		Simvastatin 40, tabl. powł., 40 mg, 30 tabl., 5909990037582	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1101		Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990436316	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1102		Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powł., 20 mg, 28 tabl., 5909990436415	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1103		Simvasterol, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990927616	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1104		Simvasterol, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990927715	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1105		Simvasterol, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990927838	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1106		Vasilip, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990914012	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1107		Vasilip, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl., 5909990914111	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1108		Vasilip, tabl. powł., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990982714	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1109		Vastan, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991073114	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1110		Vastan, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991073213	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1111		Ximve, tabl. powł., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990055722	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1112		Ximve, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990935116	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1113		Ximve, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.),	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		5909990935215	CoA	
1114		Ximve, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990935314	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1115		Zocor 10, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990365913	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1116		Zocor 20, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990366026	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1117		Zocor 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990769124	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia
1118		Zocor 80, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990846627	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia oznacza zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Zgodnie z wytycznymi ESC (2007 i 2012) za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenia LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl). W wytycznych ESC i EAS (2011) nie sprecyzowano wartości LDL-C, która definiuje hipercholesterolemię. Wyróżniono 5 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka (bardzo duże, duże, umiarkowane i małe) wyznaczają strategię postępowania, tj. tylko zmianę stylu życia albo dodatkowe leczenie farmakologiczne. Hipercholesterolemia wtórna występuje w szeregu schorzeń, stąd częstość jej występowania jest pochodna występowania choroby podstawowej - wartość ta jest trudna do oszacowania. Główne przyczyny wtórnego zwiększenia stężenia LDL-C w osoczu to: niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby przebiegające z cholestazą, leki: progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV, triazydowe leki moczopędne, niektóre β -blokery, zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny. W innych publikacjach autorzy wymieniają również: cukrzycę typu I, otyłość i zespół metaboliczny, przewlekła niewydolność nerek, zespół wielotorbielowatych jajników, przeszczep narządów, toczeń rumieniowaty układowy/reumatoidalne zapalenie stawów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wszystkie oceniane substancje należą do grupy statyn, tj. inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL, prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL; skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Jeden z preparatów atorwastatyny - Atoris zarejestrowany jest:

- jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i trójglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.
- w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.
- w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym, poprzez zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka

Lowastatyna jest nieaktywnym farmakologicznie laktonem kwasu hydroksylogowego, będącego bardzo silnym inhibitorem syntezy endogennego cholesterolu; jest substancją zmniejszającą stężenie cholesterolu.

W badaniach klinicznych wykazano, że lowastatyna zmniejsza całkowite stężenie cholesterolu w osoczu oraz stężenie cholesterolu zawartego we frakcjach LDL i VLDL. Ponadto lowastatyna w średnim stopniu zwiększa stężenie cholesterolu zawartego we frakcji HDL oraz zmniejsza stężenie trójglicerydów w osoczu.

Jeden z preparatów lowastatyny - Lovastin zarejestrowany jest:

- z odpowiednią dietą w pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b) w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których sama dieta i inne metody leczenia nie dały zadowalających rezultatów.
- w miażdżycy tętnic wieńcowych jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zapobiegania powiększeniu się istniejących zmian miażdżycowych oraz zmniejszenia ilości nowo powstałych blaszek miażdżycowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których sama dieta nie dała zadowalających rezultatów.

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany głównie za pośrednictwem receptora LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszania stężenia LDL może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tego stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

Jeden z preparatów symwastatyny - Simvastatin zarejestrowany jest:

- w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.
- w zapobieganiu zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego, poprzez zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (na podstawie ChPL)

W przypadku leczenia hipercholesterolemii u dzieci stosowanie atorwastatyny powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia. W populacji pacjentów w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku 6–10 lat są ograniczone. Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Stosowanie innych postaci farmaceutycznych/ mocy tego produktu leczniczego może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów.

Dla dzieci i młodzieży (wiek 10-17 lat) heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana dawka początkowa symwastatyny wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simvastatin u dzieci i młodzieży należy wprowadzić standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu i następnie kontynuować w trakcie leczenia produktem Simvastatin. Dawki należy dobierać indywidualnie zgodnie z założonym celem terapeutycznym według zaleceń wytycznych leczenia pediatrycznego. Dane dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed rozpoczęciem okresu dojrzewania są ograniczone.

Należy podkreślić, że stosowanie ww statyn w populacji dzieci i młodzieży odnosi się wskazań zarejestrowanych, które nie obejmują hipercholesterolemii wtórnej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie można wskazać inną statynę - rozuwastatynę oraz ezetymib. Zgodnie z ChPL Roswera i ChPL Ezetrol leki te można stosować w populacji dzieci, ale od 10 roku życia. W opinii eksperta klinicznego, alternatywne technologie zależą wyłącznie od pierwotnej przyczyny hipercholesterolemii, jest ich wiele, stąd nie było możliwe wymienienie wszystkich.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach medycznych odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia. W badaniu Schanberg 2012, stwierdzono w grupie atorwastatyny obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w porównaniu do grupy placebo, jednak nie stwierdzono znaczącego wpływu zastosowania atorwastatyny na progresję miażdżycy wśród młodych pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. Według autorów badania Garcia de la Puente 2009 krótkotrwałe stosowanie diety i symwastatyny było skuteczne w redukcji hiperlipidemia u dzieci z chorobami nerek. W badaniu Haller 2009, stosowanie atorwastatyny przyczyniło się do obniżenia poziomu zarówno cholesterolu całkowitego jak i LDL. W badaniu Sanjad 1997 w wyniku zastosowania lowastatyny i symwastatyny stwierdzono obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz trójglicerydów.

Najczęstsze (występujące często tj. $\geq 1/100$ - $< 1/10$) działania niepożądane (DN) w populacji dzieci i młodzieży wg ChPL Atoris (atorwastatyna) to: ból głowy, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Do najczęstszych DN (występujące często tj. $\geq 1/100$ - $< 1/10$) wymienionych w ChPL Lovastin (lowastatyna) należały: osłabienie, bóle brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności, mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, zawroty głowy, bóle głowy, wysypka oraz zaburzenia widzenia

W ChPL Simvastatin nie raportowano DN występujących „b. często” lub „często”. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 175) profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie, której podawano symwastatynę, był zasadniczo podobny do profilu w grupie otrzymującej placebo. Nie jest znany odległy w czasie wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 opracowań dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w hipercholesterolemii wtórnej u dzieci i młodzieży, z czego 6 stanowią zalecenia organizacji medycznych, natomiast pozostałe 4 to przeglądy stosowanych metod leczenia.

Jeśli pomimo leczenia choroby podstawowej, dyslipidemia nadal występuje, pacjent wymaga postępowania dietetycznego lub jeśli są wskazania, terapii farmakologicznej. Wdrożenie terapii statynami jest uzależnione od stężenia LDL-C we krwi oraz oceny innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku otyłości czy zespołu metabolicznego w pierwszym rzędzie należy zastosować niefarmakologiczne metody leczenia: dieta, wysiłek fizyczny, redukcja masy ciała.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-14/2013, Atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna we wskazaniu: wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia, 28.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 327/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu nefropatia IgA, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia. Uwagi wymaga możliwość pogorzenia funkcji krwinkotwórczej szpiku.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: plamica Henocha-Schoenleina.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna uzasadniają finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna we wskazaniu nefropatia IgA, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia, przy zachowaniu właściwej ostrożności związaniem z możliwością uszkodzenie szpiku kostnego.

Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na korzystny wpływ produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna na uszkodzenie newek w plamicy Henocha-Schoenleina.

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azatiopryna, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z



dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Układowe zapalenia naczyń

Heterogenna grupa chorób, w których różne postaci leukocytów naciekają ścianę naczyń i powodują jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych tkanek. Najczęściej występującymi schorzeniami u dzieci są plamica Henocha i Schönleina i choroba Kawasaki.

Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha i Schönleina)

Plamica Henocha i Schönleina jest to zapalenie naczyń, w którym w małych naczyniach (głównie włosniczkach, żyłkach i tętniczkach) stwierdza się złogi immunologiczne, głównie IgA1. Zapadalność roczna dzieci ok. 140/mln.

Nefropatia IgA

Mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek to rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, które charakteryzuje się uogólnionym i rozlanym rozplemem komórek mezangium ze zwiększeniem ilości macierzy, a w obrazie klinicznym dominującym krwinkomoczem i zwykle umiarkowanym białkomoczem.

W Polsce nefropatia IgA stanowi 10-25% przypadków kłębuszkowego zapalenia nerek i występuje 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zapadalność roczna na nefropatię IgA wynosi ok. 25 na 1/mln.

Nefropatia toczniowa

Choroba nerek rozwijająca się w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. Oprócz typowego obrazu klinicznego i histopatologicznego kłębuszkowego zapalenia nerek, nefropatia toczniowa może się manifestować jako śródmiąższowe zapalenie nerek lub (rzadziej) jako kwasica cewkowa dalsza, często z hiperkaliemią.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azatiopryna, kod ATC: L 04AX 01,

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne – inne;

Mechanizm działania: uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup – SH przez alkilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Produkt leczniczy Azathioprine VIS został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 08.11.1974.

Produkt leczniczy Imuran został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 27.01.1993.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie można, według ekspertów klinicznych, wskazać: enkorton + azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklofosfamid.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nefropatia IgA

Na podstawie odnalezionych rekomendacji można stwierdzić, iż leczenie nefropatii IgA może obejmować leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, MMF, cyklosporyna), jednakże nie rekomenduje się stosowania kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem lub azatiopryną u pacjentów z IgAN. Nie rekomenduje się również stosowania leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z GFR<30ml/min/1,73 m² chyba, że występuje IgAN z półksiężycami z szybko pogarszającymi się funkcjami nerek. Wyniki przeglądu systematycznego jak również odnalezionych badań nie wskazują jednoznacznie wyższej skuteczności leczenia immunosupresyjnego nad leczeniem kortykosteroidami jednakże długoterminowa skuteczność terapii skojarzonej (prednizolon, azatiopryna, heparyna-warfaryna oraz dipirydamol) wydają się być oparta na redukcji wydalania białka w moczu i supresji rozwoju twardnienia kłębuszków.

Nefropatia toczniowa

Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują, iż azatiopryna może być stosowana jako terapia podtrzymująca. Jednakże wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez The Cochrane Collaboration wskazują, iż leczenie MMF jest bardziej efektywną terapią w porównaniu do azatiopryny w terapii podtrzymującej mającej na celu profilaktykę nawrotów bez zwiększenia częstości występowania znaczących zdarzeń niepożądanych.

Plamica Henocha - Schönleina

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanych z Plamicą Henocha i Schönleina. Odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat skuteczności stosowania azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanych z Plamicą Henocha i Schönleina i stwierdzają, że z uwagi na niewystarczające dowody naukowe dotyczące stosowania azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanego z chorobą Henocha-Schönleina należy prowadzić dalsze badania w tym kierunku.

Układowe zapalenia naczyń

Odnalezione rekomendacje stwierdzają, iż leczenie dzieci nie powinno różnić się od leczenia dorosłych (wyjątek choroba Kawasaki). Azatiopryna może być stosowana jako terapia wspomagająca w zapaleniach dużych naczyń lub jako terapia podtrzymująca w zapaleniach małych naczyń. Odnalezione wytyczne British Association of Dermatologists' stwierdzają, iż azatiopryna wykazuje skuteczność terapeutyczną w różnych zapaleniach naczyń i chorobie Bechet'a.

Bezpieczeństwo

Z informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego wynika, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne (u pacjentów po transplantacjach

otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi) oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego i leukopenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uproszczona prognoza wydatków na refundację azatiopryny, od września 2013 do grudnia 2014 wskazuje, iż wydatki NFZ na refundację tych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. będą zawierały się w przedziale 399 – 427 tys. PLN miesięcznie. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację azatiopryny.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Informacje z odnalezionych rekomendacji klinicznych zawarto w opisie skuteczności klinicznej.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych azatiopryny w ocenianych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-12/2013, Azatiopryna we wskazaniach: Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia, Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia, Plamica Henocha-Schoenleina - u dzieci do 18 roku życia, Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia. 28.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 328/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne cyklofosfamid oraz azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu choroby śródmiąższowe płuc.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną metotreksat w zakresie wskazań do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu choroby śródmiąższowe płuc.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe oraz praktyka kliniczna uzasadniają stosowanie substancji czynnej cyklofosfamid oraz azatiopryna we wskazaniu choroby śródmiąższowe płuc; należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane cyklofosfamidu. Stosowanie ich w tym wskazaniu jest zgodne z aktualną wiedzą i praktyką lekarską.

Brak wystarczających dowodów naukowych na stosowanie substancji czynnej metotreksat w chorobach śródmiąższowych płuc.

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna; wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych



specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
162	Azathiopri num	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
164		Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
165		Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
311	Cyclophos phamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
717	Methotrex atum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
718		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg, 50 tabl., 5909990453825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
719		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg, 50 tabl., 5909990453924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
720		Trexan, tabl. , 2,5 mg, 100 tabl. (but.), 5909990111619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
721		Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. (1 poj.po100 szt), 5909990730346	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia

25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób charakteryzujących się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej.

Częstość występowania śródmiąższowych chorób płuc w populacji ogólnej jest szacowana na 6-14,6 przypadków/100 000 mieszkańców i wzrasta znacząco z wiekiem.

W grupie osób z chorobami śródmiąższowymi występują różnorodne objawy i różny jest też przebieg kliniczny. Niektóre choroby, np. alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, złączające zapalenie pęcherzyków płucnych czy organizujące się zapalenie płuc, mogą ustępować samoistnie. Wiele chorób śródmiąższowych ma – mimo stosowanego leczenia – postępujący przebieg i może doprowadzić do zgonu. Do źle rokujących chorób śródmiąższowych płuc należą: ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, samoistne włóknienie płuc, histiocytoza, limfangioleiomiomatoza, amyloidozą. Najgorzej rokuje zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc, równoznaczne z samoistnym włóknieniem płuc – czas przeżycia chorych różni się zależnie od rodzaju zmian histologicznych.

W grupie samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc najczęściej występuje samoistne włóknienie płuc (40-70% przypadków). Ocenia się, że w samoistnym włóknieniu płuc 3-letnia śmiertelność wynosi 50%, a 5-letnia 80%. Zmniejszenie nasilonej pojemności życiowej (FVC) o ponad 10% w ciągu roku traktuje się jako wskaźnik złego rokowania.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azatiopryna

kod ATC: L 04AX 01;

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne – inne;

Mechanizm działania: uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup – SH przez alkilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Produkt leczniczy Azathioprine VIS został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 08.11.1974.

Produkt leczniczy Imuran został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 27.01.1993.

Cyklofosfamid

kod ATC: L 01 AA01;

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki, Leki alkilujące, Analog iperytu azotowego;

Mechanizm działania: cytostatyk o działaniu alkilującym z grupy oksazafosforyn, chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Produkt leczniczy Endoxan został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 01.09.1993.

Metotreksat

kod ATC: L 04 AX 03;

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne;

Mechanizm działania: cytostatyk z grupy antymetabolitów, antagonistą kwasu foliowego, inhibitor reduktazy dihydrofolianowej – enzymu katalizującego przejście dihydrofolianu w biologicznie czynny kwas tetrahydrofoliowy. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa najskuteczniej na czynnie dzielące się tkanki, tj.: komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówkę jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego.

Mechanizm działania w RZS nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczycowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych, postaci łuszczycy.

Produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 10.11.1999.

Produkt leczniczy Trexan został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 03.09.2009.

Alternatywne technologie medyczne

Za lek pierwszego wyboru w śródmiąższowych zapaleniach płuc uważa się kortykosteroidy. Oprócz tego stosowane są mykofenolan mofetylu oraz leki biologiczne, jak: rytuksymab, abatacept i tocilizumab. Za najbliższy komparator dla rozpatrywanych technologii medycznych można uznać lek immunosupresyjny mykofenolan mofetylu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest stosowany w śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z twardziną układową (SSc-ILD) od ponad 15 lat. Pierwsze dane o jego skuteczności pochodzą z 1993 r., kiedy ukazała się publikacja stwierdzająca, że cyklofosfamid poprawia bądź stabilizuje funkcjonowanie płuc u 93% pacjentów z SSc-ILD w 6 miesiącu leczenia. Następnie skuteczność rocznej terapii cyklofosfamidem pod względem wyników tomografii komputerowej klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) oraz badań czynnościowych płuc (PFT) wykazały badania retrospektywne. W 2000 r., ukazała się publikacja White et al. zawierająca analizę danych 103 pacjentów z SSc, w tym 69 z zapaleniem pęcherzyków płucnych. Chorzy przyjmujący cyklofosfamid wykazywali lepsze wyniki odnośnie natężonej pojemności życiowej (FVC) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO). Również odsetek przeżyć całkowitych był wyższy w grupie chorych leczonych.

Skuteczność cyklofosfamidu w leczeniu SSc-ILD miały potwierdzić dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne – Scleroderma Lung Study (SLS I, N=158) oraz Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST, N=45). Wykazano w nich poprawę po roku leczenia na korzyść cyklofosfamidu w FVC [w badaniu SLS I średnia bezwzględna różnica w skorygowanej FVC po upływie 12 miesięcy terapii pomiędzy grupą CYC i grupą placebo wynosiła 2,53% (95% CI 0,28-4,79%), wskazując na istotną statystycznie korzyść ze stosowania cyklofosfamidu ($p < 0,03$), natomiast w badaniu FAST różnica w FVC w tym samym okresie obserwacji wyniosła 4,2% (95% CI 0,57-8,95%, $p = 0,08$) - wynik jest nieistotny statystycznie] oraz całkowitej pojemności płuc, ale nie w DLCO. Cyklofosfamid przyczynił się także do złagodzenia problemów z oddychaniem i poprawił jakość życia chorych. Tym niemniej po dwóch latach stosowania terapii utrzymujące się różnice pomiędzy grupami były niewielkie, zwłaszcza w wynikach badań czynnościowych płuc. Podsumowując, stwierdzono, że badania randomizowane nie potwierdziły jakoby cyklofosfamid przynosił korzyść istotną klinicznie w leczeniu SSc-ILD (za istotną klinicznie uważa się zmianę FVC lub DLCO o $\geq 10\%$ w wartościach bezwzględnych).

W kolejnym, prospektywnym badaniu randomizowanym niezaślepionym (Nadashkevich 2006) 30 pacjentów z SSc otrzymywało doustny cyklofosfamid a 30 doustną azatioprynę przez okres 18 miesięcy. Na koniec okresu obserwacji zaobserwowano poprawę w ocenie zmian skórnych w skali wg Rodnana (Rodnan skin score) oraz częstotliwości objawu Raynaud'a, ale nie w FVC oraz DLCO. W grupie leczonej azatiopryną FVC oraz DLCO uległy pogorszeniu.

Oby uzyskać bardziej precyzyjne oszacowanie efektu leczniczego cyklofosfamidu w SSc-ILD dostępne dane na jego skuteczność w tym wskazaniu poddawano metaanalizie/analizie łącznej w licznych

opracowaniach wtórnych. Metaanaliza badań SLS I oraz FAST wykazała, że średnia różnica w FVC pomiędzy grupą badaną a kontrolną po roku leczenia wynosiła 3,30% (95% CI 0,06-6,54; $p=0,05$) – wynik na granicy istotności statystycznej. Różnice w DLCO oraz całkowitej pojemności płuc nie były istotne statystycznie. Istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych stwierdzono w grupie cyklofosfamidu niż w grupie placebo, dotyczy to: hematurii (krwiomoczu) (OR=2,04; 95% CI 0,72-5,84), infekcji dróg oddechowych (OR=1,69; 95% CI 0,54-5,29) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR= 1,31; 95% CI 0,75-2,27).

Zgodnie z wynikami metaanalizy 3 przywołanych powyżej badań RCT (SLS I, FAST oraz Nadashkevich 2006), średnia różnica w FVC w 12 miesiącu terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną wykazała pozytywny trend przemawiający za stosowaniem cyklofosfamidu (MD=4,15%), ale wynik jest nieistotny statystycznie (95% CI -0,51-8,80). Średnia różnica w DLCO faworyzowała grupę kontrolną (MD= 1,41%), przy czym wynik jest również nieistotny statystycznie (95% CI -7,63-4,82).

Z kolei analiza zidentyfikowanych badań obserwacyjnych wykazała istotną statystycznie korzyść ze stosowania cyklofosfamidu pod względem zarówno FVC jak i DLCO w 12 miesiącu terapii; średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio 4,73% (95% CI 0,74-8,73) dla FVC oraz 7,48% (95% CI 3,64-11,32) dla DLCO. Analiza łączna badań RCT oraz badań obserwacyjnych również sugeruje, że zarówno FVC jak i DLCO uległy poprawie w grupie leczonej, ale wynik dla DLCO nie jest istotny statystycznie: 2,83% (95% CI 0,35-5,31) oraz 4,56% (95% CI -0,21-9,33).

Podsumowując, można stwierdzić (rekomendacja grupy EUSTAR), że ze względu na wysokiej jakości badania RCT (SLS I oraz FAST) wskazujące na korzyść ze stosowania cyklofosfamidu u pacjentów z ILD, cyklofosfamid powinien być stosowany z ostrzeżeniem o jego toksyczności. Należy przy tym mieć na uwadze, że korzyść ze stosowania leku nie jest klinicznie istotna, brak jednak w rozpatrywanym wskazaniu terapii o udowodnionej skuteczności. Cyklofosfamid może być podawany doustnie lub dożylnie, ale ze względu na obniżoną toksyczność preferowane jest pulsacyjne podawanie dożylnie. Nie ma zgodności między ekspertami co do rekomendowanej dawki każdego z pulsacyjnych podań (od 0,5 do 2 g*m-2). Nie ma też zgodności co do zalecanego czasu trwania terapii (ogólnie przyjmuje się 6-18 miesięcy).

Azatiopryna

Niewiele jest dostępnych danych dotyczących stosowania azatiopryny w SSc-ILD. Jedno badanie z 1979 r. na 19 pacjentach z SSc sugeruje, że azatiopryna może zahamować rozwój choroby [u 16 z 19 pacjentów nie stwierdzono postępu choroby przy średnim czasie leczenia wynoszącym 47 miesięcy (zakres 6-114)].

Azatioprynę (AZA) porównywano z cyklofosfamidem w badaniu RCT, które w 18-miesięcznym okresie obserwacji wykazało istotne statystyczne pogorszenie zarówno pojemności dyfuzyjnej płuc (-11,6, $p<0,001$) jak i natężonej pojemności życiowej (-11,1, $p<0,001$) u pacjentów z SSc-ILD stosujących AZA, ale już nie u stosujących CYC (Nadashkevich 2006).

Z tych względów azatiopryna nie może być rekomendowana jako leczenie wprowadzające u pacjentów z SSc-ILD. Istnieją jednak dane sugerujące zasadność jej stosowania jako terapii podtrzymującej po dożylnym cyklofosfamidzie. Retrospektywne badanie z udziałem 27 pacjentów wykazało poprawę bądź stabilizację funkcjonowania płuc u pacjentów przyjmujących cyklofosfamid podawany pulsacyjnie raz w miesiącu przez 6 miesięcy, a następnie azatioprynę przez 18 miesięcy. Podobny wynik uzyskano w prospektywnym badaniu niezaślepionym, w którym 13 pacjentów przyjmowało dożylny cyklofosamid przez okres 1 roku, a następnie azatioprynę przez kolejny rok.

Na podstawie wyników badania IFIGENIA, trójtterapia: prednizolon (od 0,5 mg/dzień do 10–20 mg/dzień) + azatiopryna (2 mg/kg, max. 150 mg/dzień) + N-acetylcysteina (NAC, 600 mg 3 razy dziennie) była rekomendowana u osób z idiopatycznym włóknieniem płuc, które wykazało znacznie lepszy efekt leczniczy niż w przypadku stosowania samego prednizolonu z azatiopryną. Następnie rekomendacja ta została pilnie odwołana ze względu na przebieg badania PANTHER, zgodnie z którym trójtterapia prednizolon, azatiopryna, N-acetylcysteina wiąże się z wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz hospitalizacji niż to ma miejsce przy stosowaniu placebo. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w rekomendacji NICE z 2013 r., zgodnie z którą w idiopatycznym włóknieniu płuc azatiopryna nie jest zalecana.

Metotreksat

Zgodnie z wynikami najaktualniejszego opracowania wtórnego z 2013 r., zastosowanie metotreksatu w SSc badano w dwóch badaniach RCT. W badaniach tych wykazano korzystny wpływ terapii na zmiany skórne, ale nie na funkcjonowanie płuc. Na tej podstawie stwierdza się, że metotreksat może być rekomendowany w twardzinie układowej w leczeniu zmian skórnych, ale nie w związku z powikłaniami płucnymi.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w opracowaniu AOTM Nr: AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych” wydatki NFZ na refundację każdej z tych substancji czynnych we wszystkich, szerokich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. będą zawierały się w przedziale 9-11 mln zł miesięcznie. Udział w tych wydatkach śródmiąższowych zapaleń płuc jest zapewne niewielki ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rozpatrywanych substancji czynnych w rozważanym wskazaniu. Z rekomendacji wynika, że azatiopryna oraz cyklofosfamid mogą być stosowane w śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z chorobami tkanki łącznej oraz zapaleniem wielo- lub skórno-mięśniowym, a cyklofosfamid również u chorych z twardziną układową. Azatiopryna oraz cyklofosfamid w skojarzeniu z kortykosteroidami nie są zalecane w przypadkach idiopatycznego włóknienia płuc. W rekomendacjach brak jest odniesień do stosowania metotreksatu.

Nie odnaleziono odnośnych rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-19/2013, Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc. 28.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 323/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: filgrastim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- *gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *anemia aplastyczna;*
- *neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

Żadna z tych technologii nie powinna być sztywno ograniczana wiekowo, gdyż nie znajduje to uzasadnienia w praktyce klinicznej.

Uzasadnienie

Technologia będąca przedmiotem zlecenia ma udokumentowaną skuteczność we wskazaniach podanych we wniosku w stopniu stanowiącym podstawę wielu opinii polskich ekspertów i rekomendacji międzynarodowych dotyczących jej stosowania. Rada Przejrzystości dała temu wyraz również w „opinii nr 300/2013 z dnia 28 października 2013r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”, w części dotyczącej stosowania ocenianej technologii stwierdzając, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty zawierające rozpatrywany czynnik pobudzający rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu lub przeciwdziałaniu skutkom klinicznym neutropenii lub anemii aplastycznej niezależnie od etiopatogenezy tych objawów, z wyłączeniem stanów chorobowych wymienionych jako przeciwwskazania w ChPL.



Dostępność wielu preparatów zawierających substancję czynną umożliwia ich indywidualne stosowanie i dawkowanie u chorych zależnie od różnic w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.

Zgodnie z opiniami ekspertów stosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć może małej liczebnie grupy chorych. Substancje należące do grupy czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) są wzajemnie dla siebie komparatorami zależnie od parametrów klinicznych. Nie są znane technologie alternatywne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLA-460-15020-768/ISU/13, dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania 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 rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancję czynną filgrastim, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml, 5 fioł.a 1 ml, EAN: 5909990312214	Gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) w przypadkach innych niż określone w ChPL; Anemia aplastyczna Neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL, Neutropenia nabyta w przypadkach innych niż określone w ChPL
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990830510	
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990830619	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5ml, 5 amp.-strz. po 0,5ml, EAN: 5909990904778	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5ml, 5 amp.-strz. po 0,5ml, EAN: 5909990904808	
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml 5 amp.-strz. po 0,2 ml, EAN: 5909990904747	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę, EAN: 5909990739387	
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml, 1 amp.-strz z osłoną zabezpieczającą igłę, EAN: 5909990739448	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln. j/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687763	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln. j/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687800	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln. j/0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687787	
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln. j/ 0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990687848	

Problem zdrowotny, opis wnioskowanej technologii medycznej, alternatywne technologie medyczne, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania, wpływ na budżet płatnika publicznego oraz rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej przedstawiono i omówiono w Raporcie nr: AOTM-BP-434-5/2013 z dnia 25 października 2013, będącym podstawą do wystawienia cytowanej wyżej opinii Rady Przejrzystości nr 300/2013 z dnia 28 października 2013 w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne:

filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.

Uzasadnienie

Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.

Przedmiot wniosku

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
3	Aciclovirum	Hascovir, tabl. , 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782	115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców
4		Hascovir, tabl. , 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
5		Hascovir, tabl. , 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218	doustnego	przeszczepów
6		Heviran, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014		
7		Heviran, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
8		Heviran, tabl. powl., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		
541	Itraconazolum	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps., 5909990617463	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku
542		Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 kaps., 5909990858255		
543		Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps., 5909990858262		
544		Orungal, kaps., 100 mg, 4 kaps., 5909990004317		
545		Orungal, kaps., 100 mg, 28 kaps., 5909990004331		
546		Trioxal, kaps., 100 mg, 4 kaps., 5909991053819		
547		Trioxal, kaps., 100 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826		
1136	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+ 40 g/5ml, 100 ml, 5909990312610	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku
1137		Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml, 100 ml, 5909997198927		
1138		Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 g/5ml, 100 ml, 5909990117819		
1139		Biseptol 120, tabl. , 100+20 mg, 20 tabl. (blist.), 5909990117529	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe	
1140		Biseptol 480, tabl. , 400+80 mg, 20 tabl., 5909990117611		
1141		Biseptol 960, tabl. , 800+160 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710		
1260	Valganciclovirum	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407	116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postacie do stosowania doustnego	Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku - u dzieci w wieku do 18 roku życia; 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

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Zlecenie dotyczy profilaktyki leczenia zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepach. Transplantacja – przeszczepianie narządów lub komórek, tkanek. Przeszczep – tkanka (skóra, rogówka, kości) lub narząd (p. serce, nerka) pobrane od dawcy, podlegające chirurgicznemu przeszczepieniu do organizmu biorcy. Głównym problemem przy przeszczepach allogenicznych (wewnątrz tego samego gatunku) jest reakcja odrzucania przeszczepu, ze względu na reakcję immunologiczną. Wymaga to stosowania leczenia immunosupresyjnego. Leczenie takie podwyższa jednakże ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych, co związane jest z prowadzeniem odpowiedniej profilaktyki i leczenia takich infekcji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany do postaci czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru jest substratem polimerazy wirusowego DNA, hamując tym samym wbudowywanie się trójfosforanu deoksyguanozyny co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusa. Acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza.

Itrakonazol zaburza biosyntezę ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba. Następstwem tego są zmiany w przepuszczalności błony komórkowej, ograniczenie aktywności enzymów komórkowych i ograniczenie syntezy chityny. W wyniku tego dochodzi do zahamowania wzrostu i zniszczenia grzyba.

Sulfametoksazol + trymetoprym (ko-trymoksazol) – oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i hamuje replikację herpeswirusów in vitro i in vivo. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, to wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i pępka (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (a) kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trójfosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trójfosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest gancyklowir podawany dożylnie, substancja ta jednak nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce, poza tym w rekomendacjach klinicznych wskazuje się na walacyklowir, foskarnet i cidofowir, które również nie znajdują się na liście refundacyjnej. W związku z powyższym nie istnieje komparator acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej) a także klindamycyna, pirymetamina z leukoworiną, które nie znajdują się na listach refundacyjnych.

Głównym komparatorem dla itrakonazolu w przedmiotowych wskazaniach jest flukonazol (znajduje się na liście refundacyjnej).

Głównym komparatorem dla walgancyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest acyklowir i gancyklowir (jedynie acyklowir znajduje się na liście refundacyjnej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – acyklowir

Odnaleziono dwa randomizowane badania oceniające skuteczność acyklowiru w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

W badaniu Burns 2002 oceniano skuteczność profilaktyki gancyklowirem w porównaniu z profilaktyką acyklowirem u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. U 36% pacjentów z 91 biorących udział w badaniu stwierdzono antygen cytomegalii w ciągu 100 dni obserwacji pacjentów. W grupie gancyklowiru antygen CMV stwierdzono u 31% pacjentów (95% CI 17-45) w porównaniu z 41% pacjentów grupy acyklowiru (95% CI 26-56). Z 91 pacjentów, u 14 rozwinęła się cytomegalia (w tym 8 pacjentów z grupy acyklowiru). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania dla tego punktu końcowego, jak również dla punktu końcowego: mediana czasu do rozwinęcia cytomegalii. Współczynnik wystąpienia infekcji grzybiczej

lub niewydolności nerek był podobny w obu badanych grupach, jednakże infekcje bakteryjne oraz neutropenia występowały częściej w grupie gancyklowiru.

Odnaleziono randomizowane badanie (publikacje Prentice 1994 i Prentice 1997) ocenione na 4 punkty w skali Jadad, dotyczące profilaktyki zakażeń wirusowych, w tym wirusem cytomegalii, u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Jedynie jedno ramię badania spełnia kryteria włączenia do przeglądu – ramię acyklowiru podawanego doustnie (ramię C: acyklowir 400 mg / 4 x dzień od -5 do +31 dnia od transplantacji oraz placebo +31 do +210 dzień od transplantacji). Pierwszorzędowy punkt końcowy: współczynnik śmiertelności w pierwszym roku obserwacji wyniósł 51% w grupie C i był najwyższy, 25 pacjentów tej grupy zmarło w wyniku infekcji innych niż cytomegalia. Drugorzędowy punkt końcowy, jakim była infekcja wirusem cytomegalii w pierwszym roku obserwacji został odnotowany u 60% pacjentów w grupie C, mediana czasu do wystąpienia infekcji wyniosła 65 dni i był to najkrótszy czas w porównywanych grupach. Odsetek osób u których wystąpiła infekcja wirusem Herpes simplex w pierwszym roku obserwacji wyniósł 38% w grupie C.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – kotrymoksazol

Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej z zastosowaniem cyprofloksacyny w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do następujących punktów końcowych: podwyższona temperatura podczas neutropenii, czas od wystąpienia pierwszego epizodu podwyższonej temperatury; całkowity współczynnik infekcji. 10 infekcji bakteryjnych rozwinęło się w grupie cyprofloksacyny a 6 infekcji rozwinęło się w grupie kotrymoksazolu (p = 0,43). 10 przypadków infekcji *Clostridium difficile* enterocolitis zanotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny (p = 0,001). 4 infekcje wywołane bakteriami gram-ujemnymi odnotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny (p = 0,06). U pacjentów grupy kotrymoksazolu zaobserwowano dłużej utrzymujący się stan granulocytopenii niż w przypadku pacjentów z grupy cyprofloksacyny (p = 0,08).

W badaniu RCT, Colby 1999, oceniano bezpieczeństwo stosowania atowakwonu w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku. Do badania włączono 39 pacjentów, 20 do ramienia atowakwon (1500 mg) i 19 do ramienia kotrymoksazolu (trymetoprym + sulfametoksazol: 160 + 800 mg). Leczenie rozpoczynano 5 dni przed transplantacją i kontynuowano do 1 dnia przed transplantacją, następnie leczenie zawieszano i kontynuowano dalej od 3 do 100 dnia po transplantacji. Badanie wykazało, że atowakwon jest lepiej tolerowany niż kotrymoksazol i może stanowić dla niego alternatywę w profilaktyce zakażeń bakteryjnych u pacjentów po przeszczepie szpiku.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku - itrakonazol

Odnaleziono jedną metaanalizę Xu 2013, dotyczącą przeciwgrzybiczego leczenia profilaktycznego u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Inwazyjne infekcje grzybicze wystąpiły u 10/626 pacjentów (1,60%) w grupie worikonazolu w porównaniu z 21/608 pacjentów (3,45%) w grupie flukonazolu lub itrakonazolu (OR, 0,40 [95% CI, 0,20-0,92]; P = 0,03), wskazując na niższe ryzyko inwazyjnych infekcji grzybiczych po zastosowaniu profilaktyki worikonazolem. Profilaktyka posakonazolem również wykazywała niższe ryzyko wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych niż profilaktyka itrakonazolem (2,08% vs 10,8%; OR, 0,17 [95% CI, 0,06-0,50] P = 0,001). Profilaktyka mikafunginą lub worikonazolem obniżała ryzyko wystąpienia inwazyjnej infekcji grzybiczej w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (P = 0,03, and P = 0,001).

Istotnie statystycznie mniej zgonów związanych było z zastosowaniem profilaktyki posakonazolem niż z zastosowaniem profilaktyki flukonazolem lub itrakonazolem (8,62% vs 14,03%; OR, 0,33 [95% CI, 0,12-0,94]; P = 0,04). Profilaktyka worikonazolem istotnie statystycznie obniżyła odsetek zgonów w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (OR, 0,74 [95% CI, 0,57-0,98]; P = 0,03), co odpowiadało 70% redukcji.

Profilaktyka worikonazolem i posakonazolem wiązała się wyższym współczynnikiem odnotowanych zaburzeń wątroby w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (P = 0,05),

stosowanie worikonazolu odznaczało się niższą częstością występowania zaburzeń ze strony układu pokarmowego w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,23; 95% CI, 0,15-0,36; P = 0,0001).

Profilaktyka worikonazolem związana była z istotnym obniżeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które wymagały przerwania leczenia w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,43; 95% CI, 0,27-0,68; P = 0,0001). Nie wykazano różnic w częstości występowania takich zdarzeń niepożądanych w grupie posakonazolu, kaspofunginy lub mikafunginy w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem (Xu 2013).

Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów – acyklowir

Odnaleziono 3 badania RCT oceniających skuteczność acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepach.

Przeszczep nerki: oba badania dotyczyły profilaktyki zakażeń wirusem Herpes simplex.

W badaniu Jiang 1995 wzięło udział 66 pacjentów. Żaden z 33 pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem Herpes simplex, w grupie placebo infekcja wystąpiła u 8 pacjentów (24,2%).

W badaniu Pettersson 1985 wzięło udział 35 pacjentów. Żaden z pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął infekcji wirusem Herpes simplex, ani wirusem Varicella zoster; z kolei 11 pacjentów grupy placebo rozwinęło infekcję wirusową (64,71%) w tym 9 infekcję wirusem Herpes simplex (52,94%).

Odnaleziono również abstrakt randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania Seale 1985. 14 osób z 19 z grupy placebo rozwinęło objawy infekcji wirusowej; 1 pacjent z grupy leczonej. Protekcyjny efekt stosowania acyklowiru 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.

Przeszczep komórek krwiotwórczych: Badanie Boeckh 2006 oceniało skuteczność profilaktyki zakażeń wirusem Herpes varicella w porównaniu z placebo. Współczynnik HR dla zakażenia wirusem w pierwszy roku obserwacji wyniósł 0,16, $p = 0,006$ i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego. Współczynnik HR dla czasu wolnego od zakażenia Herpes varicella w pierwszym roku obserwacji wyniósł 0,14, $p = 0,005$ i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania.

Badanie Perren 1988 oceniało skuteczność profilaktyki acyklowirem w porównaniu z placebo w kierunku zakażeń wirusem Herpes varicella – Herpes zoster (półpasiec, wirus ospy wietrznej). W czasie 6 miesięcy obserwacji w badaniu, żaden pacjent z grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem, a u 6 pacjentów z grupy placebo zdiagnozowano zakażenie wirusem Herpes varicella ($p = 0,05$). W 12 miesięcznym okresie obserwacji zakażenie wirusem Herpes varicella rozwinęło się u 6 pacjentów grupy acyklowiru i 8 pacjentów grupy placebo ($p = 0,34$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą acyklowiru a grupą placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Wade 1984 oceniano skuteczność profilaktyki acyklowirem w kierunku reaktywacji zakażeń Herpes simplex u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego. U 5 z 24 pacjentów grupy acyklowiru stwierdzono infekcję Herpes simplex w porównaniu z 17 z 25 pacjentami grupy placebo; $p = 0,01$. Mediana czasu do rozwinięcia infekcji Herpes simplex była istotnie statystycznie wyższa w grupie acyklowiru (78 vs. 9 dni od transplantacji, $p = 0,006$).

W badaniu Gluckman 1983 oceniano skuteczność profilaktyki infekcji wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W trakcie podawania acyklowiru, u żadnego z pacjentów grupy acyklowiru nie stwierdzono infekcji wirusem Herpes simplex lub cytomegalii, w grupie placebo infekcje stwierdzono u 13 pacjentów (68%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania infekcji wirusem Herpes pomiędzy grupami po zakończeniu profilaktyki acyklowirem do 100 dnia obserwacji.

Profilaktyka i leczenie cytomegalii po przeszczepie – walgancyklowir, dzieci

Odnaleziono jedno nieduże badanie otwarte Vaudry 2009 oceniające bezpieczeństwo walgancyklowiru w porównaniu z gancyklowirem w profilaktyce zakażeń wirusowych w populacji pediatrycznej po przeszczepie organu unaczynionego. Wystąpienie wiremii lub cytomegalii należało do drugorzędowych punktów końcowych badania. W czasie całego okresu trwania badania (26 tygodni) u 7 pacjentów stwierdzono wiremnię CMV, z czego 5 przypadków wystąpiło po zaprzestaniu profilaktyki walgancyklowirem. U żadnego z pacjentów nie ujawniła się choroba.

Większość (94%) pacjentów włączonych do badania doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu to: zaburzenia żołądkowe, oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 27 pacjentów (50 zdarzeń) w okresie profilaktyki oraz u 32 pacjentów (66 zdarzeń) w okresie obserwacji (do 26 tygodnia po transplantacji). W badaniu odnotowano jeden zgon.

W badaniu retrospektywnym Clark 2004 oceniające skuteczność walgancyklowiru w populacji pediatrycznej po przeszczepie wątroby. Ryzyko rozwinięcia cytomegalii u wszystkich pacjentów oceniono jako niskie. Wiremnię CMV stwierdzono u jednego pacjenta, jednak nie rozwinęły się u niego objawy choroby. U pacjenta zastosowano walgancyklowir w podwójnej dawce / dzień aż do obniżenia wiremii.

Profilaktyka cytomegalii po przeszczepie – walgancyklowir, dorośli

Odnaleziono jedną metaanalizę Yahav 2009, dotyczącą profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Do analizy włączono 27 badań randomizowanych, z których 12 (1249 pacjentów) dotyczyło profilaktyki przeciwwirusowej po transplantacji. Ocenianymi interwencjami w badaniach były: acyklowir (6 badań), gancyklowir (4 badania), walgancyklowir (1 badanie) i maribawir (1 badanie).

Całkowita śmiertelność w grupach interwencji była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z placebo (analiza as-treated RR 0.79, 0.65-0.95, 8 badań, 841 pacjentów, NNT = 12, 7-50); (analiza ITT RR 0.83, 0.66-1.03, 5 badań, 493 pacjentów). Ryzyko wystąpienia cytomegalii było istotnie statystycznie niższe w grupach interwencji (RR 0.42, 0.29-0.62, NNT 12, 9-20, 7 badań, 962 pacjentów).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniem AOTM koszt refundacji acyklowiru we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku wyniesie rocznie 835 300,80 zł; we wskazaniu: Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów: 3 338 726,40 zł. Koszt refundacji itraconazolu we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku: 441 797,50 zł. Koszt refundacji kotrymoksazolu we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku: 501 180,48 zł. Koszt refundacji walgancyklowiru we wskazaniu: Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku – u dzieci w wieku do 18 roku życia: 12 488 129,28 zł, a we wskazaniu: 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 50 233 392,00 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 10 publikacji stanowiących rekomendacje kliniczne dotyczących przedmiotowych wskazań. Cztery rekomendacje dotyczyły profilaktyki acyklowirem po przeszczepie szpiku kostnego, dwie z nich były pozytywne a dwie kolejne negatywne, dotyczyły one jednakże wyłącznie chorych po autologicznym przeszczepie szpiku. Kolejne cztery rekomendacje dotyczyły profilaktyki itraconazolem, trzy z nich były pozytywne, jedna nie odniosła się do stosowania itraconazolu. Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące profilaktyki kotrymoksazolem, wszystkie pozytywnie oceniały stosowanie kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń oportunistycznych po przeszczepie szpiku kostnego. Odnaleziono również 4 rekomendacje dotyczące profilaktyki zakażeń wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepach z użyciem acyklowiru, wszystkie rekomendacje były pozytywne. Odnaleziono cztery rekomendacje dotyczące profilaktyki cytomegalii walgancyklowirem

u dzieci do 18 roku życia po przeszczepach. Trzy rekomendacje były pozytywne a jedna z nich negatywnie oceniała użycie walgancyklowiru w pierwszej linii. Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cytomegalii u dzieci do 18 roku życia po przeszczepach. Jedna z rekomendacji zalecała stosowanie walgancyklowiru wyłącznie w przypadku terapii długotrwałej terapii. Druga z rekomendacji nie odniosła się do użycia walgancyklowiru w przedmiotowym wskazaniu. Odnaleziono również 4 rekomendacje dotyczące profilaktyki cytomegalii u dorosłych po przeszczepie. Jedna z rekomendacji pozytywnie oceniła stosowanie walgancyklowiru, dwie nie odniosły się zupełnie do walgancyklowiru a jedna zalecała profilaktykę walgancyklowirem wyłącznie w okresie przedoperacyjnym.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-7/2013, Acyklowir, itraconazol, walgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, nefropatia IgA, zapalenie naczyń – u dorosłych; leczenie toczenia rumieniowatego układu oraz twardziny układowej; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatie zapalne, miopatie zapalne; choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań miastenia i zespoły miasteniczne.

Uzasadnienie

W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetilu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, natomiast uwzględniając fakt, że działania niepożądane w trakcie jego stosowania mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu leku w grupie pacjentów pediatrycznych. Dostępne dowody naukowe wskazują natomiast na słabe korzyści ze stosowania leku w miastenii i zespołach miastenicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U.



z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **mycophenolas mofetil** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
724	Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl. , 500 mg, 50 tabl., 5909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)
725		CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. , 5909990707614		
726		CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml, 110 g (175 ml), 5909990980918		
727		Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990752003		
728		Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist.po 10 szt.), 5909990752034		
729		Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990752355		
730		Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 150 tabl. (15 blist.po 10 szt.), 5909990752362		
731		Mofimutral, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990796069		
732		Mycofenor, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990915163		
733		Mycofenor, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990918584		
734		Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps. , 5909990718375		
735		Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990718405		
736		Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10), 5909990074563		
737		Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990715268		
738		Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		
739		Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		
740		Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. , 5909990638185		
741		Myfenax, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		
742		Nolfemic, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091		
743		Nolfemic, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. , 5909990885107		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Raport dotyczy stosowania mykofenolanu mofetylu w wielu problemach zdrowotnych: Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dzieci do 18 roku życia; Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia; Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia; Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dorosłych; Nefropatia toczniowa – u dorosłych; Zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Miastenia i zespoły miasteniczne; Neuropatie zapalne; Miopatie zapalne; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)..

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mykofenolan mofetylu jest wybiórczym, niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH). Zahamowanie jej aktywności blokuje syntezę DNA, zmniejsza komórkowe zasoby guanozynotrójfosforanu oraz upośledza procesy glikolizacji białek. Ponieważ limfocyty w mniejszym stopniu wykorzystują drogę syntezy guanozyny z produktów degradacji puryn (tzw. szlak z odzysku), dlatego lek wykazuje względnie wybiórcze działania wobec limfocytów T i B.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach stosowane mogą być następujące technologie alternatywne:

- Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dzieci do 18 roku życia: cyklosporyna, prednizon
- Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia: metyloprednizolon
- Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia: metyloprednizolon, azatiopryna
- Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia: brak
- Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia: cyklosporyna, takrolimus, azatiopryna, metyloprednizolon
- Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dorosłych: cyklosporyna; prednizon
- Nefropatia toczniowa – u dorosłych: metyloprednizolon
- Zapalenie naczyń - u dorosłych: metyloprednizolon, azatiopryna
- Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej: prednizon, prednizon, metyloprednizolon; azatiopryna
- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek: cyklosporyna; metyloprednizolon
- Miastenia i zespoły miasteniczne: metyloprednizolon
- Neuropatie zapalne: metyloprednizolon
- Miopatie zapalne: prednizon, metyloprednizolon, azatiopryna
- Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności: metyloprednizolon
- Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS): metyloprednizolon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Miastenia i zespoły miasteniczne

W dwóch włączonych do analizy badaniach odnotowano poprawę w grupie przyjmującej mykofenolan mofetylu (MMF) w ocenianych punktach takich jak jakość życia mierzona w skali SF-36, aktywność choroby mierzona w skali QMG. Nie zaobserwowano jednakże znamienych statystycznie

różnic między MMF a grupą placebo. W 36-tygodniowym okresie obserwacji około 40% pacjentów przyjmujących mykofenolan lub placebo osiągnęło odpowiedź na leczenie. Co najmniej łagodną poprawę w ocenie zaawansowania choroby (zarówno przez lekarza jak i pacjenta) odnotowano u około 70% zarówno w grupie z interwencją jak i w grupie kontrolnej.

W żadnym z ocenianych badań nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między MMF a placebo/prednizon w każdym z analizowanych pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych.

Miopatie zapalne

Do analizy włączono 7 badań bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność MMF (w skojarzeniu z kortykosteroidami) u pacjentów z miopatią zapalną.

W badaniu Dagher 2012 odpowiedź na leczenie definiowaną jako poprawa w subiektywnej ocenie lekarza oraz redukcja o co najmniej 4 punkty w skali Manual Muscle Testing, MMT and Childhood Myositis Assessment Score, CMAS) oraz redukcja dawki sterydów o co najmniej 15% wystąpiła u 6 z 8 analizowanych pacjentów. W publikacji Rouster-Steven 2010 u 26 pacjentów dokonano oceny częstości występowania infekcji. Odnotowano znamienne statystycznie różnice między wartościami obserwowanymi na wejściu a 12 mies. obserwacji ($p=0.001$). Również w ocenie zajęcia skóry i mięśni w skali DAS odnotowano poprawę względem wartości obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia MMF ($p=0,001$ oraz $0,002$). W publikacji Morganroth 2010 u 3 pacjentów z 4 leczonych MMF odnotowano poprawę parametrów oddechowych płuc oraz redukcję duszności. U pacjentów tych możliwa była również redukcja dawki prednizonu. W badaniu Pisoni 2007 dzięki zastosowaniu MMF średnie dawki prednizonu zostały zredukowane z 13,7 (7,7) mg/dzień do 8,5 (4,9) mg/dzień, $p=0,03$. Uzyskano również znamienne różnice w wartościach kinazy kreatyninowej względem wartości początkowych ($p=0,03$). W badaniu Rowin 2006 u 6 z 10 pacjentów z DM dzięki zastosowaniu MMF możliwa była redukcja dawki prednizonu. U 5 z 6 tych pacjentów uzyskano poprawę siły mięśni w Manual muscle testing scores. W publikacji Edge 2006 odpowiedź na leczenie definiowaną jako poprawa objawów klinicznych skórnych i mięśniowych i/lub redukcja stężenia kinazy kreatyninowej odnotowano u 10/12 pacjentów z DM. U wszystkich 7 pacjentów z miopatią zapalną w badaniu Majithia 2005 dzięki MMF uzyskano poprawę siły mięśni, poprawę markerów stanu zapalnego oraz redukcję dawki prednizonu.

Wyniki włączonych badań wykazały, iż włączenie MMF do terapii standardowej z kortykosteroidami umożliwia redukcję dawki kortykosteroidów, redukuje objawy skórne oraz mięśniowe, poprawia siłę mięśni.

Neuropatie zapalne

W badaniu retrospektywnym Cocito 2011 nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między poszczególnymi interwencjami w częstości występowania odpowiedzi na leczenie w skali Rankin. Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 1 punkt w tej skali u pacjentów z CIDP przyjmujących MMF wyniósł 25%, oraz 20% w badaniu Gorson 2004. W badaniu Radziwiłł 2006 4 pacjentów z 7 CIDP odniosło poprawę mierzoną w skali oceniającej stopień niepełnosprawności w skali Hammersmith Motor Ability Test lub the Neurological Disability Scale. W publikacji Umaphathi 2002 nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między wartościami obserwowanymi na wejściu i końcowym w żadnej ze skal oceniających siłę mięśni (MRC Medical Research Council) czy stopnia niepełnosprawności (skala Rankin) po zastosowaniu MMF u pacjentów z CIDP. W badaniu Bedi 2009 odnotowano znamienne statystycznie różnice ($p<0.001$) między wartościami obserwowanymi przed włączeniem terapii MMF a po jej zakończeniu w skali The average Neuropathy Impairment Score (72,3 pkt vs 37,8 pkt.)

Wyniki włączonych badań wykazały, iż w leczeniu pacjentów z GBS włączenie MMF do terapii standardowej obejmującej IVIG i metyloprednizon nie zwiększa częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy u dzieci do 18 roku życia

We włączonym badaniu RCT bez zaślepienia porównywano skuteczność MMF z cyklosporyną u 24 pacjentów z zespołem nerczycowym, w badaniu postać sterydozależną miało 16 pacjentów. W randomizowanym badaniu Dorresteijn 2008 remisje odnotowano częściej u pacjentów przyjmujących cyklosporynę, jednak różnica między porównywanymi interwencjami nie była statystycznie

znamienna. Wskaźnik nawrotów był wyższy u pacjentów przyjmujących MMF, jednak różnic statystycznie istotnych między MMF a cyklosporyną nie zaobserwowano ($p=0.08$).

W pięciu badaniach typu case series porównywano wskaźnik nawrotów w okresie przed rozpoczęciem przyjmowania MMF z wartościami obserwowanymi w trakcie terapii. W każdym z badań odnotowano znamienne statystycznie różnice częstości występowania analizowanego punktu końcowego.

Częstość występowania remisji oceniono w 6 badaniach bez grupy kontrolnej. Odsetek pacjentów wahał się od 14-83%.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy u dorosłych

Do przeglądu włączono jedno badanie typu case series dla populacji dorosłych pacjentów z zespołem nerczycowym sterydozależnym. U 6 pacjentów z zespołem nerczycowym sterydozależnym w trakcie trwania leczenia MMF uzyskano całkowitą remisję, u jednego pacjenta częściową. Po roku trwania obserwacji w remisji całkowitej pozostawało 5 pacjentów.

Leczenie twardziny układowej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 3 badania pierwotne case series oraz 1 obserwacyjne z grupą kontrolną, oceniające skuteczność MMF w przebiegu innych powikłań twardziny układowej. W 4 badaniach odnotowywano znamienne statystycznie różnice między wartościami wyjściowymi FVC% a końcowymi (12 mies.), jednak wynik metaanalizy włączonych badań nie wykazał takich różnic: 1,48 [95% CI: -2,77, 5,72].

Tylko w jednym badaniu, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych w zdolności dyfuzyjnej płuc dla dwutlenku węgla (DLCO). Potwierdził to wynik metaanalizy: -0,83 [95% CI: -4,75, 3,09]. W 5 letnim badaniu z grupą kontrolną (inne leki immunosupresyjne) odsetek pacjentów z 5 przeżyciem całkowitym był znamienne wyższy w grupie pacjentów przyjmujących MMF (91,7% vs 77,8%, $p=0,012$). Nie zaobserwowano jednak znamienych statystycznie różnic między interwencjami w poprawie stanu skóry w skali Rodnana oraz w poprawie stanu płuc mierzoną jako natężona pojemność życiowa (FVC).

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Zidentyfikowano 1 badanie typu case series u 13 pacjentów pediatrycznych z cytopenią w przebiegu ALPS. W trakcie okresu obserwacji (49 tyg.) u 12 z 13 włączonych pacjentów odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie (utrzymanie odpowiedniego poziomu parametrów krwi oraz redukcja lub zaprzestanie konieczności leczenia immunosupresyjnego). 8 pacjentów z 13 zaprzestało przyjmowania prednizonu.

Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia

Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane, do którego włączano również pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych w tym szpiku kości Alousi 2009. Wyników na tę subpopulację jednak nie podano odrębnie. Do analizy włączono 2 badania typu case series, w których oceniano skuteczność MMF u pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych w tym szpiku.

Zidentyfikowano 3 badania typu case series oceniające skuteczność MMF u pacjentów po przeszczepie wątroby oraz 1 po przeszczepie serca.

Przeszczep allogeniczny komórek hemopoetycznych

W badaniu Osunkwa 2004 u żadnego z pacjentów nie odnotowano poważnej postaci cGVHD po zastosowaniu MMF. Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w stopniu nasilenia <2 oraz II-IV wyniosła odpowiednio 40% (SD: 21,9%) oraz 20% (SD: 17,9%).

W badaniu Busca 2000 u 60% pacjentów pediatrycznych z przewlekłą postacią choroby przeszczep przeciw gospodarzowi zaobserwowano odpowiedź całkowitą mierzoną nasileniem klinicznych objawów. Progresja choroby dotyczyła 27% pacjentów. U 45% pacjentów możliwa była redukcja dawki kortykosteroidów a u 7% całkowita z nich rezygnacja.

Przeszczep wątroby

W badaniu Av 2008 odpowiedź na leczenie odnotowano u 21 przypadków z 28 przypadków odrzucenia przeszczepu wątroby. Odnotowano 3 przypadki zgonów. Stan kliniczny pozostałych pacjentów został oceniony jako dobry, 17 pacjentów kontynuuje terapie, po okresie follow up wynoszącym 5 lat.

W badaniu Chardot 2001 pełną kliniczną oraz histologiczną odpowiedź odnotowano u 10 z 16 pacjentów (62%) u pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu lub niewystarczającą odpowiedzią na przyjmowane immunosupresanty.

W badaniu Tannuri 2008 u 9/11 pacjentów z niewydolnością nerek po przeszczepie wątroby odnotowano poprawę parametrów nerkowych w porównaniu do wartości obserwowanych przed włączeniem MMF do terapii. Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD) lub cGVHD.

Przeszczep serca

W badaniu Dipchand 2001 u 17/21 (81%) pacjentów po przeszczepie serca zaobserwowano poprawę lub całkowite przywrócenie odrzuconego przeszczepu serca. U 28% pacjentów możliwa była całkowita rezygnacja z przyjmowania kortykosteroidów u 20% ich redukcja.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Zidentyfikowano 4 badania RCT, których celem była ocena skuteczności MMF u pacjentów poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych.

Leczenie aGVHD oraz cGVHD

W badaniu Alousi 2009 ze względu na małą moc statystyczną badania nie wykonywano analizy statystycznej. Odpowiedź całkowita zarówno w 28 jak i 56 dniu była najwyższa u pacjentów w grupie MMF i wyniosła odpowiednio 60% oraz 73% w porównaniu do 35% (28 dzień) obserwowanych w historycznej grupie kontrolnej z terapią standardowa z kortykosteroidami. Również prawdopodobieństwo 9 miesięcznego przeżycia całkowitego było najwyższe u pacjentów przyjmujących MMF. Jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia cGVHD (w 270 dniu) było wyższe u pacjentów przyjmujących MMF.

W badaniu Martin 2009 odpowiedź na leczenie po 2 latach trwania badania definiowano jako rezygnację z każdego leczenia włącznie z MMF. Odsetek pacjentów z odpowiedzią po tym okresie wyniósł 15% u pacjentów przyjmujących MMF i 17% u pacjentów z grupy placebo. HR wyniósł 1.66 (95% CI: 0,7-3,7). Tak niskie odsetki były przyczyną zamknięcia badania, które docelowo zaplanowano na 4 lata. Również odsetek zgonów był wyższy u pacjentów przyjmujących MMF (26% vs 13%).

Profilaktyka aGVHD oraz cGVHD

W badaniu Perkins 2006 odsetek pacjentów z zapaleniem błony śluzowej był niższy w grupie MMF (33% versus 53%; $p=0,06$). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a grupą kontrolną w przeżyciu całkowitym lub przeżyciu bez progresji. Nie odnotowano również znamienych statystycznie różnic między MMF a grupą kontrolną w częstości występowania aGVHD o stopniu łagodnym i umiarkowanym oraz cGVHD po roku trwania obserwacji. Jednak częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniu 3 oraz 4 była znamienne wyższa u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu ($p=0,03$).

W badaniu Bolwell 2004 odsetek pacjentów z poważnym zapaleniem błony śluzowej był znamienne niższy u pacjentów przyjmujących MMF w porównaniu do grupy z metotreksatem (21% vs 65%, $p=0,008$). Częstość występowania aGVHD (dla 100 dniowego okresu obserwacji) była porównywalna w obu grupach. Nie zaobserwowano również różnic znamienych statystycznie ($p=0,23$) dla przeżycia całkowitego dla follow up wynoszącego 6 miesięcy (52% w grupie MMF oraz 68% w grupie MTX).

Leczenie toczenia rumieniowatego układuowego

Zidentyfikowano 2 badania typu case series dotyczące pacjentów pediatrycznych. W trakcie okresu obserwacji w badaniu Falcini 2009 u 4 pacjentów z 17 bez zajęcia nerek w przebiegu SLE odnotowano wystąpienie nefropatii toczniowej. U pozostałych 13 odpowiedź na leczenie odnotowano u 69% pacjentów.

W badaniu Kazyra 2010 poprawę w skali British Isles Lupus Assessment Group odnotowano u 10 z 14 pacjentów 71% przyjmujących MMF po remisji uzyskanej w fazie indukcyjnej i podtrzymującej

(cyklofosfamid, prednizon lub rytuksymab) oraz u 10 z 12 pacjentów (93%) przyjmujących MMF po niepowodzeniu terapii indukcyjnej z azatiopryną. W obu grupach odnotowano również poprawę wskaźników laboratoryjnych takich jak poziom hemoglobiny, wskaźnik opadania erytrocytów, poziom limfocytów.

Nefropatia toczniowa u dorosłych

Zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność MMF u pacjentów z nefropatią toczniową, z których do analizy włączono najbardziej aktualny.

Na podstawie wykonanej metaanalizy wykazano, iż MMF w dawce 2-3 g/dzień było równie skuteczne jak cyklofosfamid (CPA) w redukcji ryzyka zgonu, prawdopodobieństwie wystąpienia częściowej i całkowitej remisji, czy schyłkowej niewydolności nerek. Równocześnie odnotowano znamienne statystycznie różnice między MMF a CPA w szansie wystąpienia działań niepożądanych takich jak leukopenia, wygasanie czynności jajników, alopecji, infekcji, na korzyść MMF. Biorąc pod uwagę porównywalną, do CPA skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa w opinii autorów przeglądu MMF powinno być terapią preferowaną w leczeniu nefropatii toczniowej w fazie indukcyjnej. Warto podkreślić, iż w przeglądzie systematycznym Liu 2012 autorzy dokonali w ramach analizy wrażliwości metaanalizy dla łączonych punktów końcowych: częściowa lub całkowita remisja RR 1,18(95% CI: 1,04, 1,91) oraz zgon lub schyłkowa niewydolność nerek RR 0,64(95% CI: 0,41, 0,98). Wyniki uzyskane wskazują na znamienne różnice między MMF a CPA w szansie wystąpienia tych złożonych punktów końcowych na korzyść MMF. Należy, mieć jednak na uwadze, iż tego typu analiza jest mniej wiarygodna.

W fazie podtrzymującej MMF był skuteczniejszy niż azatiopryna (AZA) w prewencji zaostrzeń nefropatii. Również prawdopodobieństwo wystąpienia leukopenii było znamienne niż u pacjentów przyjmujących MMF.

Nefropatia toczniowa – u dzieci do 18 roku życia

Do analizy włączono 1 badanie opisujące subpopulację pacjentów pediatrycznych z badania randomizowanego włączonego do przeglądu Henderson 2012. Zarówno w fazie indukcyjnej (24 tyg.) jak i podtrzymującej (36 mies.) MMF było skuteczniejsze niż terapia alternatywna. Ze względu jednak na małą liczebność próby znamiennej statystycznie różnic nie odnotowano. Wyniki te są porównywalne z wynikami obserwowanymi dla dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie w fazie indukcyjnej obserwowano u 55,4% pacjentów z MMF oraz 52,6% pacjentów przyjmujących cyklofosfamid.

Nefropatia IgA – u dzieci do 18 roku życia

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność MMF w nefropatii IgA – u dzieci do 18 roku życia. A zatem brak jest dowodów na skuteczność MMF w tej grupie pacjentów.

Zapalenie naczyń u dorosłych

Choroba Takayasu

W obydwu włączonych badaniach przy ocenie skuteczności wykorzystano wskaźniki stanu zapalnego (białko C reaktywne, OB). Odnotowano znamienne statystycznie różnice między wartościami obserwowanymi na wejściu do badania i końcowymi. W obydwu badaniach zastosowanie MMF umożliwiło redukcję dawki prednizonu.

Zapalenie małych naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA-associated vasculitis – AAV)

W 6 miesięcznej fazie indukcyjnej częstość występowania drugorzędowych pkt. końcowych: poprawa funkcji nerek, spadek poziomu ANCA do wartości w normie była znamienne wyższa u pacjentów przyjmujących MMF w porównaniu do CPA. Odsetek pacjentów z remisją choroby był wyższy u pacjentów przyjmujących MMF (77% vs 47%). Autorzy nie podali czy obserwowane różnice są istotne statystycznie. Wykonana przez autorów przeglądu analiza wykazała brak znamiennej różnicy między MMF a CPA: RR: 1,65 [95% CI: 0,94, 2,90].

W fazie podtrzymującej częstość występowania nawrotu choroby była znamienne wyższa u pacjentów przyjmujących MMF w porównaniu do grupy z azatiopryną. Obliczony przez autorów badania HR wyniósł 1,69 (95% CI: 1,06; 2,70). W ocenie drugorzędowych punktów końcowych takich

jak ilość wydalanego białka w moczu czy ocena w skali Vasculitis Damage Index nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a AZA.

Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (Henocha i Schönleina)

W badaniu Ren 2012 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a prednizonem zarówno w częstości występowania remisji jak i nawrotu choroby w horyzoncie czasowym obejmującym 6 msc jak i 28 msc.

Zapalenie naczyń u dzieci do 18 roku życia

W badaniu Du 2012 u wszystkich 12 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (50% redukcja wydalanego białka w moczu na dobę). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a cyklofosfamidem w średniej ilości wydalanego białka na dobę po zakończeniu leczenia. Odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic między MMF a CPA w średniej zmianie ilości wydalanego z moczem białka względem wartości obserwowanych na wejściu do badania (12 miesiąc, MMF: -5.4 g/dobę vs. -4.2 g/dobę, p=0.022).

W publikacji Nikibakhsh 2010 autorzy podali, iż objawy HSP (remisja całkowita) zredukowano u 5/6 pacjentów w trakcie 1 tygodnia leczenia, dzięki zastosowaniu MMF.

W badaniu Hutchinson 2010 pacjenci, którzy ukończyli fazę indukcyjną z CPA oraz kortykosteroidami, otrzymywali w 18 miesięcznej fazie podtrzymującej MMF w max dawce 2000 mg/dzień (5 pacjentów) lub AZA w maksymalnej dawce 150 mg/dzień (9 pacjentów), skojarzone z prednizonem. 7 pacjentów z powodu braku skuteczności AZA (5) lub nietolerancji AZA (2) rozpoczęło leczenie MMF. U żadnego z pacjentów przyjmujących MMF nie odnotowano zaostrzenia objawów neurologicznych. U pacjentów przyjmujących AZA odnotowywano wystąpienie limfopenii, pancytopenii oraz infekcji, które ustępowały po rezygnacji z leczenia AZA i rozpoczęciu terapii z MMF.

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność MMF w chorobach autoimmunizacyjnych u osób z niedoborami odporności. A zatem brak jest dowodów na skuteczność MMF w tej grupie pacjentów.

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania mykofenolanu mofetylu w przedmiotowych wskazaniach zgodnie z załącznikiem A1a „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku.

Łączna populacja docelowa chorych kwalifikujących się do leczenia mykofenolanem mofetylu we wskazaniach pozarejestacyjnych liczy 40 305 chorych (23 626, 68 186), przy czym szacunkowe roczne koszty finansowania MMF w leczeniu całej populacji wyniosłyby ok. 405 mln PLN. Największe koszty ponoszone będą na leczenie dorosłych chorych z nefropatią toczniową.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 rekomendacji oceniających pozytywnie lub pozytywnie z ograniczeniami zastosowanie mykofenolanu mofetylu w przedmiotowych wskazaniach. Rekomendacje te dotyczyły następujących wskazań: Miastenia i zespoły miasteniczne; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy; Twardzina układowa; Stan po przeszczepie; Toczeń rumieniowaty układowy; Nefropatia toczniowa; Zapalenie naczyń.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-3/2013, Mykofenolan mofetylu, w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013 r..

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

1. Nie dotyczy.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 331/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.**

o projekcie programu „Świadczenie usług pielęgnacyjnych i pielęgniarских oraz działalność rewalidacyjna i usprawniająca ruchowo w środowisku domowym osób chorych, niepełnosprawnych, samotnych i starszych mieszkańców gminy Nysa”

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Świadczenie usług pielęgnacyjnych i pielęgniarских oraz działalność rewalidacyjna i usprawniająca ruchowo w środowisku domowym osób chorych, niepełnosprawnych, samotnych i starszych mieszkańców gminy Nysa”.

Uzasadnienie

Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest pielęgniarська opieka długoterminowa w warunkach domowych. Według ekspertów wsparcie samorządu w finansowaniu opieki paliatywno-hospicyjnej jest ważną inicjatywą pozwalającą na rozwój i dostępność tej opieki. Na podstawie informacji zawartych w Projekcie można stwierdzić, że działania będą łatwo dostępne dla beneficjentów. Autorzy zakładają przeprowadzenie kampanii informacyjnej, co umożliwi – jak się wydaje – dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji Programu.

W zakresie monitorowania przedstawiono mierniki efektywności odpowiadające poszczególnym celom programu. Należy jednak uzupełnić program o obowiązek monitorowania stopnia satysfakcji pacjenta i jego rodziny/opiekunów ze sprawowanej opieki (np. za pomocą badania ankietowego).

W projekcie przedstawiono budżet jaki Gmina Nysa zamierza przeznaczyć na ten cel. Projekt uwzględnia partycypację w kosztach przez potencjalnego realizatora.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego Gminy Nysa w zakresie opieki pielęgniarskiej długoterminowej w warunkach domowych. Programem mają zostać objęci wszyscy mieszkańcy miasta i gminy Nysa w pierwszej kolejności program dotyczyć będzie osób samotnych, starszych, przewlekle i terminalnie chorych oraz tych, którzy mają utrudniony dostęp do placówek służby zdrowia z powodu niepełnosprawności lub ciężkiej sytuacji socjalnej i finansowej – ok. 450 pacjentów. Program ma być realizowany w latach w 2014 roku z możliwością kontynuacji w latach następujących. Polegać ma na zakupie świadczeń realizowanych przez pielęgniarскую opiekę długoterminową domową.



Problem zdrowotny

Opieka długoterminowa to osobista opieka i inne poszerzone świadczenia nad osobami wymagającymi pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych lub też nadzoru ze względu na znaczny stopień upośledzenia funkcji poznawczych i ruchowych.

Opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) definicja opieki paliatywnej określa ją jako działanie, które poprawia jakość życia chorych i ich rodzin stających wobec problemów związanych z zagrażającą życiu chorobą, poprzez zapobieganie i znoszenie cierpienia dzięki wczesnej identyfikacji oraz bardzo starannej ocenie i leczeniu bólu i innych problemów: somatycznych, psychosocjalnych i duchowych.

Alternatywne świadczenia

Wykazy i warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki długoterminowej i paliatywno-hospicyjnej określają: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej (Dz.U.09.140.1147 z późn. zm.) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej (Dz. U. z 2009 nr 139 poz. 1138 z późn. zm.). Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki długoterminowej i paliatywno-hospicyjnej obejmują w szczególności: świadczenia udzielane przez lekarza, pielęgniarkę, psychologa, rehabilitację, leczenie farmakologiczne i dietetyczne, zaopatrzenie w wyroby medyczne, edukację zdrowotną, terapię zajęciową, badania diagnostyczne, a w przypadku opieki paliatywno-hospicyjnej dodatkowo: leczenie bólu i innych objawów somatycznych oraz zapobieganie powikłaniom.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Opieka długoterminowa to osobista opieka i inne poszerzone świadczenia nad osobami wymagającymi pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych lub też nadzoru ze względu na znaczny stopień upośledzenia funkcji poznawczych i ruchowych.

Opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) definicja opieki paliatywnej określa ją jako działanie, które poprawia jakość życia chorych i ich rodzin stających wobec problemów związanych z zagrażającą życiu chorobą, poprzez zapobieganie i znoszenie cierpienia dzięki wczesnej identyfikacji oraz bardzo starannej ocenie i leczeniu bólu i innych problemów: somatycznych, psychosocjalnych i duchowych.

Co roku 1,6 mln chorych w krajach europejskich umiera z powodu choroby nowotworowej, a 5,7 mln z powodu przewlekłej choroby nienowotworowej. W regionie Europy (zdefiniowanym przez WHO) zarejestrowanych jest 881 mln ludzi. Umieralność wystandaryzowana w stosunku do wieku dla tego regionu wynosi 9300 zgonów na każdy milion mieszkańców. Z tego około 1700 zgonów związanych jest z chorobą nowotworową, a 6500 z przewlekłymi chorobami nienowotworowymi. Według Australijskiej Grupy Roboczej populacja, jaka będzie wymagać opieki paliatywnej, wyniesie 50-89% wszystkich umierających chorych. Około 20% chorych na nowotwory i 5% pacjentów z innymi chorobami będzie wymagać specjalistycznej opieki paliatywnej w ostatnim roku swojego życia.

Z opieki paliatywno-hospicyjnej w Polsce ok. 500 ośrodków (większość stanowią hospicja domowe) korzysta ok. 90 000 chorych, przede wszystkim z zaawansowaną chorobą nowotworową. Opieki paliatywno-hospicyjnej (OPH) wymaga ok. 200000 chorych rocznie. Rocznie umiera 2300 dzieci z chorobami ograniczającymi życie wymagającymi OPH, podczas gdy z opieki tej korzysta ok. 30%.

Ogólne wnioski i zalecenia wynikające z opinii ekspertów, odnalezionych rekomendacji oraz dowodów naukowych dotyczących skuteczności i efektywności kosztowej programów dotyczących opieki długoterminowej i paliatywno-hospicyjnej:

- Każda osoba, która wymaga opieki paliatywnej, powinna mieć do niej dostęp bez jakiegokolwiek niepotrzebnego opóźnienia, w miejscu najbardziej odpowiednim do jej lub jego potrzeb i preferencji.
- Zapewnienie dostępu do opieki paliatywnej powinno być niezbędnym elementem systemu opieki zdrowotnej.
- Specjalista opieki paliatywnej powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy tego potrzebują, o każdej porze przez siedem dni w tygodniu i w każdej sytuacji.
- Opieka paliatywna zajmuje się somatycznymi, psychologicznymi i duchowymi aspektami związanymi z zaawansowaną chorobą. Dlatego też wymaga skoordynowanego działania wysoko wykwalifikowanego i odpowiednio wyposażonego, interdyscyplinarnego zespołu fachowców z różnych dziedzin.

Świadczenia z zakresu opieki paliatywnej oraz polityka programowa powinny proponować szeroki zakres usług, takich jak opieka domowa, hospitalizacje na oddziałach specjalistycznych i ogólnych, oddziale pobytu dziennego, korzystanie z opieki ambulatoryjnej w poradniach, pomoc w wypadkach nagłych oraz opiekę

wyręczającą. Powinny być one kompletne i odpowiednie do systemu opieki zdrowotnej i kultury narodowej oraz uwzględniać zmieniające się potrzeby i preferencje chorego.

- Programy edukacji w opiece paliatywnej powinny być włączone do szkolenia studentów i wszystkich specjalistów ochrony zdrowia, którzy mogą uczestniczyć w opiece.
- Wsparcie samorządu w finansowaniu opieki paliatywno-hospicyjnej jest inicjatywą pozwalającą na rozwój i dostępność opieki.
- Zapewnienie właściwej opieki w miejscu zamieszkania wydatnie zmniejsza liczbę hospitalizacji chorych i interwencji pogotowienia ratunkowego, co stanowi znaczące usprawnienie działania systemu opieki zdrowotnej i zmniejszenie kosztów.
- Opieka paliatywna obejmuje swoim zakresem również opiekunów i rodziny, a później osieroconych. Zabezpiecza tym samym prozdrowotność osób zaingerowanych w okres umierania bliskiej osoby.
- W wielu przypadkach dobrze prowadzona opieka nie tylko poprawia jakość życia, ale powoduje jego wydłużenie.
- Wpływ interwencji stosowanych w zakresie opieki paliatywno-hospicyjnej zależy w szczególności od skutecznego komunikowania się personelu domu opieki i dostawców hospicyjnej opieki zdrowotnej.
- Ze względu na holistyczne podejście opieki paliatywnej do pacjenta interwencje powinny obejmować złagodzenie objawów fizycznych, działania psychologiczne, łagodzenie egzystencjonalnych oraz duchowych obaw.
- Interwencje psychoterapeutyczne, psychospołeczne i edukacyjne mogą odgrywać rolę w poprawie jakości życia pacjentów. Promocja strategii radzenia sobie ze stresem może przyczynić się do wzrostu poczucia własnej skuteczności w radzeniu sobie z symptomami choroby oraz polepszenia fizycznego samopoczucia.
- Zastosowanie leczenia przeciwbólowego w pacjentów objętych opieką paliatywną znacznie obniża natężenie bólu. Wykazano również przydatność skali Dolophus-2 w ocenie i diagnostyce bólu przewlekłego oraz w monitorowaniu skuteczności leczenia przeciwbólowego.
- Promocja strategii radzenia sobie ze stresem może przyczynić się do wzrostu poczucia własnej skuteczności w radzeniu sobie z symptomami choroby oraz polepszenia fizycznego samopoczucia.
- Refleksologia może zmniejszyć odczuwanie niepokoju i bólu, jednak jest to działanie krótkotrwałe.
- Programy szkoleniowe dotyczące treningu zdolności komunikacyjnych pracowników służby zdrowia pracujących z chorymi na raka wydają się być skuteczne w poprawie niektórych obszarów umiejętności komunikacyjnych personelu medycznego. ☐ Przeszkolenie personelu medycznego POZ w zakresie opieki paliatywnej może w istotny sposób poprawić jej jakość.

Wnioski z oceny projektu programu miasta Nysa

W projekcie programu zdefiniowano problem zdrowotny. Celem głównym programu jest poprawa jakości i skuteczności opieki nad osobami chorymi, niepełnosprawnymi, samotnymi i starszymi oraz wydłużenie do maksimum ich pobytu w domu. Inicjatywa samorządu wydaje się być ważna dla rozwoju i dostępności opieki paliatywnej. Zgodnie z opiniami eksperckimi niniejszy program pozwoli zwiększyć liczbę pacjentów objętych ww. opieką oraz poprawić jej jakość.

Projekt programu przewiduje przeprowadzenie kampanii informacyjnej, co umożliwi dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji Programu.

W zakresie monitorowania przedstawiono mierniki efektywności odpowiadające poszczególnym celom programu. Należy jednak rozważyć włączenie do programu monitorowania stopnia satysfakcji pacjenta i jego rodziny/opiekunów ze sprawowanej opieki (np. za pomocą badania ankietowego).

Elementy zawarte w projekcie programu zgodne z wytycznymi i wnioskami z dowodów naukowych: Autorzy zakładają udział w realizacji programu pielęgniarek opieki długoterminowej, które posiadają duże doświadczenie w procesie pielęgnowania osób starszych, samotnych, niepełnosprawnych oraz udokumentowane kwalifikacje pielęgniarzy i dodatkowe kursy z zakresu opieki środowiskowo - rodzinnej, opieki długoterminowej, paliatywnej, chirurgicznego opatrywania ran, kurs EKG, szczepień przy ścisłej współpracy z lekarzami, rodzinami oraz instytucjami pomocy społecznej, a zgodnie z dowodami naukowymi opieka paliatywna wymaga skoordynowanego działania wysoko wykwalifikowanego i odpowiednio wyposażonego, interdyscyplinarnego zespołu fachowców z różnych dziedzin.

- Opieka paliatywna powinna obejmować swoim zakresem również opiekunów i rodziny, a później osieroconych – autorzy zakładają również takie interwencje.
- Autorzy zakładają edukację zdrowotną personelu - dowody naukowe sugerują, że przeszkolenie personelu medycznego w zakresie opieki paliatywnej znacząco wpływa na jej jakość.

Zauważyć należy długoterminowa opieka pielęgniarstwa w domu jest świadczeniem gwarantowanym i obejmuje:

1. świadczenia udzielane przez pielęgniarkę, wizyty – nie mniej niż 4 razy w tygodniu, przy dostępności do świadczeń od poniedziałku do piątku w godz. 8:00-20:00 oraz w soboty, niedziele oraz dniu ustawowo wolne od pracy – w medycznie uzasadnionych przypadkach,
2. przygotowanie świadczeniobiorcy i jego rodziny do samoopieki i samopielęgnacji, w tym kształtowanie umiejętności w zakresie radzenia sobie z niesprawnością,
3. świadczenia pielęgnacyjne, zgodnie z procesem pielęgnowania,
4. edukację zdrowotną świadczeniobiorcy oraz członków jego rodziny;
5. pomoc w rozwiązywaniu problemów zdrowotnych związanych z samodzielnym funkcjonowaniem w środowisku domowym,

Ponadto według danych z Opolskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia w 2013 roku w Nysie - 1 jednostka z Nysy zawarła umowę z NFZ na świadczenie usług w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej. Był to Niepubliczny Zakład opieki zdrowotnej Hospicjum św. Arnolda Janssena stowarzyszenia Auxilium w Nysie. Wnioskodawca wskazał jednak innego świadczeniodawcę, który ma świadczyć usługi pielęgniarstwa, mają to być Stacje Opieki Caritas Diecezji Opolskiej z siedzibą w Nysie. Jak zaznacza wnioskodawca świadczenia zdrowotne w ramach programu zdrowotnego z zakresu opieki pielęgniarstwa w domu chorego stanowić będą uzupełnienie świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych w ramach umowy z opolskim oddziałem NFZ. Wnioskodawca nie wspomina jednak w jakim zakresie będzie to uzupełnienie, oraz w jakim zakresie będzie to dublowanie.

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 dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest pielęgniarstwo opieka długoterminowa w warunkach domowych. Według ekspertów wsparcie samorządu w finansowaniu opieki paliatywno-hospicyjnej jest inicjatywą pozwalającą na rozwój i dostępność opieki.

II. Dostępność działań programu dla beneficjentów – na podstawie informacji zawartych w Projekcie można stwierdzić, że działania będą łatwo dostępne dla beneficjentów. Autorzy zakładają przeprowadzenie akcji informacyjnej, co umożliwi dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji Programu.

III. Skuteczność działań – Na podstawie wskazanych w projekcie interwencji oraz informacji dotyczących celów jak i oczekiwanych efektów można stwierdzić, że planowane działania będą skuteczne.

IV. W projekcie przedstawiono budżet jaki Gmina Nysa zamierza przeznaczyć na ten cel. Wynosi on 70 000 zł, zakłada się także udział 10% potencjalnego realizatora. Budżet całkowity wyniesie zatem 77 000 zł.

V. Projekt zakłada monitorowanie. Projekt zakłada ocenę zgłaszalności i efektywności programu oraz jakości świadczeń w programie. Należy jednak rozważyć włączenie do programu monitorowania stopnia satysfakcji pacjenta i jego rodziny/opiekunów ze sprawowanej opieki (np. za pomocą badania ankietowego).

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Świadczenie usług pielęgnacyjnych i pielęgniarstwa oraz działalność rewalidacyjna i usprawniająca ruchowo w środowisku domowym osób chorych, niepełnosprawnych, samotnych i starszych mieszkańców gminy Nysa” realizowany przez: Gminę Nysa, AOTM-OT-441-189/2013, Warszawa, listopad 2013 r. i aneksu: Aneks do raportów szczegółowych „Opieka długoterminowa i paliatywno-hospicyjna – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 332/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „Działania wspierające - pielęgnacyjne dla osób
z terenu Gminy Nysa objętych opieką paliatywną”**

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Działania wspierające - pielęgnacyjne dla osób z terenu Gminy Nysa objętych opieką paliatywną”.

Uzasadnienie

Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest pielęgnarska opieka długoterminowa w warunkach domowych. Według ekspertów wsparcie samorządu w finansowaniu opieki paliatywno-hospicyjnej jest inicjatywą pozwalającą na rozwój i dostępność opieki. Na podstawie informacji zawartych w Projekcie można stwierdzić, że działania będą łatwo dostępne dla beneficjentów. Autorzy zakładają przeprowadzenie kampanii informacyjnej, co umożliwi – jak się wydaje – dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji Programu.

Projekt zakłada ocenę zgłaszalności i efektywności programu oraz jakości świadczeń w programie. Należy jednak rozważyć włączenie do programu monitorowania stopnia satysfakcji pacjenta i jego rodziny/opiekunów ze sprawowanej opieki (np. za pomocą badania ankietowego).

W projekcie przedstawiono budżet jaki Gmina Nysa zamierza przeznaczyć na ten cel. Projekt uwzględnia partycypację w kosztach przez potencjalnego realizatora.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego Gminy Nysa w zakresie opieki paliatywno-hospicyjnej. Program przeznaczony jest dla mieszkańców miasta i gminy Nysa dotkniętych nieuleczalnymi i wyniszczającymi chorobami, w tym w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Programem zostanie objętych 50 pacjentów. Program ma być realizowany w latach w 2014 roku z możliwością kontynuacji w latach następnych. Polegać ma na zakupie świadczeń z zakresu opieki paliatywnej.

Problem zdrowotny

Opieka długoterminowa to osobista opieka i inne poszerzone świadczenia nad osobami wymagającymi pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych lub też nadzoru ze względu na znaczny stopień upośledzenia funkcji poznawczych i ruchowych.

Opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) definicja opieki paliatywnej określa ją jako działanie, które poprawia jakość życia chorych i ich rodzin stających wobec problemów związanych z zagrażającą życiu chorobą, poprzez zapobieganie i znoszenie cierpienia dzięki wczesnej identyfikacji oraz bardzo starannej ocenie i leczeniu bólu i innych problemów: somatycznych, psychosocjalnych i duchowych.



Alternatywne świadczenia

Wykazy i warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki długoterminowej i paliatywno-hospicyjnej określają: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej (Dz.U.09.140.1147 z późn. zm.) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej (Dz. U. z 2009 nr 139 poz. 1138 z późn. zm.). Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki długoterminowej i paliatywno-hospicyjnej obejmują w szczególności: świadczenia udzielane przez lekarza, pielęgniarkę, psychologa, rehabilitację, leczenie farmakologiczne i dietetyczne, zaopatrzenie w wyroby medyczne, edukację zdrowotną, terapię zajęciową, badania diagnostyczne, a w przypadku opieki paliatywno-hospicyjnej dodatkowo: leczenie bólu i innych objawów somatycznych oraz zapobieganie powikłaniom.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Opieka długoterminowa to osobista opieka i inne poszerzone świadczenia nad osobami wymagającymi pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych lub też nadzoru ze względu na znaczny stopień upośledzenia funkcji poznawczych i ruchowych.

Opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) definicja opieki paliatywnej określa ją jako działanie, które poprawia jakość życia chorych i ich rodzin stających wobec problemów związanych z zagrażającą życiu chorobą, poprzez zapobieganie i znoszenie cierpienia dzięki wczesnej identyfikacji oraz bardzo starannej ocenie i leczeniu bólu i innych problemów: somatycznych, psychosocjalnych i duchowych.

Co roku 1,6 mln chorych w krajach europejskich umiera z powodu choroby nowotworowej, a 5,7 mln z powodu przewlekłej choroby nienowotworowej. W regionie Europy (zdefiniowanym przez WHO) zarejestrowanych jest 881 mln ludzi. Umieralność wystandaryzowana w stosunku do wieku dla tego regionu wynosi 9300 zgonów na każdy milion mieszkańców. Z tego około 1700 zgonów związanych jest z chorobą nowotworową, a 6500 z przewlekłymi chorobami nienowotworowymi. Według Australijskiej Grupy Roboczej populacja, jaka będzie wymagać opieki paliatywnej, wyniesie 50-89% wszystkich umierających chorych. Około 20% chorych na nowotwory i 5% pacjentów z innymi chorobami będzie wymagać specjalistycznej opieki paliatywnej w ostatnim roku swojego życia.

Z opieki paliatywno-hospicyjnej w Polsce ok. 500 ośrodków (większość stanowią hospicja domowe) korzysta ok. 90 000 chorych, przede wszystkim z zaawansowaną chorobą nowotworową. Opieki paliatywno-hospicyjnej (OPH) wymaga ok. 200000 chorych rocznie. Rocznie umiera 2300 dzieci z chorobami ograniczającymi życie wymagającymi OPH, podczas gdy z opieki tej korzysta ok. 30%.

Ogólne wnioski i zalecenia wynikające z opinii ekspertów, odnalezionych rekomendacji oraz dowodów naukowych dotyczących skuteczności i efektywności kosztowej programów dotyczących opieki długoterminowej i paliatywno-hospicyjnej:

- Każda osoba, która wymaga opieki paliatywnej, powinna mieć do niej dostęp bez jakiegokolwiek niepotrzebnego opóźnienia, w miejscu najbardziej odpowiednim do jej lub jego potrzeb i preferencji.
 - Zapewnienie dostępu do opieki paliatywnej powinno być niezbędnym elementem systemu opieki zdrowotnej.
 - Specjalista opieki paliatywnej powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy tego potrzebują, o każdej porze przez siedem dni w tygodniu i w każdej sytuacji.
 - Opieka paliatywna zajmuje się somatycznymi, psychologicznymi i duchowymi aspektami związanymi z zaawansowaną chorobą. Dlatego też wymaga skoordynowanego działania wysoko wykwalifikowanego i odpowiednio wyposażonego, interdyscyplinarnego zespołu fachowców z różnych dziedzin.
- Świadczenia z zakresu opieki paliatywnej oraz polityka programowa powinny proponować szeroki zakres usług, takich jak opieka domowa, hospitalizacje na oddziałach specjalistycznych i ogólnych, oddziale pobytu dziennego, korzystanie z opieki ambulatoryjnej w poradniach, pomoc w wypadkach nagłych oraz opiekę wyręczającą. Powinny być one kompletne i odpowiednie do systemu opieki zdrowotnej i kultury narodowej oraz uwzględniać zmieniające się potrzeby i preferencje chorego.
- Programy edukacji w opiece paliatywnej powinny być włączone do szkolenia studentów i wszystkich specjalistów ochrony zdrowia, którzy mogą uczestniczyć w opiece.
 - Wsparcie samorządu w finansowaniu opieki paliatywno-hospicyjnej jest inicjatywą pozwalającą na rozwój i dostępność opieki.
 - Zapewnienie właściwej opieki w miejscu zamieszkania wydatnie zmniejsza liczbę hospitalizacji chorych i interwencji pogotowia ratunkowego, co stanowi znaczące usprawnienie działania systemu opieki zdrowotnej i zmniejszenie kosztów.

- Opieka paliatywna obejmuje swoim zakresem również opiekunów i rodziny, a później osieroconych. Zabezpiecza tym samym prozdrowotność osób zaingerowanych w okres umierania bliskiej osoby.
- W wielu przypadkach dobrze prowadzona opieka nie tylko poprawia jakość życia, ale powoduje jego wydłużenie.
- Wpływ interwencji stosowanych w zakresie opieki paliatywno-hospicyjnej zależy w szczególności od skutecznego komunikowania się personelu domu opieki i dostawców hospicyjnej opieki zdrowotnej.
- Ze względu na holistyczne podejście opieki paliatywnej do pacjenta interwencje powinny obejmować złagodzenie objawów fizycznych, działania psychologiczne, łagodzenie egzystencjonalnych oraz duchowych obaw.
- Interwencje psychoterapeutyczne, psychospołeczne i edukacyjne mogą odgrywać rolę w poprawie jakości życia pacjentów. Promocja strategii radzenia sobie ze stresem może przyczynić się do wzrostu poczucia własnej skuteczności w radzeniu sobie z symptomami choroby oraz polepszenia fizycznego samopoczucia.
- Zastosowanie leczenia przeciwbólowego w pacjentów objętych opieką paliatywną znacznie obniża natężenie bólu. Wykazano również przydatność skali Dolophus-2 w ocenie i diagnostyce bólu przewlekłego oraz w monitorowaniu skuteczności leczenia przeciwbólowego.
- Promocja strategii radzenia sobie ze stresem może przyczynić się do wzrostu poczucia własnej skuteczności w radzeniu sobie z symptomami choroby oraz polepszenia fizycznego samopoczucia.
- Refleksologia może zmniejszyć odczuwanie niepokoju i bólu, jednak jest to działanie krótkotrwałe.
- Programy szkoleniowe dotyczące treningu zdolności komunikacyjnych pracowników służby zdrowia pracujących z chorymi na raka wydają się być skuteczne w poprawie niektórych obszarów umiejętności komunikacyjnych personelu medycznego. ☐ Przeszkolenie personelu medycznego POZ w zakresie opieki paliatywnej może w istotny sposób poprawić jej jakość.

Wnioski z oceny projektu programu miasta Nysa

W projekcie programu zdefiniowano problem zdrowotny. Celem głównym programu jest Poprawa jakości życia chorych i ich rodzin w chorobie nieuleczalnej, wyniszczającej i terminalnej fazie choroby nowotworowej. Inicjatywa samorządu wydaje się być ważna dla rozwoju i dostępności opieki paliatywnej. Zgodnie z opiniami eksperckimi niniejszy program pozwoli zwiększyć liczbę pacjentów objętych ww. opieką oraz poprawić jej jakość.

Projekt programu przewiduje przeprowadzenie kampanii informacyjnej, co umożliwi dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji Programu.

W zakresie monitorowania przedstawiono mierniki efektywności odpowiadające poszczególnym celom programu. Należy jednak rozważyć włączenie do programu monitorowania stopnia satysfakcji pacjenta i jego rodziny/opiekunów ze sprawowanej opieki (np. za pomocą badania ankietowego).

Elementy zawarte w projekcie programu zgodne z wytycznymi i wnioskami z dowodów naukowych:

- Autorzy zakładają udział w realizacji programu lekarzy z wieloletnim doświadczeniem zawodowym i II stopniem specjalizacji, posiadający szkolenia z zakresu walki z bólem. Ponadto opiekę hospicyjną realizować będzie psycholog, kapelan, fizjoterapeuta, pielęgniarki i salowe - zgodnie z dowodami naukowymi opieka paliatywna wymaga skoordynowanego działania wysoko wykwalifikowanego i odpowiednio wyposażonego, interdyscyplinarnego zespołu fachowców z różnych dziedzin.
- Opieka paliatywna powinna obejmować swoim zakresem również opiekunów i rodziny, a później osieroconych – autorzy zakładają również takie interwencje.

Elementy zawarte w projekcie programu zgodne z wytycznymi i wnioskami z dowodów naukowych: Autorzy zakładają udział w realizacji programu pielęgniarek opieki długoterminowej, które posiadają duże doświadczenie w procesie pielęgnowania osób starszych, samotnych, niepełnosprawnych oraz udokumentowane kwalifikacje pielęgniarki i dodatkowe kursy z zakresu opieki środowiskowo - rodzinnej, opieki długoterminowej, paliatywnej, chirurgicznego opatrywania ran, kurs EKG, szczepień przy ścisłej współpracy z lekarzami, rodzinami oraz instytucjami pomocy społecznej, a zgodnie z dowodami naukowymi opieka paliatywna wymaga skoordynowanego działania wysoko wykwalifikowanego i odpowiednio wyposażonego, interdyscyplinarnego zespołu fachowców z różnych dziedzin.

Autorzy zakładają edukację zdrowotną personelu - dowody naukowe sugerują, że przeszkolenie personelu medycznego w zakresie opieki paliatywnej znacząco wpływa na jej jakość.

Zauważyć należy długoterminowa opieka pielęgniarska w domu jest świadczeniem gwarantowanym i obejmuje:

1. świadczenia udzielane przez pielęgniarkę, wizyty – nie mniej niż 4 razy w tygodniu, przy dostępności do świadczeń od poniedziałku do piątku w godz. 8:00-20:00 oraz w soboty, niedziele oraz dniu ustawowo wolne od pracy – w medycznie uzasadnionych przypadkach,

2. przygotowanie świadczeniobiorcy i jego rodziny do samoopieki i samopielęgnacji, w tym kształtowanie umiejętności w zakresie radzenia sobie z niesprawnością,
3. świadczenia pielęgnacyjne, zgodnie z procesem pielęgnowania,
4. edukację zdrowotną świadczeniobiorcy oraz członków jego rodziny;
5. pomoc w rozwiązywaniu problemów zdrowotnych związanych z samodzielnym funkcjonowaniem w środowisku domowym,

Ponadto według danych z Opolskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia w 2013 roku w Nysie - 1 jednostka z Nysy zawarła umowę z NFZ na świadczenie usług w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej⁷. Był to Niepubliczny Zakład opieki zdrowotnej Hospicjum św. Arnolda Janssena stowarzyszenia Auxilium w Nysie. Ta właśnie jednostka ma być realizatorem opiniowanego programu. Z treści programu wynika, że kontrakty podpisane z NFZ pokrywają jedynie ok. 83% rzeczywistych wydatków na opiekę paliatywną w hospicjum stacjonarnym. Wg wnioskodawcy program stanowić będą uzupełnienie świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych w ramach umowy z opolskim oddziałem NFZ. Wnioskodawca nie wspomina jednak w jakim zakresie będzie to uzupełnienie, oraz w jakim zakresie będzie to dublowanie. Z wnioskowanych interwencji wynika, że środki finansowe przeznaczone mają być m. in. na zakup artykułów medycznych i opatrunkowych (m.in. strzykawki, igły, bandaże, wenflony, gazy, plastry, maści przeciwoleżynowe, środki przeciwbólowe i inne), wyżywienie i usługi socjalne, w tym pralnicze.

Autorzy przedstawili budżet w wysokości 40 000 zł przy założeniu, że potencjalny realizator zapewni wkład własny na poziomie 10%. Przyjąć zatem można, że budżet wynosić będzie 44 000 zł. Wnioskodawca nie podał jakichkolwiek kosztów jednostkowych. Z treści projektu wynika, że program dotyczyć będzie właściwie zakupu świadczeń gwarantowanych w ramach opieki paliatywno-hospicyjnej.

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 dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest pielęgnarska opieka długoterminowa w warunkach domowych. Według ekspertów wsparcie samorządu w finansowaniu opieki paliatywno-hospicyjnej jest inicjatywą pozwalającą na rozwój i dostępność opieki.

II. Dostępność działań programu dla beneficjentów – na podstawie informacji zawartych w Projekcie można stwierdzić, że działania będą łatwo dostępne dla beneficjentów. Autorzy zakładają przeprowadzenie akcji informacyjnej, co umożliwi dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji Programu.

III. Skuteczność działań – Na podstawie wskazanych w projekcie interwencji oraz informacji dotyczących celów jak i oczekiwanych efektów można stwierdzić, że planowane działania będą skuteczne.

IV. W projekcie przedstawiono budżet jaki Gmina Nysa zamierza przeznaczyć na ten cel. Wynosi on 40 000 zł, zakłada się także udział 10% potencjalnego realizatora. Budżet całkowity wyniesie zatem 44 000 zł.

V. Projekt zakłada monitorowanie. Projekt zakłada ocenę zgłaszalności i efektywności programu oraz jakości świadczeń w programie. Należy jednak rozważyć włączenie do programu monitorowania stopnia satysfakcji pacjenta i jego rodziny/opiekunów ze sprawowanej opieki (np. za pomocą badania ankietowego).

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Działania wspierające - pielęgnacyjne dla osób z terenu Gminy Nysa objętych opieką paliatywną” realizowany przez: Gminę Nysa, AOTM-OT-441-190/2013, Warszawa, listopad 2013 r. i aneksu: Aneks do raportów szczegółowych „Opieka długoterminowa i paliatywno-hospicyjna – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 333/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowotnej –
raka piersi USG” miasta Sieradz**

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowotnej – raka piersi USG” miasta Sieradz.

Uzasadnienie

Projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego jakim jest wczesne wykrywanie raka piersi. Jednakże, w odniesieniu do metody diagnostycznej zaproponowanej w projekcie należy podkreślić, że jedynym badaniem przesiewowym zalecanym do wczesnego wykrywania raka piersi jest badanie mammograficzne. Proponowane badanie ultrasonograficzne nie jest badaniem zalecanym, jako test przesiewowy w populacji kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Badanie USG można rozważać u kobiet w grupie wysokiego ryzyka, w celu pogłębienia diagnostyki po wykryciu zmian w piersiach lub jako uzupełnienie badania mammograficznego. USG nie może zastępować mammografii, która jest jedyną metodą obrazową w przypadku której istnieje dowiedziony wpływ na zmniejszenie śmiertelności związanej z rakiem piersi.

W związku z wyżej wskazanymi przesłankami, odnośnienie się do pozostałych elementów Programu jest bezprzedmiotowe.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego dotyczącego profilaktyki nowotworu złośliwego piersi wśród mieszkanki Miasta Sieradz w wieku 30–50 lat za pomocą badania USG piersi oraz edukacji zdrowotnej. Strategiczne cele programu to:

- zwiększenie odsetka wykrywanych nowotworów piersi w stanach przedklinicznych (u chorych bezobjawowych)
- zwiększenie odsetka chorych leczonych metodami oszczędzającymi pierś i pachę
- istotna poprawa wyleczalności raka piersi w skali populacji miasta Sieradza

Program ma być realizowany w okresie od kwietnia 2014 r. do listopada 2014 r. lub do wyczerpania limitu.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce. Stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów diagnozowanych u kobiet. Co roku w Polsce odnotowuje się około 11 tys. nowych zachorowań (30 zachorowań na 100 tys. mieszkańców). Z powodu raka piersi każdego roku umiera 5 tys. kobiet. Uznaje się, że rak piersi jest związany z rozwojem cywilizacyjnym społeczeństwa. Umieralność może być skutecznie zmniejszona dzięki wczesnemu wykrywaniu.

Do czynników ryzyka zaliczyć można: późny wiek pierwszego porodu, wczesny wiek pierwszej miesiączki, późny wiek menopauzy, brak dzieci bądź pierwsza ciąża po 30 roku życia, poronienia samoistne i sztuczne,



długookresowe stosowanie doustnych preparatów antykoncepcyjnych (dane nie są rozstrzygające), długookresowe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej po menopauzie, brak aktywności fizycznej, obciążenie rodzinne: zdiagnozowanie raka piersi u matki przed 40 rokiem życia lub zdiagnozowanie nowotworu u siostry zwiększa szacowane ryzyko dwukrotnie, zdiagnozowanie raka piersi u matki przed 70 rokiem życia zwiększa to ryzyko półtora raza, obustronny rak piersi w rodzinie trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania kobiety miesiączkującej na raka piersi, obecność innych nowotworów, takich jak rak trzonu macicy, rak jajników, rak jelita grubego, chłoniaki, przyjęcie znaczącej dawki promieniowania jonizującego w rejonie klatki piersiowej, zmiany piersi z atypią oraz proliferacją podwyższają ryzyko do 4 razy, rozwoju nowotworu można spodziewać się po 10 latach od pojawienia się zmian łagodnych, regularne, codzienne spożywanie alkoholu nieznacznie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi.

Kluczową rolę we wczesnym rozpoznaniu raka piersi ma badanie mammograficzne, które umożliwia rozpoznanie zmiany nowotworowej, nim ta osiągnie postać objawiającą się klinicznie. Wykazano, że badania mammograficzne pozwalają zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu raka piersi.

Nowotwór piersi objawia się klinicznie w postaci stwardnienia lub zgrubienia w piersi, bólu lub ucisku w piersi, objawów zapalnych, zniekształcenia brodawki sutkowej, wydzieliny z brodawki sutkowej lub objawów przerzutów odległych.

Alternatywne świadczenia

Standardowe postępowanie stosowane obecnie w zakresie objętym programem stanowi Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi, finansowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia dla populacji kobiet w wieku 50 - 69 lat, objętych ubezpieczeniem zdrowotnym, które nie miały wykonywanej mammografii w ciągu ostatnich 24 miesięcy (12 miesięcy w przypadku kobiet, u których wystąpił rak piersi wśród członków rodziny (u matki, siostry lub córki) lub mutacje w obrębie genów BRCA 1 lub BRCA). Kryterium wykluczającym z udziału w PPWWRP jest wcześniejsza diagnoza zmiany nowotworowej o charakterze złośliwym w piersi.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie ekspertów, nie są zgodne co do relacji korzyści do ryzyka z uczestnictwa w badaniu przesiewowym w kierunku raka piersi, w odniesieniu do różnych technik diagnostycznych i grup wiekowych kobiet. Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących badań wczesnego wykrywania raka piersi można podsumować w następujących punktach:

- Wytyczne wskazują na mammografię jako standardową i skuteczną metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka piersi.
- Żadne aktualne wytyczne nie zalecają wykonywania mammografii u kobiet w wieku poniżej 40 roku życia. W większości wytycznych zaleca się wykonywanie mammografii od 50. roku życia. Niektóre wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania mammograficznego w wieku poniżej 50 roku życia.
- Wytyczne nie są zgodne w odniesieniu do odstępu czasu, jaki powinien być zachowany pomiędzy kolejnymi mammografiami. Większość wskazuje na odstęp 2 lat bądź roku. Żadne wytyczne nie zalecają wykonywania mammografii częściej niż raz do roku.
- Niektóre wytyczne przypominają nie tylko o korzyściach, ale i o ryzyku związanym z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka sutka.
- Wskazuje się na wagę kontroli i zapewnienia jakości wykonywanych badań mammograficznych. Polskie programy skринingowe powinny być kontrolowane w odniesieniu do europejskich kryteriów jakości, określających m.in. akceptowalny i oczekiwany odsetek zgłoszeń do programu, błędów technicznych, badań dodatkowych, raków wykrytych w poszczególnych stadiach itp. (patrz: Wytyczne Europejskie 2008, s. 621-622).
- U pacjentek o przeciętnym ryzyku zachorowania na raka piersi nie zaleca się innych metod przesiewowych niż mammografia.
- Warunkiem efektywności skринingu mammograficznego stanowi objęcie nim co najmniej 70% populacji docelowej.
- Niektóre wytyczne jako podstawowe badanie przesiewowe wskazują również na badanie lekarskie gruczołu piersiowego oraz samobadanie przez pacjentkę.
- Wytyczne nie zalecają ani nie odradzają stosowania badania USG i MRI jako standardowego testu diagnostycznego w przesiewowym wykrywaniu raka piersi.
- Inne metody obrazowania medycznego zaleca się stosować w przypadku pacjentek o podwyższonym ryzyku zachorowania lub w przypadku pogłębionej diagnostyki zmian w gruczole piersiowym.
- Wytyczne nie są zgodne na temat górnej granicy wieku, w którym powinno się zaprzestać udziału w mammograficznych badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi.

- Wytyczne zalecają działania edukacyjne w zakresie wczesnego wykrywania raka piersi i zagrożeń związanych z tym nowotworem, a także korzyści związanych z wczesnym wdrożeniem leczenia.
- Wytyczne nie są zgodne na temat roli samobadania piersi we wczesnym wykrywaniu raka piersi.
- Niektóre wytyczne kładą silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentce rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu mammograficznym. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjentka powinna podejmować własną, osobistą decyzję na temat udziału w badaniu.
- Zaleca się objęcie pacjentek o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi szczególną opieką lekarską i stosowanie odrębnej diagnostyki w kierunku wczesnego wykrywania raka sutka.
- U pacjentek o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi zaleca się wykonywanie badania MRI

Wnioski z oceny projektu programu miasta Sieradza

Projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego jakim jest profilaktyka raka piersi. Treścią wpisuje się w następujący priorytet zdrowotny: zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

Program skierowany jest do wszystkich kobiet w wieku 30–50 lat za wyjątkiem kobiet u których już wcześniej zdiagnozowano zmiany nowotworowe w piersi. Zgodnie z danymi GUS w Sieradzu mieszka ok. 6226 kobiet spełniających kryterium wiekowe włączenia. Wnioskodawca zamierza objąć programem 540 kobiet (ok. 9% populacji docelowej), a o udziale w programie decydować będzie kolejność zgłoszeń.

W odniesieniu do metod diagnostycznych zaproponowanych w projekcie należy podkreślić, że z przeglądu wytycznych praktyki klinicznej wynika, że jedynym badaniem przesiewowym zalecanym do wczesnego wykrywania raka piersi jest badanie mammograficzne. Proponowane badanie ultrasonograficzne nie jest badaniem zalecanym, jako test przesiewowy w populacji kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi.

Brak akceptacji USG jako testu przesiewowego wynika z problemów związanych z odtwarzalnością, odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, niską wartością predykcyjną wyniku dodatniego jako wskazania do biopsji, zależnością wyniku od umiejętności osoby wykonującej badanie, brakiem możliwości obrazowania większości przypadków przedinwazyjnego przewodowego raka piersi (DCIS) oraz z brakiem powszechnej zgody co do tego, jakie wyniki stanowią wskazania do biopsji.

Badanie USG można rozważać u kobiet w grupie wysokiego ryzyka, w celu pogłębienia diagnostyki po wykryciu zmian w piersiach lub jako uzupełnienie badania mammograficznego (w praktyce klinicznej decyzję o wykonaniu USG podejmuje lekarz, biorąc pod uwagę w szczególności: wynik mammografii, wynik badania palpacyjnego, strukturę gruczołu sutkowego, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, konieczność zróżnicowania między guzem litym a torbielą sutka). USG nie może zastępować mammografii, która jest jedyną metodą obrazową w przypadku której istnieje dowiedziony wpływ na zmniejszenie śmiertelności związanej z rakiem piersi, ale może być pomocne tam gdzie mammografia ma ograniczoną czułość, tj. w przypadkach dużej gęstości radiologicznej piersi (częste u kobiet młodych), niezwapniałych mas i lokalizacji zmian, które nie mogą być objęte mammografią, ze względu na ograniczony zasięg badania.

Zdaniem Ekspertów USG jest metodą o mniejszej czułości i swoistości niż mammografia, jednak dobrze odróżnia zmiany lite torbielowate od tkanki gruczołowej (często wykrywa tzw. zmiany niepalpacyjne). Nie mniej jednak mammografia jest jedyną metodą, której przydatność w badaniach skriningowych została zweryfikowana zgodnie z wymogami współczesnych standardów. Mammografia jest jedyną metodą o zweryfikowanej jakości, która może być zastosowana w badaniach przesiewowych. Badanie USG ma znaczenie pomocnicze, można za ich pomocą wykryć bardzo małe zmiany, jednak wymaga to wykonania badania przez doświadczonego lekarza i za pomocą sprzętu o wysokiej jakości.

Dostępne wytyczne zalecają działania edukacyjne w zakresie wczesnego wykrywania raka piersi i zagrożeń związanych z tym nowotworem, a także korzyści związanych z wczesnym wdrożeniem leczenia, skierowane do pacjentek w każdym wieku. W celu m.in. podniesienia świadomości pacjentki na temat raka piersi oraz zebrania wywiadu rodzinnego (w aspekcie dziedzicznego obciążenia), kobietom o przeciętnym ryzyku pojawienia się raka piersi, zaleca się począwszy od 20 roku życia regularne badanie fizykalne piersi przez pracownika służby zdrowia oraz udzielanie konsultacji. Autorzy zakładają edukację prozdrowotną, która zostanie przeprowadzona na badanie specjalistycznym, jednak tylko dla tych kobiet u których wykonane zostanie badanie USG.

Podano planowane roczne koszty programu – 27 000 zł. Nie podano, a także nie odniesiono się do jakichkolwiek kosztów jednostkowych. Biorąc pod uwagę populację docelową, jaką wnioskodawca zamierza objąć programem (540 kobiet) koszt jednostkowy wynosić będzie 50 zł. Warto zaznaczyć, że zgodnie z danymi GUS łączna liczba kobiet spełniających kryterium wiekowe uczestnictwa w programie wynosi ok. 6226.

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 problemu zdrowotnego istotnego w skali całego kraju jakim jest rak piersi.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - poza miejscem zamieszkania oraz wiekiem, nie wskazano innych kryteriów kwalifikujących kobiety do programu. W związku z ograniczonymi zasobami finansowymi o udziale decydować będzie kolejność zgłoszeń. Zaplanowano akcję informacyjną w lokalnych mediach, oraz na stronie Urzędu miasta Sieradz.

III. Proponowane badanie ultrasonograficzne nie jest badaniem zalecanym, jako test przesiewowy w populacji kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Badanie USG można rozważać u kobiet w grupie wysokiego ryzyka, w celu pogłębienia diagnostyki po wykryciu zmian w piersiach lub jako uzupełnienie badania mammograficznego (w praktyce klinicznej decyzję o wykonaniu USG podejmuje lekarz, biorąc pod uwagę w szczególności: wynik mammografii, wynik badania palpacyjnego, strukturę gruczołu sutkowego, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, konieczność zróżnicowania między guzem litym a torbielą sutka). USG nie może zastępować mammografii, która jest jedyną metodą obrazową w przypadku której istnieje dowiedziony wpływ na zmniejszenie śmiertelności związanej z rakiem piersi, ale może być pomocne tam gdzie mammografia ma ograniczoną czułość, tj. w przypadkach dużej gęstości radiologicznej piersi (częste u kobiet młodych), niezwapniałych mas i lokalizacji zmian, które nie mogą być objęte mammografią, ze względu na ograniczony zasięg badania. Brak akceptacji USG jako testu przesiewowego wynika z problemów związanych z odtwarzalnością, odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, niską wartością predykcyjną wyniku dodatniego jako wskazania do biopsji, zależnością wyniku od umiejętności osoby wykonującej badanie, brakiem możliwości obrazowania większości przypadków przedinwazyjnego przewodowego raka piersi (DCIS) oraz z brakiem powszechnej zgody co do tego, jakie wyniki stanowią wskazania do biopsji. W odniesieniu do metod diagnostycznych zaproponowanych w projekcie należy podkreślić, że z przeglądu wytycznych praktyki klinicznej wynika, że jedynym badaniem przesiewowym zalecanym do wczesnego wykrywania raka piersi jest badanie mammograficzne.

IV. Podano planowane roczne koszty programu – 27 000 zł. Brak kosztów jednostkowych.

V. W zakresie monitorowania i ewaluacji programu zaplanowano następujące wskaźniki: liczba kobiet przebadanych ogółem w programie, liczba kobiet z prawidłowym wynikiem badania (w tym: u których wskazane jest ponowne badanie po 12 miesiącach i po 24 miesiącach), liczba kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania USG, liczba kobiet, którym zalecono badanie mammograficzne, liczba kobiet, którym zalecono wykonanie biopsji.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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 zdrowotnej – raka piersi USG” realizowany przez: Miasto Sieradz, AOTM-OT-441-169/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Aneksu do raportów szczegółowych „Programy wczesnego wykrywania raka piersi – wspólne podstawy oceny”, Warszawa lipiec 2012 r.

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

1. Nie dotyczy.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 334/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.**

o projekcie „Udzielanie porad dla mieszkańców Gminy Połaniec w przypadku zachorowań lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia oraz zabiegów pielęgniarских w ramach porad udzielanych przez lekarzy ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn zachorowań i zapobiegania im na lata 2014 - 2015”

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Udzielanie porad dla mieszkańców Gminy Połaniec w przypadku zachorowań lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia oraz zabiegów pielęgniarских w ramach porad udzielanych przez lekarzy ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn zachorowań i zapobiegania im na lata 2014 - 2015”

Uzasadnienie

Program odnosi się nie tyle do problemu zdrowotnego, a problemu zapewnienia dostępu do świadczeń nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej. Ze względu na odległość 30 km do najbliższej placówki posiadającej kontrakt z NFZ w zakresie nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej, inicjatywa Samorządu wydaje się być wartościowa i z pewnością ułatwi mieszkańcom gminy Połaniec dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej – pod warunkiem uwzględnienia w projekcie możliwości udzielania świadczeń telefonicznie oraz w miejscu zamieszkania pacjenta.

Ponadto, projekt programu przewiduje przeprowadzenie akcji informacyjnej, co powinno zapewnić dotarcie do populacji docelowej z informacją o jego realizacji.

Autorzy wskazali koszty całkowite realizacji programu oraz koszty jednostkowe (koszt wynagrodzenia lekarzy i pielęgniarek, koszt leków, środków jednorazowego użytku, środków czystości, materiałów biurowych oraz drobnego sprzętu medycznego).

Program zakłada jego monitorowanie i ewaluację (ocenę zgłaszalności do programu, ocenę jakości świadczeń w programie oraz ocenę efektywności programu).

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny gminy Połaniec z zakresu dostępności do świadczeń – nocnej pomocy lekarskiej. Celem głównym programu jest poprawa stanu zdrowia mieszkańców gminy Połaniec, głównie poprzez szybką pomoc w nagłych wypadkach zachorowalności oraz poprawę jakości życia chorych



poprzez ułatwiony dostęp do porad lekarskich oraz zabiegów pielęgniarskich. Program jest adresowany do osób zamieszkałych na terenie gminy Połaniec, u których nastąpiło nagłe pogorszenie stanu zdrowia lub zostali dotknięci nagłą chorobą. Autorzy zakładają zapewnienie pomocy w nagłych wypadkach oraz ułatwienie dostępu do opieki lekarskiej i pielęgniarskiej od poniedziałku do piątku w godzinach 18.30-22.30 oraz w soboty, niedziele i inne dni ustawowo wolne od pracy w godzinach od 8.00 do 20.00. Program ma być realizowany od dnia podpisania umowy do 31.12.2013 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą w roku 2014 - 183 940 zł, natomiast w roku 2015 - 184 220 zł.

Problem zdrowotny

Nocna i świąteczna opieka to przedłużenie opieki lekarskiej i pielęgniarskiej podstawowej opieki zdrowotnej. Pomoc świadczona jest codziennie, po godzinach pracy przychodni, od godz.18.00 do godz. 8.00 rano następnego dnia. Opieka całodobowa działa również przez 24 h na dobę w soboty i niedziele, a także w dni świąteczne i inne dni ustawowo wolne od pracy. Ze świadczeń opieki nocnej i świątecznej Pacjent może skorzystać w przypadku lżejszych, nagłych dolegliwości, z powodu których na co dzień zgłasza się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Pacjent, który z powodu dysfunkcji narządów ruchu lub przewlekłej choroby nie może osobiście zgłosić się do przychodni ma prawo poprosić o wizytę domową.

Alternatywne świadczenia

Zasady korzystania ze świadczeń nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej określają następujące akty prawne:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej - Dz. U. Nr 139, Poz. 1139 (z późn. zm.);
- Zarządzenie Nr 85/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna w zakresie nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej (z późn. zm.);
- Ustawa z dnia 29 października 2010r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (...) – Dz. U. Nr 225, Poz. 1465;

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny projektu programu gminy Połaniec

Przedmiotowy program z zakresu dostępności do świadczeń dotyczy świadczenia porad lekarskich i pielęgniarskich w zakresie nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej. Celem głównym programu jest poprawa stanu zdrowia mieszkańców gminy Połaniec, głównie poprzez szybką pomoc w nagłych wypadkach zachorowalności oraz poprawę jakości życia chorych poprzez ułatwiony dostęp do porad lekarskich oraz zabiegów pielęgniarskich.

Program jest adresowany do osób zamieszkałych na terenie gminy Połaniec, u których nastąpiło nagłe pogorszenie stanu zdrowia lub zostali dotknięci nagłą chorobą. W oparciu o dane uzyskane od realizatora programu w latach poprzednich szacuje się, że z tego rodzaju usług medycznych korzysta około 4000 mieszkańców gminy.

Autorzy zakładają zapewnienie pomocy w nagłych wypadkach oraz ułatwienie dostępu do opieki lekarskiej i pielęgniarskiej od poniedziałku do piątku w godzinach 18.30-22.30 oraz w soboty, niedziele i inne dni ustawowo wolne od pracy w godzinach od 8.00 do 20.00.

Nocna i świąteczna opieka zdrowotna powinna zagwarantować udzielanie świadczeń w rodzaju podstawowej opieki zdrowotnej realizowanych przez lekarzy lub pielęgniarki od poniedziałku do piątku w godzinach od 18.00 do 8.00 rano dnia następnego oraz w soboty, niedziele i inne dni ustawowo wolne od pracy w godzinach od 8:00 do 8:00 dnia następnego. Godziny podane przez autorów programu nie zapewniają zatem całodobowej opieki.

Jednak ze względu na odległość 30 km do najbliższej placówki posiadającej kontrakt z NFZ w zakresie nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej (miasto Staszów) inicjatywa Samorządu wydaje się być wartościowa i z pewnością ułatwi mieszkańcom gminy Połaniec dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z informacją Świętokrzyskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, w 2013 roku placówką realizującą świadczenia nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej znajdującą się najbliżej Wnioskodawcy jest Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Staszowie. Na dyżurze znajduje się 2 lekarzy i 2 pielęgniarki.

Zgodnie z Informatorem o umowach w mieście Połaniec świadczenia w zakresie Podstawowej Opieki Zdrowotnej w 2013 roku umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia zawarło pięciu świadczeniodawców: 4 pielęgniarki środowiskowo-rodzinne oraz 1 Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Przychodnia Zdrowia w Połańcu .

Zgodnie z informacją podaną przez Świątokrzyski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia świadczenia nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej obejmują: poradę lekarską udzielaną w warunkach ambulatoryjnych (w bezpośrednim kontakcie z pacjentem), telefonicznie lub w miejscu zamieszkania pacjenta (w przypadkach medycznie uzasadnionych); świadczenia udzielane przez pielęgniarkę w warunkach ambulatoryjnych lub w miejscu zamieszkania pacjenta, zlecone przez lekarza ubezpieczenia zdrowotnego.

Autorzy programu nie uwzględnili w projekcie programu możliwości udzielania świadczeń telefonicznie oraz w miejscu zamieszkania pacjenta.

Projekt programu przewiduje przeprowadzenie akcji informacyjnej, co powinno zapewnić dotarcie do populacji docelowej z informacją o realizacji.

Program zakłada monitorowanie i ewaluację (ocenę zgłaszalności do programu, ocenę jakości świadczeń w programie oraz ocenę efektywności programu). Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się nie tyle co do problemu zdrowotnego, a problemu zapewnienia dostępu do świadczeń nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - projekt programu przewiduje przeprowadzenie akcji informacyjnej, co powinno zapewnić dotarcie do populacji docelowej z informacją o realizacji.

III. Skuteczność działań – autorzy nie odnieśli się do skuteczności planowanych działań.

IV. Podano planowane koszty całkowite realizacji programu – 180 020 zł oraz koszty jednostkowe (koszt wynagrodzenia lekarzy i pielęgniarek, koszt leków, środków jednorazowego użytku, środków czystości, materiałów biurowych oraz drobnego sprzętu medycznego).

V. Program zakłada monitorowanie i ewaluację (ocenę zgłaszalności do programu, ocenę jakości świadczeń w programie oraz ocenę efektywności programu).

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Udzielanie porad dla mieszkańców Gminy Połaniec w przypadku zachorowań lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia oraz zabiegów pielęgnarskich w ramach porad udzielanych przez lekarzy ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn zachorowań i zapobiegania im na lata 2014 - 2015” realizowany przez: Gminę Połaniec, AOTM-OT-441-175/2013, Warszawa, listopad 2013

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 335/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

o projekcie programu „Gminny program zdrowotny na 2013 – 2014 rok w zakresie profilaktyki i korekcji wad postawy dla dzieci ze szkół podstawowych z terenu gminy Bodzechów”

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Gminny program zdrowotny na 2013 – 2014 rok w zakresie profilaktyki i korekcji wad postawy dla dzieci ze szkół podstawowych z terenu gminy Bodzechów.

Uzasadnienie

Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego i jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych.

Interwencja zaproponowana w opisie programu, jaką są ćwiczenia korekcyjne, stanowi uzupełnienie świadczeń gwarantowanych.

Program należy uzupełnić o: dokładny opis populacji, która zostanie włączona do programu, opis kryteriów kwalifikacji uczestników, informację czy w zależności od wykrytej wady postawy dzieci będą trafiały do różnych grup, informację o trybie zapraszania do programu, liczbie grup i ich liczebności, informację na temat kosztów jednostkowych- kosztów realizacji poszczególnych interwencji, działania edukacyjne, wskaźniki efektywności, ewaluacji i monitorowania.

Przedmiot wniosku

Projekt programu zdrowotnego nadesłany przez Sekretarz Gminy Bodzechów „Gminny program zdrowotny na 2013 – 2014 rok w zakresie profilaktyki i korekcji wad postawy dla dzieci ze szkół podstawowych z terenu gminy Bodzechów”, którego realizacja ma na celu zapobieganie pogłębianiu się wad postawy oraz korygowanie istniejących wad postawy poprzez wprowadzanie ćwiczeń korekcyjnych. Projekt nie zawiera precyzyjnych informacji na temat budżetu, wspomniano jedynie, że w 2013 roku przeznaczono na ten cel 15 000 złotych i przewiduje się, że w roku 2014 wyda się podobna kwotę. Brak kosztów jednostkowych.

Problem zdrowotny

Programy profilaktyki i korekcji wad postawy u dzieci i młodzieży wchodzą w zakres rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych – zapobieganie najczęstszemu problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia oraz zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego. Do najczęstszych wad postawy należą: plecy okrągłe, plecy wklęsłe, plecy wklęsło-okrągłe, plecy płaskie, boczne skrzywienie kręgosłupa – skoliozy, wady statyczne kończyn dolnych. W zależności od wielkości oraz lokalizacji, skrzywienie kręgosłupa wpływa na funkcjonowanie układu oddechowego, zmiany w układzie



sercowo-naczyniowym. Chorzy ze skoliozą w życiu dorosłym cierpią na dolegliwości bólowe kręgosłupa, ponadto istotny wpływ na jakość życia mają odczucia estetyczne oraz akceptacja własnego wyglądu.

Alternatywne świadczenia

Kompleksowa ocena stanu zdrowia, obejmująca diagnostykę wad postawy, powinna być wykonywana u dzieci w momencie rozpoczynania nauki szkolnej (6-7 lat), a następnie w wieku 10 lat, 12, 13 i 16 lat. Zadanie to wpisane jest w obowiązki pielęgniarki lub higienistki szkolnej oraz lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Badania przesiewowe w kierunku wad postawy, mające na celu wczesne wykrywanie tych wad i kierowanie dzieci do leczenia, zanim się one utrwalą, znajdują się w zestawie rutynowych badań wykonywanych tradycyjnie w wieku szkolnym. Badania takie zawsze wspierane były przez ortopedów i pediatrów. Także eksperci proszeni o opinię wyrazili gorące poparcie dla tego typu programów zdrowotnych (dodatkowe uwagi – patrz 3.1.), a jeden zadeklarował nawet „zbieżność interesów” (przez analogię do „konfliktu interesów”) z celami programów, których celem jest poprawa wydolności ruchowej i zdrowotności najmłodszej części społeczeństwa. Badania przesiewowe w kierunku wad postawy znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych udzielanych przez pielęgniarki lub higienistki szkolne w środowisku nauczania i wychowania oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w ramach porad patronażowych oraz badań bilansowych, w tym badań przesiewowych, i powinny być rutynowo wykonywane u dzieci w wieku 6 albo 7 lat, 10 lat, 12 lat, 13 lat i 16 lat. Efektywność tych rutynowych badań, jak również praktyczna możliwość skorzystania z dalszej diagnostyki i ćwiczeń korekcyjnych dzieci z dodatnim wynikiem badania przesiewowego, nie są znane. Choć badaniom przesiewowym w kierunku wad postawy, zwłaszcza skolioz, poświęcono tysiące publikacji, brak dobrych metodologicznie badań poświadczających efektywność skriningu. Odnalezione dane wskazują, że wartość predykcyjna wyniku dodatniego standardowego badania przesiewowego jest wyjątkowo niska (5%), co oznacza, że 95% dzieci kierowanych jest w wyniku przesiewu na dalszą diagnostykę niepotrzebnie. Z badania Montgomery1990 wynika, że częstsze badania przesiewowe (protokół konwencjonalny vs. nieswoisty) zwiększają o ok. 30% liczbę skierowań na dalszą diagnostykę, nie zmieniając liczby ostatecznych rozpoznań. Poprawę efektywności poprzez zmniejszenie liczby rozpoznań fałszywie dodatnich można osiągnąć, dobierając bardziej efektywne narzędzia przesiewowe, takie jak badanie fotogrametryczne Moire’a (Montgomery1990). Z badania Fong2010 wynika, że wykonywanie samego testu zgięciowego jest niewystarczające, jest to metoda raczej subiektywna i zależna od doświadczenia i kompetencji badającego. Za względu na niewielki koszt i prostotę autorzy sugerują nie wykluczać tego badania lecz stosować razem z dodatkowymi testami. Stosowanie oceny wartości kąta rotacji tułowia, oceny fotogrametrycznej Moire’a oraz rentgena w niskich dawkach lub kombinacji tych metod dowodzi trafności skierowań do specjalisty lecz brak jest wystarczających dowodów, że badania te wykazują dodatkowe korzyści.

Oceniając wartość badań przesiewowych, należy wziąć pod uwagę wysiłek organizacyjny oraz koszty badań i dalszej diagnostyki/leczenia, ale także potencjalne działania niepożądane, wiążące się z niepotrzebnymi badaniami lekarskimi i błędnymi rozpoznaniem, oraz niekorzystny efekt psychologiczny związany z koniecznością noszenia gorsetu (w części przypadków niepotrzebnego – gdy zniekształcenie kręgosłupa nie ma tendencji do powiększania się, a z rzadka samoistnie ustępuje, niezależnie od leczenia). Obecnie dostępne dowody efektywności klinicznej zarówno badań przesiewowych, jak i wczesnego leczenia za pomocą programów ćwiczeń, nie pozwalają ani zdecydowanie zalecić, ani zniechęcać do takiego postępowania. W wyniku tej sytuacji amerykański USPSTF wydał rekomendację negatywną dla badań przesiewowych w kierunku skoliozy, co nie zyskało akceptacji środowisk medycznych (zalecenia SOSORT z 2005 r., wytyczne włoskie z 2005 r.), stanowisko SRS/AAOS z 2007 r.). Ciekawe światło na efektywność kliniczną rzucają dane z badania kosztowej efektywności Montgomery 1990, wykazujące, że badania wykonywane narzędziami zwiększającymi wartość predykcyjną (badanie fotogrametryczne Moire’a) obniżają zarówno działania niekorzystne (zmniejszając liczbę rozpoznań fałszywie dodatnich), jak i w efekcie długofalowe koszty programu. Efektywność przesiewu zwiększa wykonywanie go przez doświadczonych, wyspecjalizowanych pracowników medycznych (Nussinovitch 2002). Efektywność programu ćwiczeń zwiększa jego indywidualne dobranie dla konkretnych chorych i prowadzenie pod systematyczną kontrolą specjalistów bądź w warunkach placówki specjalistycznej (Kotwicki 2009, Negrini 2008). Efektywność programu ćwiczeń zwiększa także wprowadzenie do niego nauki autokorekcji postawy (Kowalski 2001). Skuteczność autokorekcji potwierdza badanie Anwajler 2006. Nieliczne analizy ekonomiczne wykazały, że choć koszt samych badań przesiewowych jest niewielki, rośnie znacznie, gdy przeliczy się go na jeden przypadek ostatecznie rozpoznany i skierowany do leczenia oraz na jeden przypadek skutecznie leczonej skoliozy (SRS/AAOS, Montgomery 1990). Efektywność kosztową programu można zwiększyć, dobierając bardziej efektywne narzędzia przesiewowe (Montgomery 1990). Poza samą wartością badań przesiewowych, programy samorządowe mogą oferować wartość dodatkową w postaci organizowania dalszej diagnostyki lub ćwiczeń korekcyjnych. Istotnym elementem dodanym może też być edukacja:

uświadamianie dzieciom i rodzicom czynników sprzyjających wadom postawy, propagowanie znaczenia prawidłowej postawy, nieprzeciążania dziecięcych tornistrów, zachęcania do większej aktywności fizycznej dzieci. Kolejną wartością dodaną może być organizowanie rehabilitacyjnych ćwiczeń korekcyjnych w dogodnym dla dzieci miejscu i czasie.

Programy przesiewowego wczesnego wykrywania wad postawy u dzieci przed spodziewanym skokiem pokwitaniowym, stanowiącym dodatkowy czynnik ryzyka, prawidłowo zaprojektowane i wspomagające, a nie dublujące świadczenia gwarantowane leżące w obowiązkach pielęgniarki lub higienistki szkolnej i lekarzy POZ, są powszechnie zalecane przez ekspertów, mimo braku twardych dowodów ich efektywności. Podobnie ma się sprawa z programami ćwiczeń korekcyjnych, które mogą być skuteczne pod warunkiem indywidualnego doboru zestawu ćwiczeń oraz systematycznego ich nadzorowania i dostosowywania. Niezależnie od programów skierowanych na problem zdrowotny wad postawy u dzieci i młodzieży, należy zwrócić uwagę zarówno samorządów, jak i władz szkolnych i innych organizacji zajmujących się dziećmi i młodzieżą na potrzebę działań skierowanych na zwiększenie aktywności fizycznej młodego pokolenia, które mogą skutkować nie tylko zmniejszeniem problemu wad postawy, ale też wpływać na problemy takie jak otyłość i jej powikłania, a w późniejszym życiu: problemy kardiologiczne, zaburzenia lipidowe, osteoporoza i inne, oraz na sferę rozwoju psychicznego.

Wnioski z oceny projektu programu gminy Bodzechów

Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych – zapobieganie najczęstszemu problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia oraz zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego.

Interwencja zaproponowana w opisie programu, jaką są ćwiczenia korekcyjne, stanowi uzupełnienie świadczeń gwarantowanych i jest zalecana do przeprowadzania w ramach programów zdrowotnych realizowanych przez jst.

Realizatorzy nie opisują dokładnie populacji, która zostanie włączona do programu. Będą to uczniowie wszystkich klas szkół podstawowych. Nie podano informacji o liczbie miejsc w programie, z opisu epidemiologii wynika, że wady postawy stwierdzono u 543 dzieci ze szkół podstawowych. Wydaje się, że są to dane z poprzednich edycji programu, ale nigdzie nie zaznaczono tego wprost.

Badania przesiewowe w kierunku wykrywania wad postawy znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych udzielanych przez pielęgniarki lub higienistki szkolne w środowisku nauczania oraz lekarzy POZ w ramach porad patronażowych oraz badań bilansowych i powinny być rutynowo wykonywane u dzieci w wieku 6 albo 7 lat a następnie w wieku 10, 11, 12, 13 i 16 lat. Biorąc pod uwagę populację docelową dla jakiej proponowany jest program wydaje się, że działania uzupełniać będą świadczenia gwarantowane dla dzieci w 8 i 9 roku życia.

Nie określono, jakie będzie kryterium kwalifikacji uczestników i czy w zależności od wykrytej wady postawy dzieci będą trafiały do różnych grup. W projekcie pojawia się jedynie informacja, że wymagane będzie skierowanie od lekarzy pierwszego kontaktu lub lekarzy specjalistów.

Informacje dotyczące sposobu monitorowania programu są bardzo zdawkowe. Wiadomo jedynie, że na podstawie ankiety skierowanej do rodziców dzieci będących beneficjentami programu zostanie oceniona jakość programu. Wskaźniki efektywności w ogóle nie zostały uwzględnione w projekcie programu.

Nie został opisany tryb zapraszania do programu, prawdopodobnie dzieci będą kierowane na badania przez szkołę, do której uczęszczają. Z opisu sposobu realizacji wynika, że dzieci będą przebadane przez lekarza specjalistę lub lekarza pierwszego kontaktu.

Ćwiczenia korekcyjne będą się odbywały w grupach przy czym nie określono jaka będzie liczba grup ani jaka będzie ich liczebność.

W projekcie nie zawarto dokładnych informacji dotyczących budżetu. Pojawia się jedynie informacja, że w 2013 roku przeznaczono na ten cel 15 000 złotych i przewiduje się, że w roku 2014 wyda się podobną kwotę. Wnioskodawca nie zawarł również informacji na temat kosztów jednostkowych, nie wiadomo też jak liczne będą grupy poddane ćwiczeniom korekcyjnym, oraz ile w ogóle będzie tych grup. Wydaje się zatem, że program jest już realizowany w momencie oceny.

Programy profilaktyki wad postawy u dzieci powinny kłaść duży nacisk na działania edukacyjne, których realizacja nie została zaplanowana. Programy profilaktyki wad postawy powinny skupiać się również na aspektach informacyjnych dotyczących wad postawy oraz na działaniach mających na celu zwiększenie aktywności fizycznej dzieci i młodzieży – na ten temat również brakuje informacji w projekcie programu. Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, któremu można zapobiegać lub który można modyfikować.

II. Program zdrowotny uwzględnia charakterystykę i potrzeby grupy docelowej. Nie zaplanowano kampanii informacyjnej, prawdopodobnie dzieci będą kierowane do udziału w programie przez szkoły. Ćwiczenia korekcyjne będą realizowane na terenach szkół, co zapewni odpowiednią dostępność. W programach profilaktyki wad postawy u dzieci dużą uwagę powinno się przykładac do działań edukacyjnych, których w projekcie programu nie przewidziano.

III. Programy ćwiczeń korekcyjnych mogą być skuteczne pod warunkiem indywidualnego doboru zestawu ćwiczeń oraz systematycznego ich nadzorowania i stosowania.

IV. Program będzie finansowany z budżetu Gminy Bodzechów, brakuje informacji o kosztach jednostkowych. Projekt programu powinien zawierać kosztorys uwzględniający koszty realizacji poszczególnych interwencji, aby można było ocenić czy środki finansowe zostały optymalnie wykorzystane.

V. Wskaźniki efektywności, ewaluacji i monitorowania nie zostały uwzględnione podczas projektowania programu zdrowotnego, co uniemożliwi ocenę realizacji programu. Określono jedynie wskaźnik jakości, jakim będzie ankieta kierowana do rodziców dzieci biorących udział w programie.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Gminny program zdrowotny na 2013 – 2014 rok w zakresie profilaktyki i korekcji wad postawy dla dzieci ze szkół podstawowych z terenu gminy Bodzechów” realizowany przez: gminę Bodzechów, AOTM-OT-441-176/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Aneksu do raportów szczegółowych „Programy profilaktyki i korekcji wad postawy u dzieci – wspólne podstawy oceny”, Warszawa maj 2012 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 336/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „Program zapobiegania zaburzeniom
depresyjnym wśród uczniów szkół gimnazjalnych w powiecie
trzebnickim”

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program zapobiegania zaburzeniom depresyjnym wśród uczniów szkół gimnazjalnych w powiecie trzebnickim”.

Uzasadnienie

Program odnosi się do zdefiniowanego problemu zdrowotnego jakim jest profilaktyka zaburzeń depresyjnych i realizuje cele Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego. Wytyczne i rekomendacje wskazują jednak, że działania edukacyjne prowadzone powinny być przez specjalistów z zakresu zdrowia psychicznego, a w programie przewidziano prowadzenie zajęć przez nauczycieli.

Program wymaga uzupełnienia o dokładne opisanie planowanych interwencji, wyjaśnienia, czy badanie uczniów przez lekarzy psychiatrów i psychologów będzie przeprowadzone w ramach świadczeń podpisanych przez NFZ, jakie wymogi ma spełniać realizator programu, dokładnej ilości zajęć, jakie będą prowadzić psychoterapeuci i psychiatrzy.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego powiatu Trzebnica w profilaktyki depresji w populacji młodzieży uczęszczającej do szkół gimnazjalnych z terenu powiatu Trzebnica – ma to być ok. 444 uczniów. Program realizowany ma być w roku szkolnym 2014/2015. Głównym celem programu jest zapobieganie wystąpieniu oraz wczesne wykrywanie zaburzeń depresyjnych wśród młodzieży gimnazjalnej z powiatu trzebnickiego. Program w całości finansowany ze środków Powiatu Trzebnica.

Problem zdrowotny

Depresja młodzieńcza związana jest nierozzerwalnie z trudnościami okresu adolescencji i zadaniami rozwojowymi tej fazy. Szczególne znaczenie ma konfrontacja swoich możliwości z oczekiwaniami samego dorastającego, jego rodziny i najbliższego otoczenia oraz niepewność, czy sprawdzi się on w roli dorosłej we wszystkich jej aspektach. Objawy depresji młodzieńczej mają wiele wspólnego z objawami depresji u dorosłych, choć często obraz kliniczny maskują wybuchy złości, znużenie i zmęczenie, zachowania buntownicze, takie jak ucieczki z domu, wagary, zachowania autodestrukcyjne i antyspołeczne. Zwykle objawom depresji towarzyszą trudności szkolne, zrywanie kontaktów z rówieśnikami, pogorszenie się relacji z najbliższymi, zamknięcie się w sobie. Narastające objawy depresji u dorastającego wymagają szczególnej uwagi, zwłaszcza dlatego, że doprowadzić mogą do próby samobójczej lub samobójstwa. W leczeniu największą rolę odgrywa psychoterapia (terapia rodzinna, indywidualna), znacznie mniejszą rolę odgrywają leki antydepresyjne. Badania



epidemiologiczne wskazują, że depresja występująca w wieku podeszłym jest zjawiskiem częstym, ale trudnym do rozpoznania, a wyniki badań wskazują na dużą rozbieżność od 5 do 44%, Ocena rozpowszechnienia depresji w wieku podeszłym jest trudna z powodu współwystępowania licznych czynników etiologicznych (reaktywnych, somatycznych) wpływających patoplastycznie na obraz kliniczny. W wieku podeszłym znacznie częściej obserwuje się zespoły depresyjne psychotyczne oraz zaburzenia dystymiczne. Ocenia się, że u 60% kobiet i 50% mężczyzn w chorobie afektywnej po 60 rż. występują urojenia nihilistyczne i hipochondryczne.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Programy ochrony zdrowia psychicznego wchodzą w zakres Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2011-2015, a ich realizacja jest obligatoryjna z uwagi na zapisy ustawowe. Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego stanowi, że ochronę zdrowia psychicznego zapewniają organy administracji rządowej i samorządowej oraz instytucje do tego powołane. W działaniach z zakresu ochrony zdrowia psychicznego mogą uczestniczyć stowarzyszenia i inne organizacje społeczne, fundacje, samorządy zawodowe oraz grupy samopomocy pacjentów i ich rodzin, a także inne osoby fizyczne i prawne. A wydane na podstawie ww. ustawy Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 28 grudnia 2010 r. w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego określiło strategię działań mających na celu ograniczenie występowania zagrożeń dla zdrowia psychicznego, poprawę jakości życia osób z zaburzeniami psychicznymi i ich bliskich oraz zapewnienie dostępności do świadczeń opieki zdrowotnej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Promocja/strategia zdrowia psychicznego

Wg zaleceń Radboud University Nijmegen każdy kraj powinien opracować i zrealizować wszechstronny plan działania w zakresie promocji zdrowia psychicznego i zapobiegania zaburzeniom psychicznym. Plan taki byłby głównym mechanizmem promowania zdrowia psychicznego, redukcji olbrzymich kosztów zdrowotnych i ekonomicznych związanych z zaburzeniami psychicznymi, oraz wzmacniania więzi społecznych. Tam, gdzie nie przewidziano wystarczających funduszy na wdrożenie tego planu działania, można je zidentyfikować poprzez specjalny Fundusz Zdrowia Psychicznego finansowany z podatków za tytoń i alkohol. W planach działania należy zwrócić uwagę na dziesięć obszarów (wspieranie rodzicielstwa i pierwszych lat życia, promowanie zdrowia psychicznego w szkołach, promocja zdrowia psychicznego w miejscu pracy, wspieranie zdrowego psychicznie starzenia się, zajmowanie się grupami zagrożonymi zaburzeniami psychicznymi, zapobieganie depresji i samobójstwom, zapobieganie przemocy i szkodliwemu używaniu substancji psychoaktywnych, zaangażowanie podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej, zmniejszenie upośledzenia społecznego i zapobieganie stygmatyzacji, nawiązanie współpracy z innymi sektorami) i pięć wspólnych zasad (pogłębianie wiedzy o zdrowiu psychicznym, wspieranie efektywnego wdrażania, rozwijanie kompetencji i szkolenie pracowników, włączanie do działania różnych podmiotów, ewaluacja wpływu polityki i programu).

Zielona Księga przyjęta przez Unię Europejską w 2005 r. proponuje ustanowienie wspólnotowej strategii zdrowia psychicznego, która ma wnieść pozytywny wkład poprzez: stworzenie ram dla wymiany i współpracy pomiędzy Państwami Członkowskimi; pomoc w zwiększeniu spójności działań w sektorach związanych z polityką zdrowotną i innymi politykami w Państwach Członkowskich oraz na poziomie Wspólnoty; oraz umożliwienie szerszym kręgom zainteresowanych stron zaangażowania się w opracowywanie rozwiązań.

Dodatkowo w trakcie konferencji Unii Europejskiej w czerwcu 2008 r. „Europejski Pakt na rzecz zdrowia i dobrego samopoczucia psychicznego” podkreślono, że do przezwyciężenia problemów zdrowia psychicznego (najistotniejsze to depresje i samobójstwa) w Krajach Członkowskich mogą przyczynić się dodatkowe działania i wspólne akcje na poziomie Unii Europejskiej odnośnie ochrony zdrowia i dobrego samopoczucia psychicznego wśród ludności, wzmacnianie działań zapobiegawczych i samopomocy oraz pomoc osobom z zaburzeniami psychicznymi i ich rodzinom;

tego typu akcje stanowią uzupełnienie działań podejmowanych przez Kraje Członkowskie Unii Europejskiej w zakresie służby zdrowia i systemu opieki społecznej. Wezwano do podjęcia działań w pięciu priorytetowych obszarach tematycznych: I. Zapobieganie depresji i samobójstwom, II. Zdrowie psychiczne dzieci i młodzieży uczącej się, III. Zdrowie psychiczne w miejscu pracy, IV. Zdrowie psychiczne osób starszych, V. Walka ze stygmatyzacją i wykluczeniem społecznym.

Profilaktyka zaburzeń psychicznych

Zapobieganie poprzez wczesną interwencję jest najlepiej zbadaną formą prewencji w spektrum zaburzeń psychicznych, w szczególności w odniesieniu do schizofrenii. W wielu badaniach wykazano wysoką skuteczność stosowania farmakoterapii w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną. Strategie, które uczą młodych ludzi radzenia sobie ze stresem i zapewniania sobie wsparcia społecznego były skuteczne w zapobieganiu zaburzeniom nastroju i zaburzeniom lękowym. Nie odnaleziono wystarczających dowodów do wykazania, że pierwotna profilaktyka może opóźnić pojawienie się choroby psychicznej. Zalecane są badania dotyczące etiologii chorób psychicznych, w celu ułatwienia rozwoju dodatkowych podstawowych form zapobiegania zaburzeniom. Wysiłki te mogą przyczynić się do realokacji zasobów oraz wprowadzenia polityki publicznej, które ograniczyłyby negatywne skutki chorób psychicznych dla społeczeństwa.

Choroby psychiczne o wczesnym początku (dzieciństwo) mogą się utrzymywać przez cały okres życia. Skuteczne programy profilaktyczne skierowane do dzieci mają duże znaczenie. Stwierdzono największą skuteczność odnośnie zapobiegania zaburzeniom lękowym, zaburzeniom odżywiania, nadużywaniu substancji psychoaktywnych, destrukcyjnym zaburzeniom zachowania, samobójstwom. Nie wykazano skuteczności programów w zapobieganiu deficytom uwagi, ADHD oraz wczesnym początkom schizofrenii. Autorzy wnioskuje, że interwencja prewencyjna ma potencjał, aby być skuteczną w przypadku niektórych zaburzeń. Szczególnie zasadne wydaje się promowanie pozytywnego rozwoju u dzieci w każdym wieku w środowiskach wysokiego ryzyka. Konieczne są dodatkowe badania w celu określenia roli i wiarygodności różnych strategii prewencyjnych.

Skuteczne strategie zapobiegania zaburzeniom psychicznym u osób starszych zidentyfikowano w badaniach dotyczących zaburzeń depresyjnych i samobójstw. W przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej, demencji, schizofrenii geriatrycznej nie ma dostatecznej ilości badań. Autorzy dochodzą do wniosku, że skuteczne strategie prewencyjne to: modyfikacja czynników ryzyka, zdrowy styl życia, który obejmuje zdrową dietę, ćwiczenia, socjalizację, edukację. Inżynieria genetyczna i terapie szczeniowe mogą otwierać nowe możliwości dla profilaktyki wielu chorób psychicznych w najbliższej przyszłości.

Poprawa jakości opieki psychiatrycznej

Zalecenia odnośnie opieki psychiatrycznej są następujące: dostosowanie polityki i ustawodawstwa, zwiększenie zaangażowania kluczowych partnerów, zasady finansowania opieki psychiatrycznej powinny być nastawione na maksymalizację efektywności usług oraz powinny uwzględniać cele polityki, określenie środków potrzebnych na realizację, promowane powinny być interwencje oparte na dowodach, należy opracować normy jakości oraz procedury akredytacyjne. Poprawa jakości powinna doprowadzić do rutynowego zarządzania usługami. Poprzez systematyczne podejście do poprawy jakości możliwe jest zapewnienie najlepszych możliwych interwencji.

Depresja młodzieńcza

Interwencje psychologiczne nie są obecnie rekomendowane jako uniwersalna metoda zapobiegania objawom depresji i wielkiej depresji w populacji młodzieży.

Niemniej jednak z odnalezionych dowodów naukowych wynika, że prewencyjne działania edukacyjne/psychologiczne/edukacyjno-psychologiczne mogą być skuteczną metodą zapobiegania depresji. Jeśli chodzi o prewencję zaburzeń zachowania, niepokoju, depresji za pomocą CBT, w tym trening umiejętności społecznych, to skuteczność wykazują programy celowane, które są efektywniejsze niż uniwersalne i selektywne. Również interwencje prowadzone przez profesjonalistów są skuteczniejsze, choć mogą być droższe niż prowadzone przez nauczycieli. Ponadto interwencję polegającą na terapii poznawczo-behawioralnej (15 godzinnych sesji) uznano za kosztowo efektywną z perspektywy społecznej w rocznym horyzoncie czasowym.

Wczesne wykrywanie depresji

- Nie rekomenduje się wykrywania depresji w ogólnej populacji osób dorosłych.
- Screening 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.
- Screening w kierunku depresji prowadzony przez lekarza POZ powinien polegać na zadaniu 2-3 prostych pytań dotyczących samopoczucia i napedu psychomotorycznego.
- Do określenia stopnia ciężkości zaburzeń może służyć kwestionariusz PHQ-9.

Wnioski z oceny projektu programu powiatu Trzebnica

W projekcie programu zdefiniowano problem zdrowotny na który ukierunkowane mają być działania zawarte w programie. Program nakierowany jest przede wszystkim na profilaktykę zaburzeń depresyjnych wśród uczniów szkół gimnazjalnych z terenu powiatu Trzebnica. Wydaje się także, że część programu skierowana jest także do nauczycieli i rodziców/opiekunów, którzy zostać mają przeszkoleni. Program niewątpliwie wpisuje się w cele Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego.

Autorzy przedstawili wskaźniki epidemiologiczne dotyczące populacji objętej programem.

Pomimo, że projekt programu zawiera elementy schematu programu zdrowotnego zaproponowanego przez AOTM, to w dużej części nie są to informacje precyzyjne do których można by się było odnieść. Nie wiadomo w jakim zakresie oraz w jakim wymiarze stosowane będą interwencje zawarte w punkcie „planowane interwencje”, nie do końca też wiadomo dla kogo dokładnie, oraz w jakim wymiarze przeznaczone będą działania opisane w punkcie „organizacja programu”. Ponadto przedstawiony kosztorys nie jest do końca zgodny z informacjami zawartymi w punkcie „Organizacja programu”, a także z planowanymi interwencjami. Warto zauważyć fakt, że ponad połowa kosztów programu przeznaczona jest na materiały, oraz atrakcje na festynie – nie są to informacje do końca jasne i precyzyjne. Nie można także odnieść się do kosztów związanych z wynagrodzeniami, ponieważ wnioskodawcy nie przedstawili informacji dotyczących dokładnej ilości zajęć, a także objętości tych zajęć. Warto też zwrócić uwagę, że część działań zawartych w programie będzie „powiązana ze świadczeniami zdrowotnymi dostępnymi w ramach kontraktu z NFZ. Organizatorzy programu nawiążą współpracę z powiatowymi placówkami zdrowia psychicznego, które mają podpisany kontrakt z NFZ na świadczenia zdrowotne i zajmują się zdrowiem psychicznym dzieci i młodzieży. Młodzież objęta programem zostanie przebadana przez lekarzy psychiatrów i psychologów z powiatowych placówek zdrowia psychicznego” Wnioskodawcy nie zaznaczają jednak co w jakim zakresie ma być powiązane z finansowaniem w ramach podpisanych kontraktów z NFZ.

W punkcie kompetencje realizatora zawarte są informacje, że koordynator zostanie i realizator zostaną wybrani w drodze konkursu, oraz, że bazę uczniów zapewnią dyrektorzy szkół. Nie są to z całą pewnością informacje o kompetencjach realizatora lub o warunkach jakie musi spełniać realizator. W punkcie tym powinny pojawić się m. in. informacje o wykształceniu, certyfikatach, ukończonych kursach lub szkoleniach itp. lub zasobach kadrowych realizatora.

Projekt zakłada przeprowadzenie działań edukacyjnych w środowisku szkolnym, a także realizację fazy konsultacyjnej w poradni specjalistycznej. Edukacja ma być przeprowadzana przez uprzednio przeszkolonych nauczycieli, nie wiadomo jednak w jakim zakresie, oraz w jakim wymiarze. W części „bezpieczeństwo interwencji” pojawia się informacja, że ma być przeprowadzony przesiew w kierunku depresji. Wytyczne nie zalecają przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku depresji. Ponadto nie rekomenduje się interwencji psychologicznych jako uniwersalnej metody zapobiegania objawom depresji w populacji młodzieży.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu depresji młodzieńczej największą rolę odgrywa psychoterapia (terapia rodzinna, indywidualna). Adolescenci to grupa pacjentów, w której obserwuje się dobrą efektywność leczenia przy użyciu takich technik poznawczych, jak próba zmiany myśli automatycznych oraz poznawcze przeformułowanie.

Jeżeli chodzi o część edukacyjną to program zakłada prewencyjne działania edukacyjne/psychologiczne/edukacyjno-psychologiczne, a te według dowodów naukowych mogą być skuteczną metodą zapobiegania depresji. Wytyczne i rekomendacje wskazują jednak, że działania edukacyjne prowadzone powinny być przez specjalistów z zakresu zdrowia psychicznego. Interwencje

prowadzone przez profesjonalistów są skuteczniejsze, choć mogą być droższe niż prowadzone przez nauczycieli – z treści programu wynika, że mają to być nauczyciele, którzy wcześniej zostaną przeszkoleni w tym zakresie. Projekt zawiera także informacje, że część działań prowadzić będą psychoterapeuci, psychologowie oraz psychiatry, jednak nie wiadomo w jakim zakresie, oraz w jakim wymiarze, a także dla jakich konkretnie grup (czy dla zagrożonych depresją, czy dla wszystkich) – wnioskodawca nie sprecyzował tych informacji.

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 zdefiniowanego problemu zdrowotnego jakim jest profilaktyka zaburzeń depresyjnych.

II. W projekcie Programu opisano kryteria dostępu, a także sposób informowania populacji o planowanych działaniach.

III. Skuteczność działań: autorzy nie przedstawili informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa planowanych interwencji.

IV. Projekt programu zawiera budżet całkowity 28 970 zł)

V. Projekt Programu zawiera metody określenia jego efektywności poprzez wskaźniki monitorujące.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Program zapobiegania zaburzeniom depresyjnym wśród uczniów szkół gimnazjalnych w powiecie trzebnickim” realizowany przez: Powiat Trzebnica AOTM-OT-441-178/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Aneks do raportów szczegółowych „Programy zdrowotne z zakresu ochrony zdrowia psychicznego - wspólne podstawy oceny”, Warszawa wrzesień 2012 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 337/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „Program profilaktyki w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego u młodzieży”
miasta Grudziądz

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyki w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego u młodzieży” miasta Grudziądz.

Uzasadnienie

Program dubluje świadczenia finansowane przez NFZ.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Gminy-Miasta Grudziądz z zakresu profilaktyki chorób układu oddechowego. Celem głównym programu jest uzyskanie radykalnej poprawy w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego. Planowana interwencja to przeprowadzenie badania spirometrycznego wśród uczniów II klas gimnazjum (14 lat) zamieszkałych na terenie Grudziądza. Program ma być realizowany od września 2013 roku do czerwca 2015 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 68 200 zł. Program będzie sfinansowany ze środków własnych Gminy-Miasta Grudziądz.

Problem zdrowotny

Według klasycznej definicji alergie rozumie się jako swoiste, niekorzystne dla organizmu reakcje, zależne od wtórnej odpowiedzi immunologicznej na zatknięcie z obcym antygenem, zazwyczaj nieszkodliwym dla osób zdrowych. W nowej klasyfikacji rozdzielono termin „nadwrażliwość” i „alergie”, uznając pierwszy za szerszy. Tak więc nadwrażliwość oznacza powtarzalne objawy podmiotowe lub przedmiotowe wywołane przez ekspozycję na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe. Nadwrażliwość może mieć charakter alergiczny i niealergiczny. Za alergiczny uznaje się reakcję zapoczątkowaną przez mechanizmy immunologiczne. Mogą one zależeć zarówno od przeciwciał, jak i od komórek. Często przeciwciała to te immunoglobuliny klasy IgE, dziedziczna skłonność do nadmiernego wytwarzania IgE to atopia. Nadwrażliwość nieimmunologiczna często ma taki sam obraz kliniczny jak nadwrażliwość alergiczna, ale jej patomechanizm jest inny lub nieznan.

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących w szczególności w nocy i nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozłana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Alternatywne świadczenia

Badanie spirometryczne jest świadczeniem bezpłatnym, finansowanym ze środków NFZ. Każdy lekarz POZ może wystawić skierowanie do pulmonologa lub alergologa, który wykona bezpłatnie powyższe świadczenie.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wyniki badania ECAP wykazały, że Polska należy do jednego z najbardziej zalergizowanych społeczeństw świata. W zależności od regionu i płci cechy alergii deklarowało do 40% respondentów, stany zapalne błony śluzowej



nosa występują u blisko 35% populacji niektórych większych miast, alergiczny nieżyt nosa u 25% natomiast astmę rozpoznano u około 10% mieszkańców. Egzema jest najczęściej występującym schorzeniem alergicznym wśród dzieci w wieku 6/7 lat – 47,8% na terenie miejskim 29,1% na terenie wiejskim, na drugim miejscu znajduje się nieżyt nosa z wynikiem 39,7% i 21,6% odpowiednio dla terenów miejskich i wiejskich. Podobnie sytuacja wygląda u dzieci w wieku 13/14 – egzema występuje u 40,9% osób zamieszkujących tereny miejskie oraz u 25,0% mieszkańców terenów wiejskich, w przypadku nieżyty nosa liczby te wynoszą odpowiednio 36,2% i 22,1%.

Jak wynika z danych epidemiologicznych częstość występowania astmy oskrzelowej wzrasta od lat siedemdziesiątych zeszłego wieku, a chorobowość zmienia się wraz z wiekiem. Najwyższa jest u dzieci oraz u młodych dorosłych (20-29 lat). W grupie dzieci chłopcy chorują częściej, wśród dorosłych natomiast sytuacja jest odwrotna. Astma częściej występuje w rejonach miejskich niż na wsiach. Większa chorobowość występuje w krajach o wysokim rozwoju ekonomicznym i zachodnim stylu życia, niż w krajach o niskim statusie ekonomicznym (rozwijających się). Umieralność jest zdecydowanie największa w regionach biedniejszych, o niższym poziomie opieki zdrowotnej i mniejszej świadomości pacjentów - szacuje się, że astma jest przyczyną jednego na każde 250 przypadków zgonów na całym świecie. Nie do rozpoznania w zakresie tej jednostki chorobowej sięgają 70%, zarówno wśród mieszkańców miast, jak i terenów wiejskich.

Podstawą rozpoznania jest przeprowadzenie wywiadu z pacjentem, który obejmuje zadanie pytań istotnych dla rozpoznania astmy. Pytania mogą być zadane w formie kwestionariusza wypełnianego przez rodziców dziecka. Kaszel związany z astmą:

- jest zwykle połączony ze świszczącym oddechem lub występowaniem krótkiego oddechu,
- może być przeważającym objawem astmy (szczególnie, gdy pojawia się w nocy) ale niezwykle rzadko występuje jako jedyny objaw - koncepcja astmy związanej głównie z kaszlem była popularyzowana w latach 80-tych XX wieku i spowodowała zawyżoną diagnozę astmy i niewłaściwą terapię. W takim przypadku niezwykle istotnym dla prawidłowej diagnostyki jest zbadanie zmienności funkcji płuc lub nadreaktywności dróg oddechowych, a także obecności eozynofili w płwocinie. „Kaszlową” astmę należy odróżnić od eozynofilowego zapalenia oskrzeli, które charakteryzuje się kaszlem oraz eozynofilami w płwocinie z zachowanymi prawidłowymi funkcjami płuc.

Kolejnym etapem jest wykonanie badań czynnościowych układu oddechowego.

U pacjentów > 5 lat (przydatność pomiarów nie została określona dla wieku < 5 lat) pomiar funkcji płuc może znacznie zwiększyć pewność diagnozy astmy. Dwie metody pomiaru uzyskały powszechną akceptację do stosowania: spirometria i pikflogometria. Są one najszerzej stosowanymi i dostępnymi metodami.

- Spirometria (pomiar FEV oraz FVC) jest rekomendowaną metodą pomiaru ograniczeń w oddychaniu. Do interpretacji wyników służy wartość stosunku FEV/FVC, który normalnie jest wyższy niż 0,75 – 0,80, a u dzieci wyższy nawet od 0,90. Każda niższa wartość sugeruje ograniczenia w oddychaniu;
- Pikflogometria (pomiar PEF) nie może być stosowana zamiennie ze spirometrią – spirometr jest preferowany. Może być formą szacunkowej obiektywizacji stanu dróg oddechowych, tylko przy braku dostępu do spirometru. Pikflogometr może nie doszacować poziomu ograniczenia w oddychaniu.

W ramach diagnostyki dodatkowej zaleca się (w dowolnej kolejności):

- sprawdzić odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela - próba odwracalności obturacji (próba rozkurczowa) pod wpływem beta-2-mimetyku,
- dokonać pomiaru reaktywności dróg oddechowych w odpowiedzi na kontakt ze środkami kurczącymi oskrzela - z wziewną metacholiną, histaminą lub mannitołem (na alergeny nie zalecany) – może pomóc ostatecznie zdiagnozować astmę u dzieci z objawami charakterystycznymi dla astmy i jednocześnie wykazującymi prawidłowe funkcje płuc; test ten jest czuły ale ma ograniczoną swoistość,
- testy w kierunku alergii - pozytywny wynik testu na alergeny domowe jest u dzieci silnie powiązany z astmą. Negatywny wynik nie wyklucza jednak astmy. U dzieci ze świszczącym oddechem, wysokim poziomem uczulenia na pokarm i wziewne alergeny istnieje znaczne ryzyko rozwoju astmy.
- testy skórne - alergeny dobrane stosownie do wieku pacjenta,
- test *in vitro* w kierunku specyficznych IgE - gdy standardowy test skórny nie może być przeprowadzony (atopowe zapalenie skóry, egzema),
- pomiar ilości specyficznych IgE w surowicy krwi - nie jest dokładniejszy niż standardowy test skórny; obecnie nie ma wystarczających dowodów potwierdzających znaczenie badania poziomu IgE dla zdiagnozowania astmy
- może mieć ono znaczenie przy ocenie ostrości choroby lub odpowiedzi na leczenie,
- pomiar ilości eozynofili w płwocinie i we krwi,

testy wysiłkowe (preferowany bieg przez 8 min.) mogą potwierdzić astmę indukowaną wysiłkiem – duszność wysiłkowa nie jest zawsze związana z astmą nawet u dzieci z potwierdzoną astmą; niektóre dzieci z astmą mają jedynie astmę indukowaną wysiłkiem fizycznym,

- prześwietlenie klatki piersiowej - można zastosować już na pierwszej wizycie (wg PRACTALL); u wszystkich dzieci z podejrzeniem astmy oskrzelowej (zalecenia polskie); powinno być zarezerwowane dla dzieci z ostrymi oznakami astmy lub wynikami badań sugerującymi inne schorzenia (wg SIGN),

- dokonać oceny laryngologicznej (zalecenia polskie) - w przypadku zdiagnozowania polipów nosowych należy wykluczyć zwłóknienie torbielowate,

- pomiar ilości NO w wydychanym powietrzu - może wskazać obecność alergicznego stanu zapalnego,

- pomiar hiperwentylacji przy kontakcie z zimnym powietrzem.

Obecność chorób alergicznych zwiększa prawdopodobieństwo diagnostyki astmy u pacjentów z charakterystycznymi objawami astmy ze strony układu oddechowego (istnieją silne powiązania pomiędzy astmą i alergicznym nieżytem nosa). Pozytywne testy skórne, poziom eozynofiliów we krwi $\geq 4\%$, lub podwyższony poziom IgE w odpowiedzi na sierść kota, psa lub roztocza może zwiększać prawdopodobieństwo zdiagnozowania astmy u dzieci ze świszczącym oddechem, szczególnie powyżej 5 r.ż.

Rozpoznanie astmy u dzieci w każdej grupie wiekowej wymaga rozróżnienia przyczyn nawrotowej lub przewlekłej obturacji i/lub przewlekłego kaszlu pomiędzy astmą i następującymi przyczynami: zespół spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, zapalenie zatok bocznych nosa, zapalenie oskrzelików ostre i zarostowe, krztusiec, gruźlica, wady wrodzone układu oddechowego i krążenia, refluks żołądkowo-przełykowy, zespoły aspiracyjne, mukowiscydoza, zaburzenia ruchomości rzęsek, guzy klatki piersiowej, dysplazja oskrzelowa płucna, niedobory odporności, zwężenia krtani, porażenie/niedowład/dysfunkcja strun głosowych, obecność ciała obcego w drogach oddechowych, wada strukturalna układu oddechowego, wada wrodzona serca dysfunkcja strun głosowych, POChP, nieobturacyjne choroby płuc, nieżyt nosa.

Wnioski z oceny projektu programu gminy-miasta Grudziądz

Projekt programu zdrowotnego dotyczy profilaktyki chorób układu oddechowego wśród młodzieży. Lista chorób układu oddechowego występujących u dzieci jest zbyt obszerna, aby móc dokonać oceny przedmiotowego programu zgodnie z metodologią HTA. Autorzy powinni przede wszystkim doprecyzować problem zdrowotny, którego ma dotyczyć program. Ponadto w opisie problemu zdrowotnego autorzy opisują „przewlekłą obstrukcyjną chorobę płuc” –takie błędy nie powinny się pojawiać, gdyż sugerują brak znajomości podstawowych pojęć, tym bardziej, że przedmiotowy program dotyczy profilaktyki chorób układu oddechowego.

W opisie problemu zdrowotnego szczególnie podkreślono problem występowania astmy oraz chorób alergicznych w populacji dzieci i młodzieży zamieszkującej teren jst. W związku z tym w ocenie przedmiotowego projektu programu skupiono się na ocenie zasadności wykonywania badania spirometrycznego w ww. schorzeniach.

Celem głównym programu jest uzyskanie radykalnej poprawy w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego. Planowana interwencja to przeprowadzenie badania spirometrycznego wśród uczniów II klas gimnazjum (14 lat) zamieszkałych na terenie Grudziądza. Programem planuje się objąć 1240 dzieci w latach 2013-2015.

Badanie spirometryczne ma być wykonywane przez pielęgniarki na terenie szkoły. Następnie w siedzibie realizatora lekarz pediatra specjalista (bądź w trakcie specjalizacji) w dziedzinie chorób płuc dokona analizy ankiety wypełnionej przez rodziców/opiekunów, interpretacji wyników badań oraz ustali dalsze zalecenia dla uczestników programu. Wyniki wraz z zaleceniami zostaną przekazane rodzicom/opiekunom. Z powyższych informacji wynika, że analiza ankiety dotyczącej stanu zdrowia beneficjentów zostanie przeanalizowana przez lekarza dopiero po wykonaniu badania spirometrycznego. Ponadto badanie powinna przeprowadzać pielęgniarka uprawniona do wykonywania badań spirometrycznych – w projekcie brak informacji na ten temat.

Projekt programu zakłada skierowanie do poradni pulmonologicznej pacjentów, u których podczas badań stwierdzono nieprawidłowości wymagające leczenia. Część przypadków zostanie skierowana pod opiekę lekarza rodzinnego, a osoby z pilnymi wskazaniami będą kierowane na oddział szpitalny.

Autorzy podali kryteria kwalifikacji uczestników - wymagane będzie wyrażenie zgody na udział w badaniu przez rodzica/opiekuna oraz wypełnienie ankiety dotyczącej problemów zdrowotnych dziecka i rodziny. Projekt nie zawiera informacji na temat treści ankiety. Nie podano czy w zależności od informacji udzielonych przez rodziców/opiekunów będzie zależał dalszy udział dziecka w badaniu. Wynika z tego, że każde dziecko niezależnie od występowania bądź nie problemów zdrowotnych zostanie zakwalifikowane do badania. Autorzy nie założyli, że wśród uczniów mogą znajdować się osoby, które już są pod opieką poradni pulmonologicznej bądź alergologicznej.

Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego, które można osiągnąć przez m.in. profilaktykę astmy u dzieci, jest jednym z priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015. Badanie za pomocą spirometru, jest świadczeniem bezpłatnym, finansowanym ze środków NFZ. Każdy lekarz POZ może wystawić skierowanie do pulmonologa lub alergologa, który wykona bezpłatnie powyższe świadczenie.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów profilaktyka astmy u dzieci jest kluczowym zadaniem lekarzy POZ i nie ma potrzeby realizacji samorządowego programu zdrowotnego w tym zakresie – „byłoby to podwójne finansowanie”.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych wskazują na konieczność poinformowania pacjenta o odpowiednim przygotowaniu do badania. Lekarz kierujący pacjenta na badanie spirometryczne powinien poinformować go, aby przed badaniem nie jadł obfitego posiłku, nie pił mocnej herbaty, kawy, czekolady czy coli, nie palił papierosów i jeśli to możliwe nie przyjmował leków mogących wpłynąć na wynik badania. Badanego powinno się również poinformować, aby podczas badania nie miał na sobie odzieży krępującej ruchy. Przed badaniem powinien odpocząć co najmniej 15 minut. Projekt programu nie zakłada poinformowania pacjentów/ich rodziców lub opiekunów o konieczności spełnienia ww. warunków. Ponadto podczas przeprowadzania pomiaru u dzieci należy wziąć pod uwagę możliwość pojawienia się problemów z utrzymaniem odpowiednio długo trwającego natężonego wydechu czy też kłopotów z odpowiednim startem manewru (Vbe), które w połączeniu z niespełnieniem kryteriów odpowiedniego przygotowania do badania mogą przyczynić się do uzyskania niewiarygodnych wyników.

Kryterium wstępnej diagnozy astmy jest występowanie więcej niż jednego z następujących objawów (gdy nie można ich wytłumaczyć w inny sposób): świszczący oddech, kaszel, trudności w oddychaniu, uczucie ucisku w klatce piersiowej. Najnowsze definicje mówią także o nadreaktywności dróg oddechowych i stanie zapalnym dróg oddechowych jako elemencie choroby.

W przypadku dzieci powyżej 6 roku życia podstawą rozpoznania astmy jest przeprowadzenie wywiadu z pacjentem, który obejmuje zadanie pytań istotnych dla rozpoznania astmy. Pytania mogą być zadane w formie kwestionariusza wypełnianego przez rodziców dziecka.

Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc Dotyczącymi Postępowania w Astmie Oskrzelowej podstawą diagnostyki jest przeprowadzenie 2-etapowego wywiadu z pacjentem. Pierwszy etap obejmuje zadanie pytań istotnych do rozpoznania astmy. Pozytywna odpowiedź w pierwszej części na jedno z pytań sugeruje przejście do szczegółowego wywiadu (drugi etap). Autorzy nie przedstawili, na czym będzie polegała ankieta skierowana do rodziców/opiekunów oraz jakie będzie zawierała pytania.

Kolejnym etapem jest wykonanie badań czynnościowych układu oddechowego. U pacjentów >5 lat (przydatność pomiarów nie została określona dla wieku <5 lat) pomiar funkcji płuc może znacznie zwiększyć pewność diagnozy astmy. Najszerzej stosowanymi i dostępnymi metodami pomiaru są spirometria i pikflometria, uzyskały powszechną akceptację do stosowania.

Spirometria (pomiar FEV oraz FVC) jest rekomendowaną metodą pomiaru ograniczeń w oddychaniu. Do interpretacji wyników służy wartość stosunku FEV/FVC, który normalnie jest wyższy niż 0,75 – 0,80, a u dzieci wyższy nawet od 0,90. Każda niższa wartość sugeruje ograniczenia w oddychaniu. W opisie postępowania nie określono granicznej wartości stosunku FEV/FVC, poniżej której wynik będzie stanowił wskazanie do dalszego postępowania diagnostycznego.

W ramach diagnostyki dodatkowej zalecane są alergologiczne testy skórne oraz pomiar poziomu IgE.

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących efektywności kosztowej profilaktyki astmy u dzieci (a w tym diagnostyki m.in. za pomocą spirometru).

W szkołach planuje się przeprowadzenie akcji informacyjnej o programie, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności do świadczeń.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. W zakresie oceny jakości świadczeń należałoby dodać ankietę satysfakcji rodziców/opiekunów z udziału ich dziecka w programie.

Autorzy przedstawili koszty jednostkowe (wykonania badania spirometrycznego oraz konsultacji lekarskiej) wynoszące 55 zł/os oraz planowane koszty całkowite (68 200 zł). Program będzie sfinansowany ze środków własnych Gminy-Miasta Grudziądz.

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

I. Projekt programu zdrowotnego dotyczy profilaktyki chorób układu oddechowego wśród młodzieży. Lista chorób układu oddechowego występujących u dzieci jest zbyt obszerna, aby móc dokonać oceny

przedmiotowego programu zgodnie z metodologią HTA. Autorzy powinni przede wszystkim doprecyzować problem zdrowotny, którego ma dotyczyć program.

W opisie problemu zdrowotnego szczególnie podkreślono problem występowania astmy oraz chorób alergicznych w populacji dzieci i młodzieży zamieszkującej teren jst. W związku z tym w ocenie przedmiotowego projektu programu skupiono się na ocenie zasadności wykonywania badania spirometrycznego w ww. schorzeniach.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów – W szkołach planuje się przeprowadzenie akcji informacyjnej o programie, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności do świadczeń.

III. Skuteczność działań – w projekcie programu odniesiono się do skuteczności planowanych działań.

IV. Autorzy przedstawili koszty jednostkowe (wykonania badania spirometrycznego oraz konsultacji lekarskiej) wynoszące 55 zł/os oraz planowane koszty całkowite (68 200 zł). Program będzie sfinansowany ze środków własnych Gminy-Miasta Grudziądz.

V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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 w zakresie wczesnego wykrywania chorób układu oddechowego u młodzieży” realizowany przez: miasto Grudziądz, AOTM-OT-441-117/2013, Warszawa, listopad 2013 r. i aneksu: Aneks do raportów szczegółowych „Programy profilaktyki astmy u dzieci – wspólne podstawy oceny”, Warszawa marzec 2011 r.

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

1. Nie dotyczy.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 338/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „Program edukacyjny z zakresu pierwszej
pomocy dla uczniów czwartych klas szkół podstawowych miasta
Katowice”**

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Program edukacyjny z zakresu pierwszej pomocy dla uczniów czwartych klas szkół podstawowych miasta Katowice”.

Uzasadnienie

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego. Projekt został opracowany w oparciu o schemat programu zdrowotnego rekomendowany przez AOTM, zawiera wszystkie istotne elementy w tym budżet całkowity i jednostkowy.

Program powinno się uzupełnić jedynie o opis oceny skuteczności planowanych działań.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Miasta Katowice z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej. Celem głównym programu jest nauczenie dzieci podstawowych, samodzielnych i świadomych zachowań w sytuacjach, w których są świadkami zagrożenia zdrowia lub życia. Ponadto autorzy, jako jeden z celów, założyli kształtowanie postawy etycznej związanej z udzielaniem pierwszej pomocy i kształtowanie poczucia odpowiedzialności za jakość udzielanej pomocy. Program jest skierowany do uczniów klas IV szkół podstawowych miasta Katowice. Rocznie programem ma zostać objętych 2 200 uczniów. Program ma być realizowany w latach 2014-2020. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 51 200 zł rocznie i zostaną w całości pokryte ze środków budżetu miasta.

Problem zdrowotny

Do głównych przyczyn zgonów w Polsce zalicza się choroby sercowo-naczyniowe, choroby nowotworowe oraz przyczyny zewnętrzne – wypadki komunikacyjne, samobójstwa, upadki, zatrucia, urazy etc. Przy rozpatrywaniu zagadnienia pierwszej pomocy przedmedycznej, stanowiącej przedmiot niniejszego programu zdrowotnego, najistotniejsze są stany zagrożenia życia, wynikające przede wszystkim ze zdarzeń nagłych, dlatego zgony z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn zewnętrznych na tym tle, należałoby szczególnie wyróżnić.

Zgony z przyczyn nagłych, takich jak nagłe zatrzymanie krążenia (NZK), stanowią ogromną liczbę wśród wszystkich przyczyn zgonów społeczeństwa. Szacuje się, iż w wyniku NZK w Polsce umiera ok. 80 tys. osób rocznie. Mimo tendencji malejącej wśród zgonów z przyczyn zewnętrznych, jaką można zaobserwować na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat, uzyskaną dzięki skoordynowaniu wszystkich podejmowanych w tym zakresie działań, a także edukacji społeczeństwa oraz uznaniu roli czynników psychologicznych i środowiskowych, jako generatorów wypadków, zgony z przyczyn zewnętrznych stanowią trzecią najczęstszą przyczynę zgonów. Wielu z nich można było zapobiec lub zniwelować ich negatywne następstwa poprzez na czas udzieloną pomoc. Obecnie przyjmuje się, że śmierć mózgu w następstwie nieodwracalnych zmian, wynikłych z niedotlenienia komórek mózgu, następuje u człowieka w ciągu 3-4 min od momentu zatrzymania krążenia. Zniszczenie kory mózgu, odpowiedzialnej za świadomość człowieka, spowoduje trwałą, nieodwracalną



jej utratę, chociażby inne części mózgu, bardziej odporne na niedotlenienie, udało się uratować, np. rdzeń przedłużony. Z wyżej przytoczonych parametrów wynika, że nawet w modelowo zorganizowanym systemie ratownictwa medycznego, szybki czas dotarcia karetki i udzielenie pomocy przez wykwalifikowaną kadrę nie uchroni osoby poszkodowanej, ponieważ pomoc potrzebna była natychmiast.

Alternatywne świadczenia

Obecnie kursy z zakresu pierwszej pomocy prowadzone są w Polsce zarówno przez firmy prywatne, jak i organizacje non-profit. Ponadto, kwestię nauczania pierwszej pomocy w szkołach gimnazjalnych i ponadgimnazjalnych regulują przepisy rozporządzenia Ministra Edukacji Narodowej z dnia 27 sierpnia 2012 r. w sprawie podstawy programowej wychowania przedszkolnego oraz kształcenia ogólnego w poszczególnych typach szkół (Dz. U. z 2012 r., poz. 977), wydane na podstawie delegacji zawartej w art. 22 ust. 2 pkt. 2 lit. a i b ustawy z dnia 7 września 1991 r. o systemie oświaty (Dz. U. z 2004 r. Nr 256, poz. 2572, z późn. zm.). Według przepisów, uczeń szkoły podstawowej potrafi opisać zasady udzielania pierwszej pomocy w niektórych urazach (stłuczenia, zwichnięcia, skaleczenia, złamania, ukąszenia, użądlenia), potrafi wezwać pomoc w różnych sytuacjach. W gimnazjach i szkołach ponadgimnazjalnych wprowadzany jest osobny przedmiot – Edukacja dla bezpieczeństwa, w ramach którego młodzież nabywa wiedzę z zakresu pierwszej pomocy, obejmującą m. in.: wzywanie pomocy, zasady bezpieczeństwa udzielania pierwszej pomocy, rozpoznanie stanu przytomności, układanie w pozycji bezpiecznej, wykonywanie CPR, postępowanie w przypadku krwotoku, porażenia prądem, wstrząsu, złamania, zwichnięcia, zatrucia, oparzenia, zadławienia etc.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Podsumowanie problemu decyzyjnego:

- najważniejszymi stanami zagrożenia życia, w których podjęcie działań ratunkowych przez przygodnych świadków ma istotne znaczenie dla przeżycia poszkodowanych są: utrata przytomności, nagłe zatrzymanie krążenia oraz urazy,
- brak odpowiednich umiejętności z zakresu pierwszej pomocy może skutkować niepodjęciem działań ratunkowych, co może wobec poszkodowanego prowadzić do: przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy i samodzielnej egzystencji, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby,
- odległe wyniki zabiegów resuscytacyjnych zależą w dużej mierze od szybkości podjęcia akcji przez przygodnych świadków. Szybkość podjęcia akcji wpływa nie tylko na przeżycie poszkodowanego, ale także na jego jakość życia,
- podjęcie resuscytacji przez świadków zdarzenia może 2–3 krotnie zwiększyć przeżywalność,
- obecnie szkolenia z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej są realizowane w szkołach podstawowych, gimnazjalnych i ponadgimnazjalnych, a także przez prywatne firmy szkoleniowe oraz organizacje non-profit.

Choć różne organizacje zajmujące się problematyką resuscytacji krążeniowo-oddechowej (takie jak AHA czy ERC) publikują własne wytyczne w tym zakresie, to są one oparte na Konsensusie ILCOR 2010. Najważniejsze rekomendacje zawarte w wytycznych to:

- przygodni świadkowie w znacznym stopniu wpływają na przeżywalność osób poszkodowanych,
- trening CPR jest bezpieczny w większości okoliczności, jednak osoby w nim uczestniczące powinny być przygotowane na wysiłek fizyczny, jaki trzeba podjąć w trakcie nauki,
- umiejętność prowadzenia BLS/AED może ulec zapomnieniu po 3–6 miesiącach, dlatego ważne jest powtarzanie szkoleń po 6 miesiącach (zalecenia ERC) lub maksymalnie po 2 latach (zalecenia AHA),
- kursy wideo lub komputerowe połączone z możliwością praktycznego ćwiczenia, które umożliwiają samodzielną naukę, mogą być efektywną alternatywą do kursów BLS/AED prowadzonych przez instruktorów,
- przygodni świadkowie niezwiązani z medycyną, jak i osoby z medycznym wykształceniem, powinni być najpierw uczeni prawidłowego prowadzenia uciśnięć klatki piersiowej; dopiero, kiedy opanują tę umiejętność powinni być uczeni prowadzenia sztucznego oddychania,
- zgodnie z wytycznymi AHA, używanie AED przez przygodnych świadków jest bezpieczne i efektywne, nawet jeśli jest używane bez wcześniejszego przeszkolenia (choć odnotowano kilka przypadków zdarzeń niepożądanych). Jakkolwiek wcześniejsze szkolenie z zakresu stosowania AED zwiększa gotowość ratowników do jego używania. Nowe badania sugerują, że wykonywanie uciśnięć klatki piersiowej w trakcie wykonywania defibrylacji może być także bezpieczne, zwłaszcza przy użyciu samoprzylepnych elektrod i rękawiczek,
- choć szkolenia z zakresu użycia AED są skuteczne i zwiększają chociażby szybkość przygotowania urządzenia do użycia, to AED powinny być dostępne także dla osób bez szkolenia – przynosi to korzyści dla osób poszkodowanych,

- zgodnie z wytycznymi ERC na 6 kursantów powinien przypadać jeden instruktor, jeden fantom oraz jeden AED,

- ważne jest nabycie umiejętności praktycznych, ponadto uczestnicy szkoleń powinni w trakcie dostawać informacje zwrotne na temat podejmowanych działań, gdyż zwiększa to efektywność nauki, a także wpływa na to jak długo wyuczone umiejętności pozostają w pamięci,

- zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Medycyny Ratunkowej (PTMR), szkolenia z zakresu pierwszej pomocy powinny obejmować następujące zagadnienia: łańcuch przeżycia, przyczyny i mechanizmy NZK u dorosłych, zasady prawidłowego nadawania sygnału „na ratunek” i wzywania ambulansu, zasada bezpieczeństwa ratującego i ratowanego, ocena poszkodowanego, postępowanie z nieprzytomnym prawidłowo oddychającym, metody bezprzyrządowego udrażniania dróg oddechowych, sztucznego oddychania i ucisków klatki piersiowej, sekwencja czynności resuscytacyjnych u dorosłych, ciało obce w drogach oddechowych u osoby dorosłej, przyczyny nagłego zatrzymania krążenia u dzieci i niemowląt – odmienności łańcucha ratowania życia, resuscytacja krążeniowo-oddechowa dziecka, resuscytacja krążeniowo-oddechowa niemowlęcia, ciało obce w drogach oddechowych u dziecka i niemowlęcia, nagłe zachorowania, zatrucia, wstrząs, wypadek komunikacyjny – zachowanie się w miejscu zdarzenia, urazy i obrażenia, działanie wysokiej i niskiej temperatury na organizm człowieka, podtopienie, porażenie prądem i piorunem, poród, półautomatyczna defibrylacja zewnętrzna; kurs powinien się zakończyć egzaminem,

- PTMR zaleca, aby kurs podstawowy z zakresu pierwszej pomocy trwał ok. 10h, wydaje się jednak, że jest to zbyt krótki czas na praktyczne opanowanie wszystkich poruszanych zagadnień (wymienione w punkcie wyżej);

w innych wytycznych nie określa się długości trwania kursu z zakresu CPR/AED; ważne jest, aby kursant na zakończenie potrafił samodzielnie przeprowadzić akcję ratunkową na manekinie.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych oraz stanu finansowania ze środków publicznych w Polsce i innych krajach.

Najważniejsze wnioski z odnalezionych publikacji:

- umiejętności praktyczne związane z udzielaniem pierwszej pomocy są z czasem zapominane, po upływie 6 miesięcy, tylko 7% osób jest w stanie bezpiecznie i efektywnie przeprowadzić BLS na manekinie,

- prowadzenie słabych jakościowo czynności ratunkowych jest bardziej efektywne niż ich niepodejmowanie,

- szkolenia oparte o nauczanie CPR/AED są skuteczniejsze niż szkolenia oparte o nauczanie samej CPR,

- szkolenie z wykorzystaniem sprzętu dostarczającego kursantom informacji zwrotnej jest skuteczniejsze niż szkolenie z wykorzystaniem tradycyjnego sprzętu, a kursanci sprawniej i na dłużej przyswajają sobie umiejętności związane z udzielaniem pierwszej pomocy,

- istnieją dobre dowody wskazujące na to, że trening prowadzony przez instruktorów bez wykształcenia medycznego, autotrening czy krótki trening są skutecznymi metodami nauczania pierwszej pomocy,

- prowadzenie CPR przez przygodnych świadków znacząco wpływa na przeżywalność osób poszkodowanych,

- trening w zakresie udzielania pierwszej pomocy w przypadku wystąpienia nagłego bólu w klatce piersiowej poprawia jakość podejmowanych działań, ponadto osoby przeszkolone w tym zakresie częściej podejmują się udzielania pierwszej pomocy,

- w badaniach podkreśla się potrzebę edukowania w zakresie postępowania w przypadku krwawienia z nosa czy oparzenia,

- szkolenie losowo wybranych osób bez wykształcenia medycznego jest porównywalne pod względem efektywności kosztowej z innymi inicjatywami z zakresu zdrowia publicznego,

- autorzy podsumowują, że różne metody prowadzenia szkolenia z CPR mogą skutkować poważnymi ograniczeniami w zakresie efektywności nauczania CPR,

- istnieją dowody, że członkowie rodzin osób po zawale mięśnia sercowego powinni być nauczani pierwszej pomocy; istnieje potrzeba uproszczenia i skrócenia wielu kursów z zakresu pierwszej pomocy, z jednoczesnym maksymalnym wydłużeniem czasu treningu prowadzonego na manekinie; wciąż powinno nauczać się sztucznego oddychania (nie tylko samych uciśnień klatki piersiowej), natomiast nie powinno nauczać się sprawdzania tętna przed podjęciem CPR przez przygodnych świadków bez wykształcenia medycznego; w trakcie kursów z zakresu pierwszej pomocy powinno informować się uczestników, że ryzyko zakażenia się w trakcie wykonywania resuscytacji jest bardzo niskie; ponadto powinno się informować uczestników o istnieniu zjawiska rozproszonej odpowiedzialności,

- metoda Cardiff, stosowana do oceny umiejętności prowadzenia BLS/AED, rekomendowana przez ILCOR, charakteryzuje się satysfakcjonującą trafnością wewnętrzną i zewnętrzną,

- wprowadzenie szkoleń z zakresu postępowania z pacjentami po urazie oraz z zakresu resuscytacji noworodków skutkowało znacznym obniżeniem śmiertelności w krajach rozwijających się, zależności tej jednak nie wykazano kiedy szkolenia dotyczyły innych obszarów pierwszej pomocy.

Wnioski z oceny projektu programu miasta Katowice

Przedmiotowy program został opracowany w oparciu o schemat programu zdrowotnego rekomendowany przez AOTM. Autorzy nie odnieśli się do skuteczności i bezpieczeństwa planowanych działań oraz do stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Niemniej jednak, zgodnie z poprzednimi opiniami Rady, wdrożenie programu może zwiększyć liczbę podejmowanych działań ratowniczych w przypadku zdarzeń zagrażających życiu lub zdrowiu i przetożyć się na zmniejszenie wskaźników umieralności ogólnej. Zgodnie z wytycznymi, podjęcie resuscytacji przez świadków zdarzenia może dwu-trzykrotnie zwiększyć przeżywalność i ocalić rocznie 100 tys. osób w Europie.

Celem głównym programu jest nauczenie dzieci podstawowych, samodzielnych i świadomych zachowań w sytuacjach, w których są świadkami zagrożenia zdrowia lub życia. Ponadto autorzy, jako jeden z celów założyli kształtowanie postawy etycznej związanej z udzielaniem pierwszej pomocy i kształtowanie poczucia odpowiedzialności za jakość udzielanej pomocy.

Cele szczegółowe powinny zostać doprecyzowane. Należy je sformułować tak, aby precyzyjnie wskazywały, w jaki sposób uczniowie powinni wykazać, że cel główny programu został osiągnięty oraz określać umiejętności i wiedzę, które będzie można skontrolować i ocenić. Przykładowo celem szczegółowym w niniejszym programie mogłoby być: nabycie umiejętności szybkiego reagowania i podejmowania decyzji w sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia, nabycie umiejętności odpowiedniego zachowania na miejscu zdarzenia oraz sposobu prowadzenia akcji ratunkowej, wzrost liczby uczniów znających numery alarmowe, nabycie umiejętności wzywania pogotowia ratunkowego i innych służb ratowniczych. Program jest skierowany do uczniów klas IV szkół podstawowych miasta Katowice. Rocznie programem ma zostać objętych 2 200 uczniów. Autorzy zakładają przeprowadzenie kursu z udzielania podstawowej pierwszej pomocy, który będzie obejmował takie zagadnienia jak: rozpoznanie zagrożenia, wstępne zabezpieczenie poszkodowanego i miejsca zdarzenia, nadanie sygnału „na ratunek”, podstawowe czynności resuscytacyjne dorosłych i dzieci, ułożenie poszkodowanego w pozycji bezpiecznej oraz inne podstawowe czynności ratunkowe zależne od rodzaju zagrożenia.

Kurs ma być prowadzony przez licencjonowanych i nielicencjonowanych ratowników medycznych, pielęgniarki ratunkowe z Wojewódzkiego Pogotowia Ratunkowego z Katowic. W przypadku zbyt małej liczby chętnych autorzy zwrócą się do instruktorów pierwszej pomocy, wolontariuszy PCK posiadających zaświadczenia o przebytych kursach z udzielania pierwszej pomocy, studentów starszych lat Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Zgodnie z zaleceniami kursy z zakresu pierwszej pomocy powinny być prowadzone przez certyfikowanych instruktorów Polskiego Towarzystwa Medycyny Ratunkowej.

Zgodnie z wytycznymi ERC na 6 kursantów powinien przypadać jeden instruktor, jeden fantom oraz jeden AED. Autorzy programu podają, że dzieci będą uczestniczyć w zajęciach całymi klasami. Nie podano jednak liczebności klas oraz liczby instruktorów, dlatego nie jest możliwe oszacowanie na ilu kursantów będzie przypadał jeden instruktor. Projekt programu powinien zostać uszczegółowiony o tę informację.

Polskie Towarzystwo Medycyny Ratunkowej zaleca, aby kurs podstawowy z zakresu pierwszej pomocy trwał ok. 10h. Autorzy zamierzają przeznaczyć na realizację kursu 16 godzin lekcyjnych – 6 godzin w formie wykładów z użyciem sprzętu multimedialnego oraz 10 godzin ćwiczeń na fantomach do nauki resuscytacji dorosłych i dzieci z wykorzystaniem podstawowego sprzętu ratunkowego.

Zgodnie z zaleceniami kurs powinien zakończyć się egzaminem. Projekt programu zakłada przeprowadzenie sprawdzianu wiedzy w formie pisemnej lub ustnej oraz zaliczenie praktyczne z resuscytacji na fantomach. Dodatkowo autorzy planują zorganizowanie zawodów międzyszkolnych z wiedzy i umiejętności udzielania pierwszej pomocy z nagrodami, które będą dodatkowym czynnikiem motywującym dzieci do czynnego udziału w kursie.

Zgodnie z wytycznymi umiejętność prowadzenia BLS/AED może ulec zapomnieniu po 3–6 miesiącach, dlatego ważne jest powtarzanie szkoleń po 6 miesiącach (zalecenia ERC) lub maksymalnie po 2 latach (zalecenia AHA). Autorzy zakładają powtórzenie szkoleń po dwóch/trzech latach wśród tych samych uczniów.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację.

Autorzy podali koszty jednostkowe – koszt realizacji 1 godziny zajęć (80 zł), koszt 8-godzinnej edycji programu dla jednej klasy (640 zł) oraz koszt dwóch edycji (16 godzin) dla jednej klasy (1 280 zł.). W związku z objęciem programem około 40 klas rocznie, planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 51 200 zł rocznie.

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 ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego.
- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - program jest skierowany do uczniów klas IV szkół podstawowych miasta Katowice. Rocznie programem ma zostać objętych 2 200 uczniów.
- III. Skuteczność działań - w projekcie programu nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań.
- IV. Podano koszty jednostkowe – koszt realizacji 1 godziny zajęć (80 zł), koszt 8-godzinnej edycji programu dla jednej klasy (640 zł) oraz koszt dwóch edycji (16 godzin) dla jednej klasy (1 280 zł.). W związku z objęciem programem około 40 klas rocznie, planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 51 200 zł rocznie. Koszty realizacji programu zostaną w całości pokryte ze środków budżetu miasta.
- V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Program edukacyjny z zakresu pierwszej pomocy dla uczniów czwartych klas szkół podstawowych miasta Katowice” realizowany przez: Miasto Katowice, AOTM-OT-441-113/2013, Warszawa, listopad 2013 r. i aneksu: Aneks do raportów szczegółowych „Programy edukacyjne w zakresie pierwszej pomocy przedmedycznej – wspólne podstawy oceny”, styczeń 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.