



**Protokół nr 38/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 9 grudnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Paweł Grieb
3. Marlena Jankowiak
4. Agata Maciejczyk
5. Aleksandra Michowicz
6. Tomasz Pasierski
7. Piotr Szymański
8. Marek Wroński
9. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Rafał Suwiński

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 pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Silgard (szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego) we wskazaniu: szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Imatynib w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
6. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: lanreotyd i oktreatyd we wskazaniach:
 - leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych;



- leczenie guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia.
7. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: lanreotyd i oktreetyd we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.
 8. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum we wskazaniach:
 - nadciśnienie tętnicze – u dzieci do 18 roku życia;
 - przewlekła choroba nerek – u dzieci do 18 roku życia;
 - leczenie renoprotekcyjne – u dzieci do 18 roku życia.
 9. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: captoprilum i enalaprilum we wskazaniach:
 - nadciśnienie tętnicze – u dzieci do 18 roku życia;
 - przewlekła choroba nerek – u dzieci do 18 roku życia;
 - leczenie renoprotekcyjne – u dzieci do 18 roku życia;
 - niewydolność serca – u dzieci do 18 roku życia.
 10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach:
 - zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego;
 - opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego;
 - leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego;
 - leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia;
 - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi.
 11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Uceris (budesonide) we wskazaniach:
 - leczenie chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
 - leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna.
 12. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:
 - 1) „Zapobieganie otyłości i nadwadze poprzez promowanie i wspieranie zmian nawyków żywieniowych, oraz wzrostu aktywności fizycznej wśród uczniów szkół gimnazjalnych prowadzonych przez Powiat Trzebnicki”;
 - 2) „Profilaktyka raka prostaty u mężczyzn, którzy ukończyli 50 rok życia” (Powiat Raciborski);
 - 3) „Program profilaktyki raka prostaty w Gminie Supraśl na lata 2014-2017”;
 - 4) „ABC dla przyszłych rodziców – program profilaktyczno-edukacyjny w zakresie edukacji przedporodowej” (Powiat Bieruński);
 - 5) „Edukacja przyszłych rodziców w szkole rodzenia” (Powiat Ciechanowski).
 13. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 7 stycznia 2014 r.
 14. Zamknięcie posiedzenia.

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

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

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-23/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18), zawieszona do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, kod EAN: 5909990617753, we wskazaniu: szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-28/2013 „Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej; kod ICD-10: D47”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.6 i 7. Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z raportów: Nr: AOTM-OT-434-15/2013 „Oktreotyd, Lanreotyd we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia” oraz Nr: AOTM-OT-434-16/2013 „Oktreotyd i lanreotyd w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych, w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia”.

Następnie projekty opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) oktreotyd i lanreotyd we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) oktreotyd i lanreotyd w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych, w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-434-15/2013 „Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – 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-DS-434-6/2013 „Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – 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.10.1. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-434-18/2013 „Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zaburzeniach krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnianiu wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego”.

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.

2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-434-14/2013 „Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w profilaktyce i leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z chorobami nowotworowymi”.

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.

3. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-434-12/2013 „Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w leczeniu i profilaktyce zmian zakrzepowozatorowych 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.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-36/2013 „Uceris (budesonide) tabletki á 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.13. W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 7 stycznia 2014 r.

Ad.12.1. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-179/2013 „Samorządowy program zapobiegania otyłości i nadwadze poprzez poprawę żywienia i aktywności fizycznej wśród młodzieży gimnazjalnej”.

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.

2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-121/2013 „Profilaktyka raka prostaty u mężczyzn, którzy ukończyli 50 rok 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.

3. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-181/2013 „Program profilaktyki raka prostaty w gminie Supraśl na lata 2014-2017”.

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-441-184/2013 „ABC dla przyszłych rodziców” – program profilaktyczno-edukacyjny w zakresie edukacji przedporodowej”.

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.

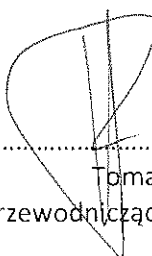
5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-186/2013 „Edukacja przyszłych rodziców w Szkole Rodzenia”.

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.15. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:40.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


.....
Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Przejrzystości



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.**

w sprawie oceny produktu Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej, do której należeć będą szczepionki przeciw HPV.

Rada sugeruje 30% odpłatność ze strony pacjenta, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka dla tej odpłatności.

Uzasadnienie

Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia tej właśnie dużej grupy dziewcząt jeszcze nie ma. W naszym kraju barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień jest ich wysoka cena. Z tego względu większość szczepień przeciwko HPV finansowana jest z funduszy samorządowych lub prywatnych.

Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wniosku o objęcie refundacją następującego produktu leczniczego: Silgard, Human papillomavirus vaccine, zawieszina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, kod EAN 5909990617753, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom



przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (łac. carcinoma cervicis uteri, ang. cervical cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%).

Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. human papilloma virus).

W Polsce co roku u 3 536 kobiet rozpoznaje się raka szyjki macicy, a 1 951 umiera z powodu tej choroby. Rak szyjki macicy jest szóstym najczęstszym nowotworem wśród kobiet oraz czwartym wśród kobiet między 15. a 44. r.ż. Na podstawie przeprowadzonych badań testowych na wykrycie wirusa HPV oszacowano, że w danym czasie 14,4% kobiet w populacji doświadczy infekcji wirusem HPV oraz, że 87,1 % inwazyjnych raków szyjki macicy związanych jest z wirusem HPV typu 16 oraz 18. Rak szyjki macicy stanowi w Polsce siódmą przyczynę zgonów kobiet z przyczyn nowotworowych oraz drugą wiodącą przyczynę śmierci kobiet między 15. a 44. r.ż.

Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Silgard jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby.

Alternatywne technologie medyczne

W związku z faktem, iż w chwili obecnej żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, brak jest możliwości porównania wnioskowanej technologii z inną refundowaną technologią medyczną. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie za alternatywną technologią medyczną można uznać inną szczepionkę anty HPV, a mianowicie Cervarix.

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla szczepionki Silgard w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, w analizie wnioskodawcy wskazano szczepionkę dwuwalentną Cervarix oraz placebo.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie clinicaltrials.gov, w tym:

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z grupą kontrolną: P007, P013, P015, P018, P019, P020, Yoshikawa 2013, Li 2012, Levin 2010, Kang 2008, NCT00411749 – dodatkowo, do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono badanie P016 (w badaniu Silgard był interwencją stosowaną zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej);
- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard ze szczepionką Cervarix (odnoszące się do bezpieczeństwa): Draper 2013, Nelson 2013, Einstein 2009;
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix: Costa Rica Vaccine Trial, PATRICIA, Sow 2013, Pedersen 2012, Kim 2011, Leroux-Roeis 2011, Schmeink 2011, Bhatla 2010, Kim 2010, Ngan

2010, Medina 2010, Konno 2009, Petaja 2009, Harper 2004, NCT00456807, NCT00345878, NCT00586339, NCT00779766, NCT00996125.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie porównujące Silgard z placebo oraz 5 badań dotyczących szczepionki Cervarix z wynikami na stronie clinicaltrials.gov.

Jakość włączonych badań w skali Jadad wahała się w granicach 1-5 pkt.

Głównymi ograniczeniami analizy wskazanymi przez wnioskodawcę były:

- krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. redukcji ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV.
- populacja objęta badaniami w świetle wnioskowanej populacji – dziewcząt w wieku 14 lat. W badaniach dla obu szczepionek populacją badaną były bowiem głównie kobiety w wieku 16-26, które w większości przeszły już inicjację seksualną.
- brak danych, pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności obu szczepionek. Ograniczenie to jest związane z heterogennością analizowanych populacji.
- główny oceniany punkt końcowy (VE), który uniemożliwia wykonanie pełnej syntezy ilościowej (metaanalizy).
- brak danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów otrzymujących Silgard lub Cervarix.

Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs grupa kontrolna (CTR)

Wykazano istotnie statystyczną przewagę nad grupą kontrolną w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Silgard dla następujących punktów końcowych:

- zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,03; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=93 (83; 97)]; spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,09 (0,03; 0,24), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=91 (76; 97)] oraz spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- zmian CIN2+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,28), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (72; 99)] oraz spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,49), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (51; 100)];
- zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,31), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (69; 99)];
- zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,48), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=97 (52; 100)];
- zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,25), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (75; 100)];
- zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,02; 0,14), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (86; 98)];
- zmian CIN związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,06 (0,01; 0,44), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (56; 99)];
- zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,08 (0,03; 0,21), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=92 (79; 97)];
- zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,04 (0,01; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (83; 99)];
- zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,24), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (76; 100)];

- zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,39), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (61; 99)];
- zmian EGL związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 4 badań, RR=0,02 (0,01; 0,07), RD= 0,01 (-0,01; -0,01), VE=98 (93; 99)];
- występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,08), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (92; 100)];
- występowania VIN 2/3 lub VaIN 2/3 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,01; 0,54), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,02 (0,01; 0,10), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=98 (90; 99)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,26), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (74; 99)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,13 (0,02; 0,71), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=87 (29; 98)];
- zmian EGL związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,60), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (40; 76)];
- występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,62), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (38; 76)];
- zmian VIN2/3, VaIN2/3 związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP [1 badanie, RR=0,18 (0,04; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=82 (18; 96)];
- zmian EGL/CIN+ związanych z zakażeniem HPV6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,01 (0,00; 0,09), RD= -0,03 (-0,04; -0,02), VE=99 (91; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,31), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (69; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związanych z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,68), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (32; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związanych z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,26), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=98 (74; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związanych z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,05 (0,00; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (18; 100)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorszych i/lub przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,12 (0,07; 0,21), RD=-0,05 (-0,06; -0,04), VE=88 (79; 93)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorszych i/lub przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,13 (0,06; 0,26), RD=0,03 (-0,04; -0,02), VE=87 (74; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorszych i/lub przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,75), RD=-0,029 (-0,046; -0,012), VE=96 (25; 100)];
- przewlekłej infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,11 (0,05; 0,21), RD= -0,05 (-0,06; -0,04), VE=89 (79; 95)];
- infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,01; 0,08), RD= -0,10 (-0,29; -0,08), VE=98 (92; 99)];

- infekcji HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,12), RD= -0,05 (-0,11; 0,02), VE=98 (88; 100)];
- infekcji HPV 11 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,47), RD= 0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (53; 99)];
- infekcji HPV 16 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,19), RD= -0,07 (-0,27; 0,13), VE=96 (81; 99)];
- infekcji HPV 18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,10 (0,02; 0,55), RD= -0,02 (-0,10; 0,05), VE=96 (81; 99)];

Brak przypadków raka szyjki macicy spowodowanych przez HPV 16/18 dla populacji PP oraz raka pochwy lub sromu związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Silgard a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka następujących punktów końcowych:

- zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=86 (-17; 98)];
- zmian CIN2+, AIS, raka spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,06 (0,00; 1,00), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=94 (0; 100)];
- zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=86 (-17; 98)];
- zmian CIN+, AIS, raka związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,17 (0,02; 1,38), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=83 (-38; 98)];
- występowania kłykcin kończystych związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,07 (0,00; 1,16), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- zmian EGL związanych z zakażeniem HPV6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,31 (0,01; 7,67), RD= -0,003 (-0,008; 0,003), VE=69 (-676; 99)];
- zmian EGL związanych z zakażeniem HPV16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,11 (0,01; 2,07), RD= -0,010 (-0,019; 0,000), VE=89 (-107; 99)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorszych i/lub przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV 6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorszych i/lub przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorszych i/lub przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,14 (0,02; 1,14), RD=-0,015 (-0,029; -0,001), VE=86 (-14; 98)];
- raka pochwy i sromu związanego z zakażeniem dowolnym wirusem HPV [1 badanie, RR=3,01 (0,12; 73,91), RD= 0,00 (0,00; 0,00), VE=-201 (-7291; 88)]

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano skuteczności praktycznej przedmiotowej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki bezpośredniego porównania szczepionek Silgard vs Cervarix – bezpieczeństwo.

W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do szczepionki Cervarix istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- jakiegokolwiek niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki szczepionki (Einstein 2009, RR=0,86 (0,74; 1,00) p=0,0430; RD=-0,060(-0,117; -0,002) p=0,0420);
- zmęczenia (metaanaliza, RR=0,81 (0,72;0,92), p=0,0008; RD=-0,10 (-0,15; -0,04); p=0,0007), w tym o stopniu nasilenia 3 (Einstein 2009,RR=0,40 (0,21; 0,77) p=0,0064; RD=-0,034 (-0,058; -0,011) p=0,0044);

- bólu stawów (Einstein 2009, RR=0,71 (0,55; 0,92) p=0,0094; RD=-0,063 (-0,110; -0,016) p=0,0086), w tym o stopniu nasilenia 3 (Einstein 2009, RR=0,23 (0,07; 0,81) p=0,0214; RD=-0,019 (-0,034; -0,004) p=0,0115);
- dolegliwości żołądkowo-jelitowych (Einstein 2009, RR=0,81 (0,67; 0,98) p=0,0264; RD=-0,063 (-0,118; -0,008) p=0,0254);
- bólu mięśni (Einstein 2009, RR=0,71 (0,57; 0,89) p=0,0025; RD=-0,080 (-0,131; -0,029) p=0,0022);
- jakiegokolwiek spodziewanego AE (Einstein 2009, RR=0,86 (0,82; 0,90) p=0,0000; RD=-0,135 (-0,174; -0,097) p=0,0000);
- bólu w miejscu iniekcji, w tym o stopniu nasilenia 3 (Einstein 2009, RR=0,20 (0,12; 0,32) p=0,0000; RD=-0,139 (-0,175; -0,103) p=0,0000); oraz umiarkowany/ciężki (Draper 2012, RR=0,29 (0,13; 0,64) p=0,0022; RD=-0,171 (-0,269; -0,072) p=0,0007);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia medycznie znaczących stanów klinicznych, wystąpienia choroby przewlekłej, wystąpienia choroby autoimmunologicznej, SAE (spośród SAE jedno zostało uznane za związane ze szczepieniem, tj. samoistne poronienie w grupie szczepionej szczepionką Silgard®), bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji (także >50 mm), opuchlizny w miejscu iniekcji (także >50 mm), gorączki (także $\geq 39^{\circ}\text{C}$), bólu głowy (także st. nasilenia 3. oraz umiarkowanego/ciężkiego), zmęczenia umiarkowanego/ciężkiego, dolegliwości żołądkowo-jelitowych st. nasilenia 3, bólu mięśni st. nasilenia 3., wysypki (także st. nasilenia 3.), pokrzywki (także st. nasilenia 3.), utraty apetytu (także umiarkowanej/ciężkiej), ciemnienia skóry, twardości, swędzenia, zaczerwienienia skóry, łuszczenia się oraz tkliwości.

Na podstawie ChPL Silgard, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: bóle głowy oraz działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (rumień, ból, obrzęk), nudności, bóle kończyn, gorączka, działania w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności (tzw. kosztowej efektywności) wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV typu 6, 11, 16 i 18 szczepionką Silgard w populacji dziewcząt 14-letnich w Polsce. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności

. Analizę przeprowadzono dla porównania szczepień ochronnych szczepionką Silgard z brakiem szczepień przeciw HPV.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie prac nad analizą odnaleziono stanowiska 17 międzynarodowych oraz narodowych organizacji i 5 rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania szczepionki Silgard w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się pozytywnie do zastosowania lub finansowania szczepionki.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-23/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18), zawieszona do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, kod EAN: 5909990617753 we wskazaniu: szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, listopad 2013.

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

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 255/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10: D47

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10: D47 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9, natomiast uważa za niezasadne usunięcie tego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie podkategorii D47.1 i D47.3.

Uzasadnienie

Kategoria międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10 oznaczona kodem D47 jest niejednorodnym zbiorem różnego rodzaju bardzo rzadko występujących chorób onkohematologicznych, dla których nie ma ogólnie akceptowanych sposobów leczenia. W ramach kategorii D47 wyróżnia się 6 podkategorii. Dla chorób zaliczanych do czterech z nich (D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9) nie znaleziono w piśmiennictwie medycznym żadnych przesłanek wskazujących na możliwą skuteczność imatynibu. W przypadku chorób zaliczanych do pozostałych dwóch podkategorii (D47.1 i D47.3) dane świadczące o skuteczności imatynibu są co prawda nieliczne i niezbyt wiarygodne - ale w tych chorobach nie są zalecane żadne terapie alternatywne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania imatynibu we wskazaniach ICD 10: D47 z rozszerzeniami.

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: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocyków i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze



Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, primary myelofibrosis) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

- D47.2 - Gammopatia monoklonalna

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Obraz kliniczny typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokaraimskiej niż kaukaskiej.

- D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postaci mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej samoistnej trombocytopenii (PT), podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek (> 1000*10⁹/l) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

Obraz kliniczny charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się < 40 rż.; bardzo rzadko < 20 rż

- D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych
- D47.9 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Imatynib jest lekiem będącym małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych. Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 roku, imatynib jest refundowany w ramach 3 programów zdrowotnych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”; „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, opisano opcje terapeutyczne w leczeniu schorzeń będących przedmiotem zlecenia MZ i zamieszczono w rozdziale 4.1.7. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia imatynibem we wnioskowanych wskazaniach. W publikacjach włączonych do przeglądu nie porównywano imatynibu z żadnym komparatorem. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach..

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu, natomiast w wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w leczeniu przedmiotowych wskazań.

Ponadto dla 4 wskazań nie odnaleziono żadnych badań na temat wykorzystania imatynibu w leczeniu następujących wskazań:

- Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (ICD-10: D47.0);
- Gammopatia monoklonalna (iCD-10: D47.2);
- Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (ICD-10: D47.7);
- Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślone (ICD-10: D47.9).

Dla pozostałych 3 wskazań odnaleziono badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków. Należy nadmienić, że ze względu na pozarejestryjne wskazanie ocenianego produktu oraz na rzadkość występowania niektórych jednostek chorobowych odnalezienie badań o wyższym stopniu referencyjności jest niemożliwe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych wyników badań dla poszczególnych wskazań:

Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku D47.1

Włączono 5 publikacji, w 4 z nich wykazano skuteczność imatynibu, jedna z publikacji wskazuje na brak skuteczności i wysoką toksyczność.

Nadpłytkowość samoistna krwotoczna (ICD-10: D47.3)

Włączono 2 publikacje, z czego jedna wykazała skuteczność imatynibu, zaś w drugiej terapia imatynibem w kojarzeniu z hydroksymocznikiem okazała się być skuteczna w leczeniu objawowym.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informacje o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza oraz o dwóch zakończonych badaniach we wskazaniu: czerwienica prawdziwa.

W włączonych do niniejszego raportu badaniach klinicznych i w charakterystyce produktu leczniczego wymienia się następujące działania niepożądane: zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica), zaburzenia oka (np. obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy), zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienienie twarzy, krwotok), zaburzenia układu oddechowego (duszności, krwawienie z nosa, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, biegunka, wymioty), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia

skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości) a także zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Skuteczność praktyczna

Brak danych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wg danych NFZ imatynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D47 w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 był przedmiotem 2 wniosków o refundację, w ramach czego wydano 3 zgody. W 2012 r. wartość refundacji imatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym wskazaniu wyniosła 41 738,40 zł, zaś w 2013 r. - 22 119,12 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych oraz serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 5 rekomendacji opracowanych przez Cancer Center Ontario, NICE oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Spośród włączonych do analizy rekomendacji 4 były pozytywne i jedna negatywna (dot. wysokich dawek imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej). Zgodnie z cytowanymi zaleceniami, imatynib w dawce standardowej jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Philadelphia. W rekomendacji NICE dodano, że dotyczy to przewlekłej fazy choroby. Imatynib zalecany jest u pacjentów opornych na leczenie lub wykazujących nietolerancję wcześniejszej terapii. Rekomendowane jest włączenie do terapii imatynibu w sytuacji, gdy stwierdza się progresję choroby. W rekomendacji NICE z 2012 roku nie rekomenduje się podawania wysokich dawek imatynibu w leczeniu szybko postępującej przewlekłej białaczki szpikowej.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 20 rekomendacji finansowych opublikowanych przez NHS, PBAC, CED, HAS oraz Ministry of Health and Long-Term Care Ontario. 13 pozytywnych rekomendacji finansowych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: przewlekła białaczka szpikowa (CML), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), agresywna mastocytoza systemowa (ASM) oraz choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD). 7 rekomendacji negatywnych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD), agresywna mastocytoza systemowa (ASM), nowotwory podścieliska układu pokarmowego.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

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-DS-431-28/2013, Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej; kod ICD-10: D47, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 339/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreotyd, lanreotyd 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 oktreotyd w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizm u dzieci do 18 roku życia.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że Oktreotyd jest skutecznym lekiem w hipoglikemii u dzieci do 18 roku życia. Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanreotydu u dzieci do 18 roku życia.

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 **oktreotyd, lanreotyd** 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 oktreotyd, lanreotyd, 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
760	Octreo tidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042715	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu 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
761		Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042913	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
762		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459612	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
763		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459711	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
598	Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz, 5909991094416	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
599		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz, 5909991094515	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia
600		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909991094614	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie hiperinsulinizmu 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

U dzieci najważniejszą przyczyną hipoglikemii we wczesnym dzieciństwie jest wrodzony hiperinsulinizm (CHI – ang. congenital hiperinsulinism, czyli PHHI – ang. persistent hiperinsulinemic hypoglycemia of infancy), jest on najważniejszą przyczyną hipoglikemii we wczesnym dzieciństwie. Wrodzony hiperinsulinizm obejmuje różne defekty genetyczne, manifestujące się klinicznie objawami spowodowanymi hipoglikemią, której towarzyszy nasilona sekrecja insuliny.

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna (HH) to wspólny termin dla określenia stanu chorobowego spowodowanego różnymi przyczynami. Najważniejszą przyczyną zaburzeń hipoglikemicznych u niemowląt i dzieci jest hiperinsulinizm. Przyczyny HH mogą być wrodzone (hiperinsulinizm wrodzony), wtórne do pewnych czynników ryzyka (takich jak np. cukrzyca u matki, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, zamartwica okołoporodowa) związanych z zespołami rozwojowymi (takich jak Beckwith-Wiedemann, Costello i Kabuki) lub z innych rzadkich przyczyn, takich jak zespół poresekcyjny, guz insulinowy, mutacja genu receptora insuliny lub zaburzeń metabolicznych jak np. wrodzone zaburzenia glikozylacji i tyrozinemii typu 1. Przejściowe formy HH są typowe dla przyczyn wtórnych (wyżej wymienionych), wrodzony hiperinsulinizm (CHI) jest zazwyczaj trwały.

W Europie częstość hiperinsulinizmu uwarunkowanego genetycznie waha się od 1/27 000 (w Irlandii) do 1/40 000 (Finlandia), a nawet 1/50 000 (Holandia, Norwegia).

Około 1/4 noworodków z CHI ma dużą, urodzeniową masę ciała, podobnie jak noworodki matek chorujących na cukrzycę. Hipoglikemia u chorych z CHI może mieć charakter nawrotowy lub może utrzymywać się stale. Pierwsze, niespecyficzne objawy CHI to zwiotczenie, niechęć przyjmowanie posiłków, letarg. Objawy hipoglikemii w ostrej postaci tej choroby, takie jak: napady bezdechu z sinicą, uogólnione drgawki, śpiączka, mogą pojawiać się już w najwcześniejszym okresie

noworodkowym. Te objawy towarzyszą ciężkiej postaci CHI, która prawie zawsze jest oporna na leczenie farmakologiczne i może powodować nieodwracalne uszkodzenie mózgu na skutek hipoglikemii. W umiarkowanej postaci CHI, hipoglikemia i najczęściej łagodne objawy kliniczne z nią związane mogą pojawić się kilka tygodni, a nawet kilka miesięcy po urodzeniu. Łagodna postać choroby jest rozpoznawana w późnym dzieciństwie, a nawet u dorosłych.

Hiperinsulinemiczna hipoglikemia może być przyczyną drgawek u dzieci z prawidłowym zapisem EEG. Wrodzony hiperinsulinizm jest jednostką chorobową niejednorodną, między innymi również pod względem histopatologicznym. Znana jest postać ogniskowa i dyfuzyjna choroby, które różnią się nie tylko powierzchnią zmian, ale również są one odmienne morfologicznie. Początkowo utożsamiano postać dyfuzyjną CHI z nesidioblastosis, to jest z rozszanym namnażaniem komórek beta trzustki z nabłonka przewodów trzustkowych, tak jak w okresie płodowym. Obecnie wiadomo, że nesidioblastosis nie ma powiązania z CHI. U chorych z ogniskową postacią CHI, hiperplazja komórek beta wysp trzustki jest ograniczona do niewielkiej powierzchni (kilku mm do 1 cm). Postać ogniskowa ma łagodniejszy przebieg niż postać dyfuzyjna.

W leczeniu zachowawczym CHI są stosowane: wlewy dożylnie z glukozą, diazoksyd, diazoksyd razem z innymi lekami hiperglikemizującymi, takimi jak: analogi somatostatyny (np.: oktreotyd), antagoniści kanału wapniowego (np.: nifedypina), glukagon, glikokortykosteroidy. CHI jest często oporny na leczenie zachowawcze i w postaciach o ostrym przebiegu jest często konieczna interwencja chirurgiczna. Wykonywana jest częściowa pankreatektomia, gdy są zmiany ogniskowe, lub znaczna pankreatektomia, dotycząca 95%, a nawet większej ilości trzustki, w zmianach dyfuzyjnych. Przebieg CHI jest łagodniejszy u niemowląt niż u noworodków, które gorzej tolerują hipoglikemię.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny;
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez arginina;
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią)

ChPL Sandostatin

Oktreotyd (Sandostatin) zarejestrowany jest:

- w leczeniu objawowym i w celu zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne.
- w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.
- w łagodzeniu objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak: rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma (nowotwory wydzielające polipeptydy jelitowe działające na naczynia), glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), zwykle z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy

protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H₂, insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, GRFoma.

- w nie poddających się leczeniu biegunkach u pacjentów z AIDS.
- w zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki.
- w nagłym postępowaniu w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby (w połączeniu ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków).

Oktreotyd LAR (Sandostatin LAR) zarejestrowany jest:

- w leczeniu pacjentów z akromegalią
- w leczeniu objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, GRFoma.
- w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym.

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny. Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E₁ wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię. Lanreotyd wykazuje znacznie wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna, a ponadto cechuje się dłuższym czasem działania.

ChPL Somatuline Autogel

Somatuline Autogel (lanreotyd) zarejestrowany jest:

- w akromegalii, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii:
 - w leczeniu objawów związanych z akromegalią;
 - w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii większości ekspertów klinicznych brak jest technologii, które mogłyby zastąpić oktreotyd. Ewentualną alternatywą pozostają dożylnie wlewy glukozy lub leczenie chirurgiczne. W przypadku lanreotydu eksperci nie wskazali technologii alternatywnych. Zgodnie z wytycznymi, lekiem mającym zastosowanie w hiperinsulinizmie, a zarejestrowanym w leczeniu hipoglikemii o różnym podłożu, jest diazoksyd.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach medycznych odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia. Wszystkie dotyczyły zastosowania oktreotydu. Badań dotyczących lanreotydu nie odnaleziono. W badaniu Le Quan Sang 2012 autorzy uznali oktreotyd LAR za lek skuteczny, dobrze tolerowany w populacji pacjentów z hiperinsulinizmem opornym na diazoksyd. Zastosowanie oktreotydu LAR również uprościło terapię. Według autorów badania Glaser 1989, oktreotyd jest przydatny w leczeniu przed- i pooperacyjnym większości noworodków

z hiperinsulinemiczną hipoglikemią. W wybranych przypadkach oktreotyd może stanowić opcję w długoterminowym leczeniu zastępując pankreatektomię. W badaniu Kirk 1988, oktreotyd uznano za skuteczny w krótkotrwałej terapii pacjentów z hipoglikemią hiperinsulinemiczną. Wyniki badania Thornton 1993 sugerują, iż podanie oktreotydu może być pomocne w ostrym lub długotrwałym leczeniu wrodzonego hiperinsulinizmu w przypadku ograniczonej liczby przypadków.

Dodatkowe informacje na temat wyników leczenia hiperinsulinizmu w grupie 31 pacjentów z całej Polski przekazał Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Wynika z nich, iż u wszystkich pacjentów leczonych za pomocą oktreotydu (n=8) zaobserwowano poprawę glikemii. Oktreotyd u tych pacjentów stosowano głównie w okresie przedoperacyjnym, w celu wyrównania glikemii.

Do najczęściej występujących (kategoria „bardzo często” tj. $\geq 1/10$) działań niepożądanych (DN) wymienianych w ChPL Somatuline Autogel (lanreotyd) należały: biegunka, wolne stolce, ból brzucha oraz kamica żółciowa. Natomiast w przypadku preparatów Sandostatin (oktreotyd) i Sandostatin Lar (oktreotyd lar) były to: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia oraz ból w miejscu podania.

W opinii jednego eksperta klinicznego i niektórych wytycznych klinicznych stosowanie oktreotydu u noworodków i niemowląt może wiązać się z ryzykiem martwiczego zapalenia jelit.

Doświadczenie ze stosowaniem produktów leczniczych Sandostatin i Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone. W przypadku Somatuline Autogel nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

NFZ przeznaczył na refundację pacjentów poniżej 18 r.ż. kwotę w wysokości: ok. 33,57 tys. PLN licząc od marca 2012 r. i ok. 16,45 tys. do października 2013 r. w przypadku oktreotydu, natomiast nie zrefundował żadnego opakowania w 2012 r. i udzielił refundacji na kwotę ok. 14,61 tys. PLN do października 2013 r. dla lanreotydu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 7 rekomendacji: 2 stanowiły zalecenia organizacji medycznych, pozostałe 5 to przeglądy stosowanych metod leczenia. Oktreotyd jest zalecany najczęściej jako lek II rzutu, szczególnie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie diazoksydem. Oktreotyd może być zastosowany w leczeniu pooperacyjnym u dzieci z postacią rozsianą, u których stwierdza się hipoglikemię pomimo wykonania subtotalnej pankreatektomii, jednocześnie nie jest zalecany w leczeniu przedoperacyjnym u noworodków z CHI z powodu niepowodzenia leczenia oraz ryzyka martwiczego zapalenia jelit.

W publikacjach nie odnaleziono informacji na temat zastosowania w hiperinsulinizmie lanreotydu.

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-434-15/2013, Oktreotyd, Lanreotyd we wskazaniu: leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia. 05.12.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 340/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: oktreotyd, lanreotyd 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: oktreotyd, lanreotyd w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych.

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: oktreotyd w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lanreotyd w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: leczenie guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna wskazują, że Oktreotyd i Lanreotyd skutecznie leczą objawy hipersekcji w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Wskazują również na przydatność Oktreotydu w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia. Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanreotydu u dzieci do 18 roku życia.

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 **oktreotyd, lanreotyd** 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 oktreotydy, lanreotydy, 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
760	Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042715	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotydy	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
761		Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp.a 1 ml, 5909990042913	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotydy	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
762		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459612	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotydy	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
763		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, 5909990459711	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotydy	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
598	Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz, 5909991094416	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
599		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz, 5909991094515	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę
600		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909991094614	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę

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

Nowotwory neuroendokryne (NET) to guzy wywodzące się z rozproszonego układu endokrynnego, obejmującego m.in.: przewód pokarmowy (żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy, jelito grube i odbytnica), trzustkę, płuca, niekiedy klasyfikuje się do nich także tarczycę (rak rdzeniasty), piersi, grasicę, jądra, jajniki. NET czynne hormonalnie wydzielają hormony i/lub aminy biogenne, w ilości pozwalającej na wywołanie objawów, np. zespołu rakowiaka (zaczerwienienie, biegunka, ból brzucha). Częstość występowania NET szacuje się na 2,5/100 000 osób.

Guz insulinowy jest najczęstszym czynnym NET trzustki (>99%), mniej niż 10% jest złośliwa. Zapadalność na niego wynosi 1-2/mIn/rok. Charakteryzuje się występowaniem hipoglikemii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny;
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę;
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią)

ChPL Sandostatin

Oktreotyd (Sandostatin) zarejestrowany jest:

- w leczeniu objawowym i w celu zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne.
- w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.
- w łagodzeniu objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak: rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma (nowotwory wydzielające polipeptydy jelitowe działające na naczynia), glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), zwykle z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H₂, insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, GRFoma.
- w nie poddających się leczeniu biegunkach u pacjentów z AIDS.
- w zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki.
- w nagłym postępowaniu w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby (w połączeniu ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków).

Oktreotyd LAR (Sandostatin LAR) zarejestrowany jest:

- w leczeniu pacjentów z akromegalią
- w leczeniu objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, GRFoma.
- w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym.

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny. Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP

(żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię. Lanreotyd wykazuje znacznie wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna, a ponadto cechuje się dłuższym czasem działania.

ChPL Somatuline Autogel

Somatuline Autogel (lanreotyd) zarejestrowany jest:

- w akromegalii, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii:
 - w leczeniu objawów związanych z akromegalią;
 - w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

Alternatywne technologie medyczne

Brak danych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej włączono dwie publikacje (Jana 2010, Chaturvedi 2008) opisujące stosowanie oktreotydu u dzieci. Przypadek 12-letniego chłopca ze złośliwą insulinomą, u którego terapia oktreotydem nie spowodowała zmniejszenia hipoglikemii, dopiero zastosowanie oktreotydu z diazoksydem ustabilizowało poziom glukozy we krwi. Podobnie u 1,5 rocznej dziewczynki z uporczywą hiperinsulinową hiperglikemią prowadzącą do złośliwej insulinomy stosowano terapię oktreotydu z diazoksydem (po usunięciu trzustki), która ustabilizowała poziom glukozy we krwi.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania lanreotydu w populacji pediatrycznej z insulinomą.

W analizie uwzględniono pięć przeglądów systematycznych (Ludlam 2010, Faivre 2010, Vinik 2010, Klibanski 2010, Modlin 2008) dotyczących stosowania analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) bez określenia wieku w leczeniu objawów związanych z czynnymi NET. We wszystkich przeglądach podano, że analogi somatostatyny zmniejszają lub łagodzą występowanie objawów, głównie: biegunki i zaczerwienienia. Są one dobrze tolerowaną terapią, ale mogą powodować występowanie: bólu i zawrotów głowy, nudności po podawaniu oktreotydu Lar czy też bólu brzucha, biegunki, zmęczenia po podaniu lanreotydu ($\geq 15\%$). Leczenie analogami somatostatyny wiąże się z ryzykiem kamicy żółciowej.

Według ChPL do bardzo częstych działań niepożądanych po terapii oktreotydem należą: biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, ból w miejscu podania, natomiast po leczeniu lanreotydem – biegunka, wolne stolce, ból brzucha, kamica żółciowa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w latach 2012 (marzec-grudzień) i 2013 (styczeń-październik) w refundowanych wskazaniach (rejestracyjnych i pozarejestracyjnych):

w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia:

- oktreotyd zrefundowano dla 22 osób w wysokości ok 33,57 tys. PLN w 2012 r. i 14 chorych w wysokości ok. 16,45 tys. PLN w 2013 r.,
- lanreotydu nie zrefundowano dla żadnego pacjenta w 2012 r. i dla 2 osób w wysokości ok. 14,61 tys. PLN w 2013 r.;

w populacji ogólnej:

- oktreotyd zrefundowano u 987 osób w wysokości: ok. 9,77 mln PLN w 2012 r. i 1374 osób w wysokości ok. 15,01 mln PLN w 2013 r.,

- lanreotyd zrefundowano u 1996 osób w wysokości 18,01 mln PLN w 2012 r. i 1748 osób w wysokości ok. 15,32 mln PLN w 2013 r..

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, w których analogi somatostatyny (5) lub sam oktreotyd (1) mogą być rozważone w leczeniu insulinoma, jednak terapia ta musi być dokładnie monitorowana, gdyż może pogarszać hipoglikemię. W 1 wytycznej praktyki klinicznej podkreślono, że analogi somatostatyny mogą być nieskuteczne u pacjentów nieposiadających receptorów somatostatynowych. W żadnej z wytycznych klinicznych nie odniesiono się do wieku pacjentów, u których mogą być stosowane.

15 organizacji wydających wytyczne kliniczne zaleca stosowanie analogów somatostatyny (14) lub samego oktreotydu (1) w kontrolowaniu objawów związanych z hipersekrecją w czynnych nowotworach neuroendokrynnych, w tym także objawów związanych z przerzutami. W 3 wytycznych podkreślono podobną skuteczność oktreotydu i lanreotydu w tłumieniu objawów, w związku z czym mogą być dla siebie alternatywą.

Odnaleziono także 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania oktreotydu m.in. w zespole rakowiaka w specjalistycznej opiece zdrowotnej (2) oraz oktreotydu (1) i lanreotydu (1) w insulinomie, gdy nie można przeprowadzić operacji lub wcześniejsze leczenie jest nieskuteczne. Dodatkowo zaznaczono, że terapia oktreotydem Lar i lanreotydem Autogel jest bezpieczna u młodzieży.

Doświadczenie ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających oktreotyd u dzieci jest ograniczone. W przypadku lanreotydu nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

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-434-16/2013, Oktreotyd i lanreotyd: w leczeniu objawów hipersekrekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; w leczeniu guzów wydzielających insulinę u dzieci do 18 roku życia. 05.12.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 341/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia 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: benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia 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: atenololum w nadciśnieniu tętniczym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, w przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia, oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających atenololum w nadciśnieniu tętniczym u dzieci do 18 roku życia.



Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: *benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum* oraz *telmisartanum* nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

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 **atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum** 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 **atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum**, 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
108	Atenololum	Atenolol Sanofi 25, tabl. , 25 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990370610	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
109		Atenolol Sanofi 50, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990011414		
199	Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990118816	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
200		Lotensin, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990118915		
201		Lotensin, tabl. powl., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990119011		
224	Candesartanum	Atacand, tabl. , 8 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990430017	45.0, Anatagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
225		Atacand, tabl. , 8 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990430024		
226		Atacand, tabl. , 16 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990430123		
672	Losartanum	Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990702886	45.0, Anatagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
673		Cozaar, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990674411		
674		Cozaar, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991073428		
675		Lakea, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991108212		
676		Lorista, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990638659		
677		Lorista, tabl. powl., 50 mg, 56 tabl., 5909990649112		
678		Lorista, tabl. powl., 50 mg, 84 tabl. (6 blist.po 14 szt.), 5909990649129		
679		Lorista, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990818914		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
680		Losacor, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991055110		
681		Losagen, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990639885		
682		Losagen, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990639908		
683		Losargamma, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. powl., 5909990947164		
684		Losartan Arrow, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl., 5909990769469		
685		Losartic, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990621439		
686		Lozap 50, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl., 5909990573905		
687		Presartan, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990724345		
688		Presartan, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990724352		
689		Rasoltan 50, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990085644		
690		Sarve 50 mg, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990045594		
691		Stadazar, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990079575		
692		Xartan, tabl. powl., 50 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990481118		
1261	Valsartanum	Axudan, tabl. powl., 0,08 g, 28 tabl., 5909990830961	45.0, Anatagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
1262		Axudan, tabl. powl., 0,16 g, 28 tabl., 5909990831067		
1263		Bespres, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990751594		
1264		Bespres, tabl. powl., 160 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990751877		
1265		Diovan, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl., 5909990929115		
1266		Diovan, tabl. powl., 160 mg, 28 tabl., 5909990929214		
1267		Diovan, tabl. powl., 160 mg, 14 tabl., 5909990929238		
1268		Nortivan, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990726776		
1269		Nortivan, tabl. powl., 160 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990726844		
1270		Tensart, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990681877		
1271		Tensart, tabl. powl., 160 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990682065		
1272		Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990074969		
1273		Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg, 60 tabl., 5909990818983		
1274		Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990074945		
1275		Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg, 60 tabl., 5909990818853		
1276		Valsargen, kaps. twarde, 80 mg, 28 kaps., 5909990856954		
1277		Valsargen, kaps. twarde, 160 mg, 28 kaps., 5909990857081		
1278	Valzek, tabl., 80 mg, 28 tabl., 5909990681761			

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1279		Valzek, tabl. , 160 mg, 28 tabl. , 5909990681785		
1280		Zelvartan, tabl. powl., 80 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990688531		
1281		Zelvartan, tabl. powl., 160 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990688722		
928	Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., 5909990707010	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
929		Accupro 20, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990707119		
930		Accupro 40, tabl. powl., 40 mg, 28 tabl., 5909991080129		
931		Accupro 5, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., 5909990706914		
932		Acurenal, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991125417		
933		Acurenal, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991125516		
934		Acurenal, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991125615		
935		Aprilgen 10mg, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014439		
936		Aprilgen 20mg, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990014460		
937		Aprilgen 40mg, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014507		
938		Aprilgen 5mg, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990014354		
939		Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215737		
940		Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215805		
941		Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215898		
942		Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990215980		
943		Ramiprilum		
944	Ampril 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg, 60 tabl., 5909990571475			
945	Ampril 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990571499			
946	Ampril 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg, 60 tabl., 5909990571505			
947	Apo-Rami, tabl. , 2,5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990653355			
948	Apo-Rami, tabl. , 5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990653362			
949	Apo-Rami, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990653379			
950	Axtil, tabl. , 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990337958			
951	Axtil, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990337972			
952	Axtil, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990337989			
953	Mitrip, tabl. , 2,5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909991110611			

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
954		Mitrip, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909991110710		
955		Piramil 10 mg, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990661756		
956		Piramil 2,5 mg, tabl. , 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990212170		
957		Piramil 5 mg, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990212248		
958		Polpril, kaps. twarde, 5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990694631		
959		Polpril, kaps. twarde, 10 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990694655		
960		Ramicor, kaps. twarde, 10 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990052653		
961		Ramicor, kaps. twarde, 2,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990644551		
962		Ramicor, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990644575		
963		Ramistad 10, tabl. , 10 mg, 28 tabl. , 5909990017461		
964		Ramistad 2,5, tabl. , 2,5 mg, 28 tabl. , 5909990017447		
965		Ramistad 5, tabl. , 5 mg, 28 tabl. , 5909990017454		
966		Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047987		
967		Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047949		
968		Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047963		
969		Tritace 10, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990916016		
970		Tritace 2,5, tabl. , 2,5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990478217		
971		Tritace 5, tabl. , 5 mg, 28 tabl. , 5909990478316		
972		Vivace 10 mg, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990610532		
973		Vivace 2,5 mg, tabl. , 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990610440		
974		Vivace 5 mg, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990610495		
1169	Telmisartanum	Micardis, tabl. , 40 mg, 28 tabl. , 5909990440726	45.0, Anatagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne - u dzieci do 18 roku życia
1170		Micardis, tabl. , 80 mg, 14 tabl., 5909990440818		
1171		Micardis, tabl. , 80 mg, 28 tabl. , 5909990440825		
1172		Pritor, tabl. , 40 mg, 28 tabl. , 5909990463428		
1173		Pritor, tabl. , 80 mg, 14 tabl., 5909990463510		
1174		Pritor, tabl. , 80 mg, 28 tabl. , 5909990463527		

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

Przewlekła choroba nerek to stan, w którym spełnione jest przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

1. Czynnościowe lub strukturalne uszkodzenie nerek utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, objawiające się:
 - nieprawidłowościami morfologicznymi lub
 - nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu bądź też nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych
2. GFR <60 ml/min/1,73 m² trwające przez powyżej 3 miesiące, z uszkodzeniem nerek albo bez uszkodzenia nerek.

Nadciśnienie tętnicze (choroba nadciśnieniowa) – przewlekła choroba układu krążenia, która charakteryzuje się stale lub okresowo podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi zarówno skurczowym (górnym), jak i rozkurczowym (dolnym).

Leczenie renoprotekcyjne polega na podawaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów obniżających ciśnienie tętnicze i nasilenie białkomoczu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Atenololum	Działanie leków opartych na danej substancji czynnej polega na zablokowaniu pewnego typu receptorów, nazywanych receptorami adrenergicznymi typu beta. Są to receptory pobudzane w warunkach fizjologicznych przez uwalnianą po aktywacji współczulnego układu nerwowego adrenalinę lub noradrenalinę
Benazeprilum	Hamuje wszystkie reakcje wywoływane przez angiotensynę II, tzn. skurcz naczyń krwionośnych, pobudzenie wydzielania aldosteronu oraz zwiększa pojemność minutową serca. Ponadto hamuje rozkład bradykininy, co prawdopodobnie ma istotne znaczenie dla działania hipotensyjnego. Obniża ciśnienie tętnicze krwi we wszystkich okresach nadciśnienia tętniczego, niezależnie od pozycji ciała.
Candesartanum	W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego, w wyniku zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca.
Losartanum	Zarówno losartan potasu jak i jego farmakologicznie czynny metabolit (kwas karboksylowy) selektywnie wiążą się z receptorem AT1 blokując efekty działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi jej syntezy; nie wiążą się i nie blokują innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych istotnych dla regulacji w układzie krążenia
Valsartanum	Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, blokując efekty działania angiotensyny II. Nie wykazuje aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT1, nie jest też inhibitorem kininazy II. Nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych, które odgrywają rolę w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego.
Quinaprilum	Metabolitem chinaprylu jest chinaprylat, który jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor konwertazy angiotensyny ACE). Konwertaza angiotensyny katalizuje przemianę angiotensyny I w angiotensynę II, która powoduje zwężenie naczyń krwionośnych i zwiększenie ciśnienia krwi. Chinaprylat powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu, katecholamin, argininy i wazopresyny w osoczu i tkankach, natomiast zwiększenie stężenia kinin, zwiększenie stężenia prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu przez chinaprylat powoduje wzmoczone wydzielanie sodu z moczem i zatrzymanie potasu w organizmie. Zmniejsza naczyniowy opór obwodowy i obniża ciśnienie tętnicze, ciśnienie w tętnicy płucnej, obciążenie wstępne, obciążenie następcze, zwiększa objętość wyrzutową, zwiększa przepływ krwi przez nerki, zwiększa wartość wskaźnika sercowego.
Ramiprilum	Podanie ramiprylu prowadzi do zmniejszenia stężenia angiotensyny II w osoczu, zwiększenia aktywności reninowej osocza oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu, co wiąże się z rozszerzeniem obwodowych naczyń krwionośnych i obniżeniem oporu obwodowego
Telmisartanum	Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu we krwi. Nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), dzięki czemu nie nasila efektów działania zależnych od bradykininy.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz medycznych odnaleziono 8 badań RCT oceniających skuteczność leczenia hipotensyjnego u dzieci do lat 18. Badania oceniały skuteczność i bezpieczeństwo walsartanu, kandesartanu i losartanu. Nie odnaleziono badań RCT dla pozostałych

leków (atenolol, benazepril, quinapril, ramipril, kaptopril, telmisartan) oceniających ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu nadciśnienia u dzieci. Radomizowane badania pierwotne dotyczyły przede wszystkim leczenia walsartanem. W badaniach okazał się skuteczny w redukcji średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w odniesieniu do wyjściowych wartości ciśnienia w ciągu około 26 tygodni. Jego skuteczność jest podobna do enalaprilu, także u dzieci z nadwagą. Zaobserwowano także zależność odpowiedzi na leczenie od dawki walsartanu. Także losartan i kandesartan okazały się skutecznymi i dobrze tolerowanymi lekami hipotensyjnymi w leczeniu nadciśnienia u dzieci lat. Przeprowadzony przegląd systematyczny pokazuje, że antagoniści receptora angiotensyny II mogą odgrywać rolę w terapii nadciśnienia i nefropatii u dzieci bez względu na pierwotną przyczynę tych chorób. Są skuteczne i dobrze tolerowane. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano cztery badania pierwotne, oceniające ramipril i losartan w przewlekłej chorobie nerek i działaniu renoprotekcyjnym. Ramipril i losartan są wydają się skutecznymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi i proteinurię u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Profil bezpieczeństwa u dzieci jest dobry. Losartan wpływa na redukcję proteinurii w okresie powyżej trzech miesięcy, wymaga więc dłuższego okresu leczenia.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie natrafiono w bazach FDA, EMA, URPL na komunikaty bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne opracowane przez American Family Physician, European Society of Hypertension, Hellenic Society of Hypertension i National High Blood Pressure Education Program. Wszystkie spośród włączonych do analizy rekomendacji były pozytywne. Oceniane substancje należą do leków z grup selektywnych beta-adrenolityków, antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów konwertazy angiotensyny, które rekomendowane są w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia.

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-DS-434-15/2013, atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 342/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum i enalaprilum 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: captoprilum, enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

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 **captoprilum i enalaprilum** 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 captoprilum i enalaprilum, 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 pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
229	Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495238	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne oraz niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia
230		Captopril Polfarmex, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495337		
231		Captopril Polfarmex, tabl., 12,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990830817		
431	Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014934	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne i nadciśnienie tętnicze - u dzieci do 18 roku życia
432		Enarenal, tabl., 5 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990014958		
433		Enarenal, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990015030		
434		Enarenal, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990015054		
435		Enarenal, tabl., 20 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990020829		
436		Enarenal, tabl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990020836		
437		Mapryl, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990374137		
438		Mapryl, tabl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990374243		
439		Mapryl, tabl., 5 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422364		
440		Mapryl, tabl., 20 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422371		
441		Mapryl, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422388		
442		Mapryl, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990440535		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” 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

Przewlekła choroba nerek to stan, w którym spełnione jest przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

1. Czynnościowe lub strukturalne uszkodzenie nerek utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, objawiające się:
 - nieprawidłowościami morfologicznymi lub
 - nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu bądź też nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych
2. GFR <60 ml/min/1,73 m² trwające przez powyżej 3 miesiące, z uszkodzeniem nerek albo bez uszkodzenia nerek.

Nadciśnienie tętnicze (choroba nadciśnieniowa) – przewlekła choroba układu krążenia, która charakteryzuje się stale lub okresowo podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi zarówno skurczowym (górnym), jak i rozkurczowym (dolnym). Leczenie renoprotekcyjne polega na podawaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów obniżających ciśnienie tętnicze i nasilenie białkomoczu. Niewydolność serca (niewydolność krążenia, Insufficiencia cordis (circulatoriae) jest to zespół objawów spowodowanych uszkodzeniem mięśnia sercowego. O niewydolności mówimy gdy pojemność minutowa serca i ciśnienie tętnicze nie wystarczają do pokrycia aktualnych potrzeb metabolicznych ustroju.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Enalaprilum

Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych-angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (w następstwie zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny), a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu. ACE jest identyczny z kinazą II. W ten sposób enalapryl może także hamować rozkład bradykininy-peptydu silnie rozszerzającego naczynia krwionośne.

Captoprilum

Działanie tych leków polega na hamowaniu aktywności enzymu odpowiedzialnego za powstawanie angiotensyny II (enzym ten to konwertaza angiotensyny, często oznaczana skrótem ACE, który pochodzi od angielskiej nazwy Angiotensin Converting Enzyme). Zahamowanie aktywności tego enzymu powoduje ograniczenie przekształcania (konwersji) nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją powodującą skurcz naczyń krwionośnych oraz stymulującą uwalnianie aldosteronu czego skutkiem jest wzrost ciśnienia tętniczego.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia captoprilum i enalaprilum we wnioskowanych wskazaniach. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od ekspertów, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność captoprilum i enalaprilum w następujących wskazaniach: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia oraz enalaprilum w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia oceniano w bardzo małej liczbie badań klinicznych. Ze względu na małą liczbę badań dotyczących obu leków w leczeniu niewydolności serca u dzieci < 18 roku życia i niską jakość odnalezionych badań można stwierdzić jedynie, że captopril i enalapril przyczyniają się do obniżenia ciśnienia krwi w badanej populacji, captopril jest lekiem najprawdopodobniej ograniczającym wielkość mikroalbuminurii u dzieci z cukrzycą insulinozależną, enalapril wpływa korzystnie na przebudowę lewej komory u dzieci z dysfunkcją lewej komory spowodowaną leczeniem antracyklinami. Enalapril nie miał wpływu na wskaźniki funkcji lewej komory u dzieci z sercem jednokomorowym. Stosowanie obu leków jest obarczone ryzykiem działań niepożądanych, brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania poniżej 6 roku życia oraz u chorych z istotnie obniżoną GFR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, spośród których 4 opracowane przez American Family Physician, European Society of Hypertension, Hellenic Society of Hypertension, National High Blood Pressure Education Program dotyczyły problemu leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci. Pozostałe rekomendacje opracowane American Heart Association, Canadian Cardiovascular Society i International Society for Heart and Lung Transplantation dotyczyły niewydolności serca u osób do 18 roku życia. Wszystkie spośród włączonych do analizy rekomendacji klinicznych były pozytywne. Captoprilum i Enalaprilum należą do leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, które

rekomendowane są w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek i niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia. W rekomendacjach National High Blood Pressure Education Program podkreślono, że bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów enzymu konwertującego nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR 30 ml/min/1.73m².

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-DS-434-6/2013, Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 343/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum 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: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego- leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego.

Uzasadnienie

Zespół antyfosfolipidowy w ciąży stanowi ryzyko żylnej choroby zakrzepowo zatorowej i zagrożenie dla płodu, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny sposób profilaktyki jak i leczenia.

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 **dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum** 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: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum, 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
----------------	-------------------	---	----------------	--



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
312	Dabeparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
313		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
314		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
315		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
316		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
317		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
318		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
319		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
				antyfosfolipidowego
320		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
443	Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
444		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
445		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
446		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
447		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
448		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
449		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
				wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
744	Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
745		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
746		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
747		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
748		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
749		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
750		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
751		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml,	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży;

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		5909990837137	drobnocząsteczkowych	Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego

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

U podstaw wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu leży obniżony przepływ w obszarze krążenia maciczno-łożyskowego i płodowo-łożyskowego. Zmniejszony przepływ utrudnia wymianę matczyno-płodową, powodując przewlekłe niedotlenienie i zahamowanie jego wzrostu. Upośledzenie krążenia łożyskowego spowodowane jest zakrzepicą i patologiczną budową kosmków w przebiegu ciąży obciążonej IUGR. Stwierdzono, że w przypadkach wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania liczba naczyń w kosmkach jest mniejsza, naczynia mają mniej rozgałęzień, są węższe, występują liczne pętle, a w podścielisku kosmka przeważa kolagen i α -aktyna – kurczliwe białko mogące obniżyć przepływ śródkosmkowy krwi. Do zmian zakrzepowych w obrębie kosmków predysponuje stan przedrzucawkowy, trombofilia wrodzona i zespół antyfosfolipidowy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum

Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

Enoxaparinum natricum

Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne.

Nadroparinum calcicum

Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. Eksperti kliniczni nie wskazali technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz medycznych, odnaleziono jedno badanie dotyczące leczenia poronień nawykowych w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyny). Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie dalteparinum, enoxaparinum i nadroparinum w wskazaniach: zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. Włączone do analizy badanie było nierandomizowane, prospektywne, obejmujące populację wielkości 50 osób. Wyniki badania nie były istotne statystycznie. Sugerowały, że u kobiet otrzymujących LMWH dochodziło do poronień później, niż w grupie otrzymującej UFH. Dalsze badania są jednak niezbędne, aby ocenić wpływ heparyn drobnocząsteczkowych na leczenie poronień nawykowych w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. W badaniu nie zaobserwowano poważniejszych działań niepożądanych.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie natrafiono w bazach FDA, EMA, URPL na komunikaty bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zaburzeniach krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnieniu wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy oceny wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych i refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

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-DS-434-18/2013, Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zaburzeniach krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnieniu wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. Grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 344/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum,
enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum 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: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi.

Uzasadnienie

Choroba nowotworowa stwarza zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo zatorową, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny, oparty o wytyczne, sposób profilaktyki jak i leczenia.

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 **dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum** 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: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum, 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
312	Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
313		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
314		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
315		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
316		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
317		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
318		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
319		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
320		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
443	Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
444		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
445		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
446		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
447		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
448		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
449		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
744	Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
745		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
746		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
747		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
748		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
749		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
750		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi
751		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” 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

Żylna choroba zakrzepowo zatorowa (ZChŻ) to szczególny rodzaj powikłania zatorowo-zakrzepowego i wymaga szczególnej czujności lekarzy, gdyż bardzo często towarzyszy innym chorobom (m.in.: nowotworowej, zaburzeniom metabolicznym, dnian moczanowej, a także zaburzeniom w składzie krwi, jak czerwienica, nadpłytkowość, odwodnienie). Choroba częściej dotyczy układu żył głębokich niż powierzchownych kończyn dolnych, rzadziej górnych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum

Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

Enoxaparinum natricum

Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne.

Nadroparinum calcicum

Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki badań wskazują, że długotrwałe stosowanie enoksaparyny i dlateparyny stanowi skuteczną i bezpieczną profilaktykę żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów z nowotworami. Oceniane heparyny drobnocząsteczkowe były bardziej skuteczne niż doustne koagulanty w redukcji ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych bez jednoczesnego zwiększenia ryzyka krwawień.

Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, że heparyny drobnocząsteczkowe, bez względu na rodzaj preparatu, stanowią bezpieczną i skuteczną formę profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworami. Metaanaliza przeprowadzona w przeglądzie Louzada 2009 dowodzi, że LMWH istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko ponownych incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do inhibitorów witaminy K.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie natrafiono w bazach FDA, EMA, URPL na komunikaty bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w profilaktyce i leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z chorobami nowotworowymi, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne opracowane przez: American College of Chest Physicians, British Society for Haematology i Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Wszystkie włączone do analizy rekomendacje były pozytywne. Heparyna o niskiej masie cząsteczkowej jest rekomendowana w leczeniu i profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Nie odnaleziono 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-DS-434-14/2013, Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w profilaktyce i leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z chorobami nowotworowymi. Grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 345/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum 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: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Dzieci, a szczególnie te z trombofilią, są zagrożone żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny sposób profilaktyki jak i leczenia.

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 **dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum** 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: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum, 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
312	Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych 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
313		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
314		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
315		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
316		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
317		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
318		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
319		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
320		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
443	Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
444		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
445		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
446		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
447		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
448		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych 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
449		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
744	Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
745		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
746		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
747		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
748		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
749		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
750		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
751		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych 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

Zmiany zakrzepowo-zatorowe występują coraz częściej jako powikłanie intensywnego leczenia u niemowląt i dzieci. Zakrzepica żył głębokich oznacza powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich (przede wszystkim kończyn dolnych) pod powięzią głęboką. Określenie to dodatkowo obejmuje zakrzepicę w żyłach biodrowych i przeszywających. W skład pojęcia żylny choroby zakrzepowo-zatorowej wchodzi zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna, która występuje najczęściej jako jej następstwo.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum

Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

Enoxaparinum natricum

Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne.

Nadroparinum calcicum

Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz medycznych, odnaleziono dwa badania dotyczące oceny skuteczności zastosowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum w leczeniu i profilaktyce zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia. Wynika z nich, że heparyny drobnocząsteczkowe wydają się być skuteczne i bezpieczne w leczeniu i profilaktyce incydentów zatorowych u dzieci. Zwracano jednak uwagę, że obecnie dostępne dane dotyczą populacji dorosłych, a ich ekstrapolacja może być niewystarczająca aby skutecznie wykorzystywać je w leczeniu dzieci.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie natrafiono w bazach FDA, EMA, URPL na komunikaty bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w leczeniu i profilaktyce zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne opracowane przez: American College of Chest Physicians, British Society for Haematology i Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Wszystkie włączone do analizy rekomendacje były pozytywne. Heparyna o niskiej masie cząsteczkowej jest rekomendowana w leczeniu i profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Nie odnaleziono 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-DS-434-12/2013, Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w leczeniu i profilaktyce zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia. Grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach: wrzodziejące
zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Uzasadnienie

Dostępny jest produkt leczniczy Entocort, zawierających tą samą substancję czynną o przedłużonym uwalnianiu, który może zapewnić dostępność do leczenia dla tej grupy chorych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) tabletki 9 mg, we wskazaniach:

- Wrzodziejące zapalenie jelita-grubego
- Choroba Leśniowskiego-Crohna

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy 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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

K51 – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat. U 15% choroba nieswoistego zapalenia jelit (do którego włączamy prócz WZJG także chorobę Leśniowskiego-Crohna), charakteryzująca się stanem zapalnym o nierozpoznanej do końca etiopatogenezie, a prowadząca w konsekwencji do niedożywienia, rozpoczyna się w okresie dziecięcym.

Obraz kliniczny

Zmiany w WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Często występuje osłabienie i zmniejszenie masy ciała. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie. Jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Stan przedmiotowy większości



chorych jest dobry. W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka. Ponadto badanie przedmiotowe może ujawnić objawy powikłań jelitowych lub pozajelitowych. WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów. Mogą nimi być stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ)), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg u młodszych pacjentów (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę.

Diagnostyka

RTG przeglądowy jamy brzusznej

W cięższych rzutach choroby może ujawnić się ostre rozdęcie okrężnicy, które należy rozpoznać, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi > 6cm.

Kontrastowy wlew doodbytniczy

We wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistość i płytkie owrzodzenia błony śluzowej. W późniejszej fazie obserwuje się polipy rzekome. W przewlekłej postaci choroby występuje zanik haustracji i skrócenie jelita (obraz rury). U 15-20% chorych z zajęciem całej okrężnicy nieprawidłowy jest również obraz końcowego odcinka jelita krętego. Zastawka krętniczno-kątnicza jest otwarta, światło jelita poszerzone, a błona śluzowa wygładzona. Przeciwwskazaniem do badania jest ciężki rzut choroby, gdyż w takich przypadkach może ono spowodować rozdęcie okrężnicy.

Inne badania kontrastowe

Tomografia komputerowa, stosowana w przypadku przeciwwskazania do wlewu kontrastowego. Ujawnia pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji.

Endoskopia

W aktywnej fazie choroby błona śluzowa jest zaczerwieniona, ziarnista, obrzęknięta, matowa i krucha. Siatka naczyń krwionośnych jest niewidoczna. W ciężkich postaciach występują owrzodzenia i polipy zapalane, a w świetle jelita obecne są śluz, ropa, krew. W długotrwałej chorobie widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego. W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy. Badanie endoskopowe jest przede wszystkim potrzebne do oceny zakresu zmian, różnicowania z ChLC oraz do nadzoru onkologicznego.

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Obraz histologiczny będzie zależny od fazy choroby. Wyróżnia się obraz w fazie aktywnej, fazie gojenia oraz remisji.

Zwykle rozpoznanie ustala się na podstawie:

- obrazu endoskopowego jelita grubego
- wyniku badania histopatologicznego wycinku błony śluzowej.

Klasyfikacja ciężkości rzutów choroby oparta jest na kryteriach Truelove'a i Wittsa.

Ze względu na klasyfikację i rozległość WZJG dzieli się na:

- zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na okrężnicę esowatą),
- postać lewostronną/dystalną (zajęcie jelita grubego dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy),
- postać rozległą (zajęte długie odcinki jelita grubego, w tym proksymalnie od zgięcia śledzionowego, zajęcie całego jelita grubego).

Rozpoznanie WZJG wśród dzieci należy przede wszystkim różnicować z zakażeniami bakteryjnymi, pasożytniczym, z biegunkami po antybiotykach, polipami jelita grubego, zespołem jelit drażliwego oraz chorobami prowadzącymi do zespołu złego wchłaniania.

Leczenie

Leczenie dietetyczne

W okresie remisji, w zależności od stopnia niedożywienia dziecka, podaż energii powinna wynosić od 100 do 150 kcal (419-628 kJ)/kg m.c., a białka 1,5-3,0 g/kg m.c. Przy objawach zapalenia jelita, zespołu złego wchłaniania i niedożywienia dodatkowo rozważa się stosowanie diet polimerycznych, bezreszkowych, a nawet żywienia pozajelitowego. Wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby oraz w leczeniu stanów zapalnych uchyłków.

Farmakoterapia

Uceris (budesonide) tabletki 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna AOTM-OT-431-36/2013. Podstawowym lekiem jest sulfalazyna w dawce 40-60 mg/kg mc./dobę. W razie jej nietolerancji należy podać mesalazynę. Dodatkowo stosuje się: metronidazol, glikokortykosteroidy. W przypadkach o ciężkim przebiegu stosuje się hydrokortyzon dożylnie lub w zapaleniach umiarkowanych we wlewkach doodbytniczych.

3) Leczenie chirurgiczne

Wskazania do kolektomii: brak efektów leczenia w ciągu 12 miesięcy, zahamowanie wzrostu i dojrzewania, utrzymywanie się choroby powyżej 10 lat i/lub dysplazja komórkowa w badaniu histopatologicznym. W okresie ostrym choroby kolektomię zaleca się gdy występuje masywny krwotok, perforacja jelita lub przebieg jest piorunujący (brak efektu leczniczego w ciągu 5 dni).

K50 – Choroba Crohna.

Definicja

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Na świecie używa się nazwy „choroba Crohna” bez względu na lokalizację zmian. W Polsce używamy nazwy „choroba Leśniowskiego i Crohna” przede wszystkim w odniesieniu do zmian w jelicie cienkim.

Epidemiologia

ChLC, podobnie jak WZJG, występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok. Wydaje się, że ChLC występuje rzadziej niż WZJG. Chorują głównie osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

Obraz kliniczny

Choroba cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia, osłabienie, uczucie wyczerpania. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą zmiany okołoodbytnicze (przetoki). Choroba może rozpoczynać się w jamie ustnej. Chorobie Leśniowskiego-Crohna mogą towarzyszyć inne choroby o charakterze autoagresyjnym, np. stawowe (*arthritis*), oczne (*uveitis*), skórne (*erythema nodosum*). Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym. W ocenie przebiegu choroby, efektywności leczenia pomocne są różne skale, np. wg Hyamsa w modyfikacji Ryżki.

Ważne miejsce zajmuje ocena stanu rozwoju dziecka (jego odżywienia), w tym wskaźnik Cole’a.

Z badań laboratoryjnych należy wymienić:

1. Ocena aktywności procesu zapalnego (OB, leukocytoza, CRP, alfa-1-glikoproteiny – seromukoid, wydalanie alfa-1-antytrypsyny w kale i kaloprotektyny).
2. Ocena stanu odżywienia (hemoglobina (Hb), albuminy, prealbuminy, stężenie witamin, pierwiastków śladowych itd.)
3. Ocena czynności jelita krętego (cholesterol, kwasy żółciowe, kwas foliowy, witamina B12).

W badaniu radiologicznym stwierdza się zwłaszcza w ileum terminale, zgrubienia błony śluzowej i podśluzowej, głębokie owrzodzenia i szczeliny (tzw. Spicule), przetoki międzypętlowe lub zewnętrzne, obraz brukowania, odcinki usztywnień jelita i przewężeń.

Badanie USG pozwala na wykazanie pogrubienia ściany jelita, obecności ropni w jamie brzusznej; jest również pomocne w monitorowaniu leczenia. Endoskopia wskazuje w 20% zmiany zapalne w tzw. Prostnicy (rektoskopia), obrzęk i granulację błony śluzowej, owrzodzenia z tworzeniem głębokich szczelin. Zmiany mają charakter odcinkowy głównie w okolicy krętniczko-kątniczej. Z czasem dochodzi do wytworzenia polipów rzekomych. Charakterystyczne są zniekształcenie jelit, zwężenia i przetoki. W około 50% stwierdza się histologiczne zmiany zapalne. Charakterystyczne są ziarniniaki z komórkami nabłonkowymi.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Uceris (budezonid) w postaci tabletek á 9 mg. Produkt ten nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski i jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz.1381). Substancja czynna budezonid należy do grupy farmakoterapeutycznej Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, Kortykosteroidy do stosowania miejscowego, Budezonid. DDD określone przez Światową Organizację Zdrowia równe jest 9 mg. Zgodnie z odnalezioną na stronach amerykańskiej agencji rejestracji (FDA), Charakterystyką Produktu Leczniczego Uceris (budezonid tabletki 9 mg) wskazaniem do jego stosowania jest indukcja remisji u pacjentów z aktywnym, łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm działania określony w ChPL Uceris wskazuje że budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne działanie przeciwzapalne. Preparat Uceris zawierający budezonid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, powlekany się powłoką w celu ochrony substancji czynnej przed rozpuszczeniem w żołądku, otoczka opóźnia uwalnianie do czasu ekspozycji budezonidu w pH ≥ 7 w jelicie cienkim. Podczas rozpadu powłoki, matryca rdzenia tabletki zapewnia przedłużone uwalnianie budezonidu (w czasie). Zalecana dawka ww. leku podczas indukcji remisji u dorosłych pacjentów z aktywnym, łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 9 mg (doustnie) raz na dobę, rano z jedzeniem lub bez jedzenia przez okres do 8 tygodni. Produkt leczniczy Uceris należy połykać w całości i nie żuć, nie zgniatać i nie łamać.

Uwagi analityków AOTM: Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Uceris (budezonid) tabletki 9 mg brak jest wskazania do jego stosowania w leczeniu (będącej przedmiotem niniejszej analizy) choroby Leśniowskiego-Crohna.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie dokonanego przez analityków przeglądu literatury, a także nadesłanych opinii eksperckich, wnioskuje się, że chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego można leczyć przy pomocy: odpowiednio kalorycznej diety wraz z ustaloną podażą białek; diety polimerycznej i bezresztkowej, żywienia pozajelitowego. Ponadto wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby. Dostępnymi i uznanymi w leczeniu lekami są: sulfasalazyna, mesalazyna, tradycyjne glikokortykosteroidy, a w cięższych przypadkach metronidazol oraz hydrokortyzon, które są finansowane ze środków publicznych ww. wskazaniach w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne na receptę w aptece. Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką, gdy inne metody leczenia zawodzą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe, jak i badania pierwotne, dotyczące oceny klinicznej wskazanej substancji czynnej. Obecnie stwierdza się korzystny efekty budezonidu á 9 mg w indukcji aktywnej remisji choroby Crohna, w szczególności gdy choroba ta zajmuje część krętniczko-okrężniczą jelit. Jego działanie jest jednak porównywalne do stosowanego już w chorobie konwencjonalnego kortykosteroidu, jakim jest prednizolon. W chwili obecnej brakuje wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności budezonidu á 9 mg w utrzymaniu remisji choroby Crohna. Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań, które oceniałyby skuteczność budezonidu á 9 mg w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Odnalezione wyniki tych badań są niejednoznaczne. Niemniej jednak, nowe formuły

budezonidu MMX wykazały efektywność w fazie początkowej przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uceris (budesonid) podaje, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: bóle głowy, nudności, ból brzucha, zmęczenie, uczucie wzdęcia, trądzik, infekcja dróg moczowych, bóle stawów i zaparcia, obniżony poziom kortyzolu we krwi. Budesonid jak i inne glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym może przyczyniać się do wystąpienia następujących działań niepożądanych: hiperkortykoizm i zahamowanie funkcji nadnerczy; objawy odstawienia steroidów u pacjentów przechodzących z terapii glikokortykosteroidami; immunosupresja; zwiększona podatność na ogólnoustrojowe działanie glikokortykosteroidów.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono ponad 20 rekomendacji. Podczas wyszukiwania odnaleziono także jedne polskie wytyczne. Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdza się, że stosowanie budesonidu jest zalecaną metodą leczenia choroby Crohna obejmującej jelito kręte i/lub prawą część okrężnicy, o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Zalecana dawka budesonidu nie zawsze była w rekomendacjach przedstawiana, ale większość odnalezionych zaleceń wskazuje dawkę 9 mg jako najbardziej skuteczną w początkowej fazie leczenia. W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego uwzględnia się terapię kortykosteroidami w przypadku gdy inne terapie (np. aminosalicylanami) nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Prednizon jest wówczas uznany za bardziej skuteczny, choć budesonid charakteryzuje się wyższym profilem bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wskazanych w raporcie baz, nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Uceris bądź substancji budesonid dostępnej w pojedynczej dawce 9 mg. Uwagi analityków AOTM: Należy podkreślić, iż odnalezione rekomendacje kliniczne nie wymieniały nazw poszczególnych produktów handlowych. Ponadto, nie w każdej z odnalezionych rekomendacji klinicznych odnaleziono informacje dotyczące zalecanego schematu podawania dawki 9 mg budesonidu tj. czy należy stosować dawkę jednorazowo w ciągu dnia czy 3 dawki po 3 mg.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-431-36/2013, Uceris (budesonide) tabletki 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 346/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

o projekcie programu „Samorządowy program zapobiegania otyłości i nadwadze poprzez poprawę żywienia i aktywności fizycznej wśród młodzieży gimnazjalnej” powiatu trzebnickiego

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Samorządowy program zapobiegania otyłości i nadwadze poprzez poprawę żywienia i aktywności fizycznej wśród młodzieży gimnazjalnej” powiatu trzebnickiego.

Uzasadnienie

Przedmiotowy program można zaliczyć do programów z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Dodatkowa wartość projektu polega na tym, że zakłada on indywidualną współpracę dzieci ze stwierdzoną nadwagą i otyłością z edukatorem zdrowotnym, której celem jest wypracowanie odpowiednich zachowań zdrowotnych – w zakresie aktywności fizycznej oraz diety. Program zawiera wszystkie elementy programu zdrowotnego proponowane przez AOTM. W projekcie zamieszczono dane dotyczące problemu zdrowotnego, epidemiologii, celów i oczekiwanych efektów programu, adresatów, akcji informacyjnej, terminu realizacji programu oraz planowanych działań i kosztów.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny na rok szkolny 2014/2015, którego głównym celem jest zmniejszenie częstości występowania nadwagi i otyłości wśród młodzieży poprzez zmianę nawyków żywieniowych i wzrost aktywności fizycznej na terenie powiatu trzebnickiego. Program adresowany jest do uczniów trzech gimnazjów zlokalizowanych na terenie powiatu trzebnickiego, przede wszystkim, u których zostanie stwierdzona nadwaga lub otyłość. Wybranymi świadczeniami obejmuje wszystkich uczniów. Ponadto, program przewiduje zorganizowanie imprezy kulturalnej oraz włączenie rodziców i opiekunów. Program ma charakter pilotażowy. Przewidywany koszt opieka na kwotę 60 890 zł. Oznacza to, że koszt udziału jednego dziecka wyniesie 137 zł. Kwota może ulec zmianie.

Problem zdrowotny

Według definicji WHO nadwaga i otyłość są definiowane jako nieprawidłowa lub nadmierna akumulacja tłuszczu, która stanowi zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Jest to przewlekła choroba metaboliczna wynikająca z zaburzeń homeostazy energii. Wskaźnik BMI jest równy lub przekracza 30 kg/m². Otyłość jest jedną z najważniejszych przewlekłych chorób niezakaźnych, która przybrała charakter epidemii. Nadwaga i otyłość są głównymi czynnikami ryzyka dla wielu chorób przewlekłych i według ekspertów niosą za sobą szereg negatywnych konsekwencji dla funkcjonowania fizycznego, psychicznego i społecznego otyłego człowieka. Otyłość ma wpływ na samoocenę pacjenta, niezadowolenie z kształtów i masy swojego ciała, poczucie winy i bezradności, depresji, nadużywania



alkoholu, leków lub narkotyków. Złe nawyki żywieniowe nabyte w dzieciństwie utrwalają się i mają wpływ na rozwój otyłości w społeczeństwie, która z kolei przyczynia się do problemów społecznych, np. bezrobocia.

Alternatywne świadczenia

Świadczenia gwarantowane w zakresie POZ ukierunkowane są na promocję zdrowia, profilaktykę, diagnostykę schorzeń, leczenie, zapobieganie lub ograniczanie niepełnosprawności oraz usprawnianie i pielęgnację świadczeniobiorcy w chorobie. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, ocena rozwoju fizycznego dziecka należy do zadań lekarza POZ oraz pielęgniarki lub higienistki szkolnej i jest prowadzona w ramach porad patronażowych w następujących latach życia: 6 lub 7, 10, 12, 13, 16 i 18. Ponadto w latach 2007-2011 był prowadzony Narodowy Program Zapobiegania Nadwadze i Otyłości, który opierał się na prewencji pierwotnej. W chwili obecnej program nie jest kontynuowany.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego:

Podsumowanie rekomendacji klinicznych i wniosków naukowych:

- W praktyce klinicznej otyłość jest oceniana na podstawie BMI (kategorie wg WHO 2007) oraz obwodu talii. Zalecany wskaźnikiem nadwagi i otyłości u dzieci jest pomiar BMI skorygowany o wiek i płeć w postaci centyli. Normy w populacji polskiej to: dla nadwagi pomiędzy 90 a 97 centylem, dla otyłości powyżej 97 centyla.
- Diagnostyka i skrining nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży powinny polegać na pomiarze percentyli BMI.
- Do diagnostyki dziecięcej nie powinno używać się obwodu talii oraz międzynarodowych tabel otyłości.
- Dziecko, u którego zdiagnozowano nadwagę lub otyłość powinno być kierowane do lekarza specjalisty.
- Kurację odchudzającą zaleca się u dzieci z BMI powyżej 95 centyla.
- Najlepszą formą profilaktyki otyłości jest połączenie edukacji w zakresie zdrowego odżywiania z aktywnością fizyczną.
- Władze lokalne powinny współpracować z lokalnymi partnerami (przedsiębiorcami czy organizacjami pożytku publicznego), aby budować bardziej przyjazne i bezpieczne środowisko dla incydentalnej lub planowanej aktywności fizycznej poprzez poprawę bezpieczeństwa otoczenia.
- Interwencje powinny być prowadzone z udziałem rodziców i rodziny oraz uwzględnieniem środowiska społecznego.
- Rekomenduje się prowadzenie ciągłych programów profilaktycznych przeciwko nadwadze i otyłości.
- Należy edukować zarówno dzieci jak i rodziców i nauczycieli w zakresie zdrowego odżywiania.
- Szkolne programy prewencji nadwagi i otyłości mogą być potencjalnie efektywne.
- Dziewczęta bardziej reagują na interwencje edukacyjne, natomiast chłopcy na interwencje promujące aktywność fizyczną.
- Wielokomponentowe interwencje promujące spożywanie owoców i warzyw stosowane w ramach szkolnych programów prewencyjnych są skuteczne.
- W badaniach nie wykazano skuteczności interwencji polegających na degustacjach czy nauce gotowania.
- W badaniach dowiedziono umiarkowanej efektywności behawioralnych interwencji edukacyjnych.

- Interwencje złożone z większej ilości komponentów są bardziej efektywne niż te mniej złożone.
- Programy długotrwałe są skuteczniejsze niż krótkotrwałe.
- Interwencje profilaktyczne są kosztowo efektywne.

Wnioski z oceny programu zdrowotnego powiatu trzebnickiego:

Przedmiotowy program można zaliczyć do programów z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Nadrzednym celem jest zmniejszenie częstości występowania nadwagi wśród młodzieży, jednak zaproponowany zakres interwencji oraz populacji docelowej jest znacznie szerszy i pośrednio może przyczynić się do uniknięcia wielu schorzeń, których jednym z czynników jest nadwaga oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe. Ponadto, obejmuje młodzież już ze stwierdzoną nadwagą bądź otyłością. Dodatkowa wartość projektu polega na tym, że jedną z jego części jest indywidualna współpraca dzieci ze stwierdzoną nadwagą i otyłością z edukatorem zdrowotnym, której celem jest wypracowanie odpowiednich zachowań zdrowotnych – w zakresie aktywności fizycznej oraz diety. Program zawiera wszystkie elementy programu zdrowotnego proponowane przez AOTM.

W projekcie zamieszczono dane dotyczące problemu zdrowotnego, epidemiologii, celów i oczekiwanych efektów programu, adresatów, akcji informacyjnej, terminu realizacji programu oraz planowanych działań.

Planowane działania zostały dokładnie przedstawione, projekt zakłada promocję zdrowej diety oraz aktywności fizycznej, nie tylko w obrębie szkół, których dotyczy interwencja, ale także poprzez organizowane imprez kulturalnych i zakup sprzętu sportowego. Projekt uwzględnia również psychologiczne metody oddziaływania.

Zgodnie z treścią programu koordynatorzy oraz realizatorzy programu będą wybierani w drodze konkursu, niemniej autorzy deklarują, że przynajmniej część świadczeń w ramach interwencji zostanie zrealizowana we współpracy z lekarzem POZ ze Szpitala im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy. Niejasne jest, kto realizuje program i czy rzeczywiście wybór całkowicie został bądź zostanie dokonany w drodze konkursu.

Kompetencje oraz warunki niezbędne wobec realizatora nie zostały precyzyjnie określone, szczególnie przez pryzmat włączenia do udziału bardzo szerokiego grona specjalistów – lekarzy, dietetyków, trenerów sportowych, psychologów.

Program przewiduje szkolenia dla nauczycieli celem podniesienia świadomości zdrowotnej, co także powinno być uwzględnione w zakresie monitorowania i ewaluacji programu. Program przewiduje edukację oraz pracę z rodzicami dzieci ze stwierdzoną nadwagą lub otyłością.

Według ekspertów klinicznych najskuteczniejsze są programy wieloletnie. Planowany okres realizacji przedmiotowego programu to rok szkolny 2014/2015. Program zakłada jednak możliwość kontynuacji w latach kolejnych. Poniżej przedstawiono elementy przedmiotowego programu, które są zgodne i niezgodne z opiniami eksperckimi oraz wnioskami z dowodów naukowych.

Elementy programu zdrowotnego zgodne z opiniami eksperckimi oraz dowodami naukowymi:

Program opiera się na edukacji, która jest podstawą wszelkich interwencji medycznych.

Program obejmuje swoim zakresem również edukację rodziców i nauczycieli.

Program oprócz edukacji dotyczącej zdrowego odżywiania uwzględnia również promowanie roli aktywności fizycznej oraz konsultacje psychologiczne.

W programie zakłada się monitorowanie efektów leczenia w trakcie wizyt u specjalistów.

Zgodnie z zaleceniami, autorzy projektu przewidują zmodyfikowanie asortymentu sklepów szkolnych, w celu wyeliminowania niezdrowej żywności, oraz wprowadzenie posiłków podczas przerw międzylekcyjnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że w planie organizacyjnym nie przewidziano budżetu na tę działalność, co może skutkować ograniczeniem jej działalności. Ponadto, organizatorzy powinni uwzględnić ewentualny konflikt interesów między właścicielami sklepów oraz szkołą eliminującą zakres asortymentu, który nie odpowiada kryteriom zasad zdrowego żywienia.

Elementy programu zdrowotnego niezgodne z opiniami eksperckimi oraz dowodami naukowymi:

- Kompetencje oraz wymagania w stosunku do osób będących realizatorami powinny być jednoznacznie określone, ze szczególnym naciskiem na doświadczenie w przeprowadzaniu podobnych interwencji i przede wszystkim odpowiedniej wiedzy w zakresie dietetyki, prawidłowego żywienia oraz aktywności fizycznej. Program będzie realizowany jedynie przez rok (rekomendowane jest prowadzenie działań wieloletnich). W projekcie oszacowano koszty jednostkowe oraz całkowite, z wyszczególnieniem wszystkich składników programu zdrowotnego. Kwota ta ma charakter orientacyjny i organizatorzy zastrzegają możliwość zmiany kosztów. Populacja docelowa liczy ponad czterysta osób, jednak zakres planowanych działań związanych z programem ma znacznie szerszy zasięg. W zestawieniu kosztów nie uwzględniono finansowania jednego z elementów programu: „zdrowe przerwy”, oraz likwidacji automatów z przetworzoną żywnością i modyfikację asortymentu sklepów szkolnych. Z opisu nie wynika jednoznacznie, kto jest odpowiedzialny za sfinansowanie śniadań w zakresie „zdrowej przerwy”. Nie jest także jasne, czy oferowane śniadania będą dostępne dla wszystkich uczniów, czy tylko dla uczniów ze zdiagnozowaną nadwagą/otyłością.

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, ponadto realizuje priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015.
- II. Dostępność działań programu dla beneficjentów – na podstawie informacji zawartych w projekcie można stwierdzić, że działania będą łatwo dostępne dla beneficjentów.
- III. Skuteczność działań – Interwencje planowane w projekcie są rekomendowane przez ekspertów klinicznych oraz w wytycznych. Na podstawie informacji dotyczących celów, jak i oczekiwanych efektów można stwierdzić, że działania będą skuteczne. Dowody naukowe wskazują, że programy prewencji nadwagi i otyłości mogą być potencjalnie efektywne. Największą efektywnością charakteryzują się interwencje wielokomponentowe koncentrujące się na promowaniu zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej. Oceniany projekt jest programem jednorocznym, który w świetle dowodów naukowych będzie mniej skuteczny niż program wieloletni. Autorzy programu nie wykluczają kontynuacji programu w latach następnych.
- IV. W Projekcie podjęto próbę oszacowania kosztów realizacji programu (kosztów jednostkowych oraz planowanych kosztów całkowitych). Wykaz jest bardzo szczegółowy z nieznacznymi usterkami.
- V. Projekt zakłada monitorowanie. Podane w projekcie wskaźniki efektywności są adekwatne do planowanych celów.

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 „Samorządowy program zapobiegania otyłości i nadwadze poprzez poprawę żywienia i aktywności fizycznej wśród młodzieży gimnazjalnej” realizowany przez Powiat Trzebnicki, OTM-OT-441-179/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: „Edukacja w zakresie zdrowego odżywiania oraz profilaktyka i leczenie nadwagi i otyłości – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, lipiec 2012.

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

1. Nie dotyczy.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 347/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
o projekcie programu Profilaktyka raka prostaty u mężczyzn, którzy
ukończyli 50 rok życia, powiat raciborski**

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu.

Uzasadnienie

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego. Autorzy nie zaplanowali jednakże przeprowadzenia działań edukacyjnych, które powinny być nieodłącznym elementem tego typu programów. Dowody naukowe wskazują, że edukacja powinna być realizowana przy okazji konsultacji urologicznej w formie indywidualnej lub powinna być skierowana do szerszej grupy – jeszcze przed przystąpieniem do akcji badań przesiewowych. We wszystkich wytycznych podkreśla się, że warunkiem przeprowadzenia badania przesiewowego w kierunku raka stercza jest świadoma decyzja pacjenta. Mężczyźni rozważający skryning w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści z tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznawalności i związanych z nią działań niepożądanych. Bez procesu świadomego podejmowania decyzji, badanie przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego nie powinno być akceptowane.

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

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Powiatu Raciborskiego z zakresu profilaktyki raka gruczołu krokowego. Celem głównym programu jest poprawa zdrowia i związanej z nim jakości życia mieszkańców powiatu raciborskiego, którzy ukończyli 50 rok życia i ich bliskich oraz zmniejszenie różnic w dostępie do specjalistycznych świadczeń zdrowotnych, jak również zmiana świadomości zdrowotnej. Planowana interwencja to oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego PSA. Program jest skierowany do mieszkańców powiatu, którzy ukończyli 50 rok życia. W pierwszym roku trwania programu planuje się nim objąć 2100 mężczyzn, natomiast w kolejnych latach 1100-1500 mężczyzn rocznie. Program ma być realizowany od 1 stycznia 2014 do 31 grudnia 2017. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 194 800 zł. Program zostanie w całości sfinansowany ze środków własnych powiatu raciborskiego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, C61) - jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponadto jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.



Czynnikami ryzyka są wiek oraz obciążenie genetyczne. Ryzyko zachorowania wzrasta dwukrotnie, jeżeli w rodzinie chorował krewny 1 stopnia pokrewieństwa, oraz 5-11 krotnie, jeżeli chorowało 2 i więcej krewnych 1 stopnia pokrewieństwa. Nowotwór rzadko pojawia się przed 40 rokiem życia, zaś średni wiek zachorowania to 70 lat. W rozwoju nowotworu istotną rolę odgrywają androgeny. Mężczyźni, po zabiegu kastracji oraz mężczyźni z niedoczynnością przysadki rzadko chorują na raka stercza. Istnieją dowody na to, iż na zmianę ryzyka zachorowania wpływa także sposób odżywiania. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania może być pochodzenie etniczne. W Stanach Zjednoczonych standaryzowany współczynnik zapadalności na raka stercza wśród mężczyzn pochodzenia afrykańskiego w 2004 roku był o około 60% wyższy (165,8/100 tys.), niż u osób rasy kaukaskiej (105,5/100 tys.). RGK jest drugim nowotworem u mężczyzn pod względem częstości rozpoznawania. Rocznie diagnozuje się około 900 tys. nowych przypadków zachorowań, z czego około 75% wykrywa się w państwach uprzemysłowionych.

Pod względem zachorowalności jak i umieralności z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2. miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca.

Alternatywne świadczenia

Badanie stercza per rectum jest podstawowym badaniem, które powinno być regularnie wykonywane przez urologa, ale także internistę lub lekarza rodzinnego.

Podobnie jak konsultacja urologiczna, oznaczenie stężenia PSA (całkowitego oraz wolnego) oraz ewentualne dalsze badania diagnostyczne w kierunku raka gruczołu krokowego (jak np. transrektalne USG) ograniczone są do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Konsultacja urologiczna w ramach ubezpieczenia zdrowotnego możliwa jest wyłącznie na podstawie skierowania od lekarza POZ lub innego lekarza udzielającego świadczenia w ramach ważnej umowy z NFZ. Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania.

Jeżeli pacjent objęty opieką specjalisty – w tym wypadku urologa, wymaga wykonania dodatkowych badań diagnostycznych, jak oznaczenie PSA, skierowania na te badania wystawia świadczeniodawca udzielający świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Główne wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Jako podstawę oceny programów wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego przeprowadzono przegląd aktualnych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności – przeglądów systematycznych i wytycznych praktyki klinicznej opartych na dowodach naukowych.

Oczekiwanym pozytywnym efektem skryningu w kierunku raka gruczołu krokowego opartego na oznaczeniu PSA jest redukcja chorobowości oraz umieralności spowodowanej rakiem gruczołu krokowego, uwarunkowana efektywnością testu w wykrywaniu potencjalnie inwazyjnych nowotworów, jak również efektywnością późniejszego leczenia.

W odniesieniu do dokładności dostępnych testów diagnostycznych w kierunku raka stercza, odnalezione opracowania wtórne nie są do końca zgodne. Według przeglądu Prescrire:

- Przy progu 4 ng/ml, czułość oznaczenia stężenia całkowitego PSA wynosi ok. 70%, a swoistość 85%, przy czym wartość tych parametrów zmniejsza się z wiekiem oraz wielkością stercza.
- Wartość predykcyjna wyniku dodatniego w przypadku skryningu w ogólnej populacji mężczyzn >50 rż. mieści się zakresie od 28-35%, co oznacza, że spośród mężczyzn z PSA >4 ng/ml u ok. 70% nie stwierdza się raka stercza.

Informacje dotyczące potencjalnego ryzyka związanego ze skryningiem są znacznie ograniczone; ogólnie szkody związane ze skryningiem w kierunku raka gruczołu krokowego obejmują wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich, wysoką nadwykrywalność oraz działania niepożądane związane z biopsją wykonywaną pod kontrolą TRUS, jak infekcje, krwawienie oraz ból.

- wyniki fałszywie dodatnie testu są częstym powodem niepokoju oraz niepotrzebnych biopsji; w badaniu europejskim ok. 21% mężczyzn w grupie objętej skryningiem miało wynik fałszywie dodatni.

- nadwykrywalność (overdiagnosis) – tj wykrycie w wyniku skryningu nowotworu, który w innym przypadku nie zostałby zdiagnozowany, ponieważ przez całe życie pacjenta nie dałby objawów klinicznych – stanowi istotny problem, ponieważ naraża pacjenta na zbędne leczenie (prostatektomia, radioterapia itp.) i jego działania niepożądane (nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji). W europejskim badaniu ERSPC skryning prowadził do wzrostu liczby mężczyzn leczonych z powodu raka stercza o 86%.
- W chwili obecnej rutynowy skryning w kierunku raka prostaty oparty na oznaczeniu stężenia PSA z lub bez wykonania badania stercza per rectum nie jest uzasadniony.
- W praktyce mężczyźni rozważający skryning w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści dla tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznawalności i związanych z nią działań niepożądanych.

Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego można podsumować w następujących punktach:

Wytyczne wskazują na oznaczenie PSA z lub bez badania stercza palcem przez odbytnicę, jako standardową metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza. Podkreślają jednak, że żadna z dostępnych metod nie jest doskonała.

- Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że dostępne dane z będących jeszcze w toku dobrej jakości badań klinicznych są niewystarczające, aby uznać za uzasadnione prowadzenie populacyjnego skryningu w kierunku raka stercza u bezobjawowych mężczyzn.
- Większość wytycznych kładzie silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentom rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka stercza. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjent powinien osobiście podejmować decyzję co do udziału w badaniu.
- Proces podejmowania świadomej decyzji powinien składać się z następujących etapów: zrozumienia przez pacjenta podstawowych informacji na temat raka stercza oraz roli badania skryningowego, zrozumienia niepewności, ryzyka i potencjalnych korzyści związanych z poddaniem się lub niepoddaniem badaniom diagnostycznym, rozważenia własnych preferencji, ustalenia stopnia udziału w podejmowaniu decyzji (wspólnie z lekarzem) oraz podjęcia (lub odroczenia) decyzji na temat realizacji badania, na podstawie własnych preferencji i wartości.
- Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA. Zdecydowana większość zaleca jednak, by w przypadku bezobjawowych mężczyzn oznaczenie PSA wykonywać od 50 rż.; w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem choroby, wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania PSA przed 50 rż. (najczęściej od 40. rż.).
- Wytyczne raczej zgodnie wskazują wiek 75 lat lub oczekiwany czas przeżycia wynoszący <10 lat jako moment, w którym powinno się zaprzestać udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza;
- Wytyczne nie są zgodne w kwestii górnej granicy prawidłowego stężenia PSA stosowanej w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza; część wytycznych zaleca stosowanie określonych wartości granicznych w zależności do wieku, najczęściej jednak za górną granicę przyjmuje się stężenie PSA 4 ng/ml; podkreśla się jednak, że nie zostało dotychczas określone stężenie PSA, poniżej którego bardzo mało prawdopodobna jest obecność raka stercza, a powyżej którego prawdopodobieństwo nowotworu jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić dalsze inwazyjne badania diagnostyczne.

Nie należy włączać do programu jst pacjentów młodszych oraz starszych niż wskazują na to wytyczne postępowania klinicznego. Mając na uwadze sugestie, że badanie stercza palcem przez odbytnicę pozwala wykryć niektóre nowotwory nie wychwycone przez oznaczenie PSA, zalecane jest uwzględnienie w ramach programów jst obu tych badań.

W przeciwieństwie do innych krajów, gdzie badanie per rectum oraz oznaczenie PSA realizowane są na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, w Polsce dostępność tych badań diagnostycznych jest ograniczona (oznaczenie stężenia PSA możliwe jest wyłącznie w ramach ambulatoryjnej opieki

specjalistycznej, natomiast proste badanie stercza per rectum rzadko wykonywane jest przez lekarzy poz).

Ze względu na skalę problemu (wysoką chorobowość), niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz wspomniany ograniczony dostęp do badań przesiewowych, w opinii ekspertów prowadzenie przez jst programów profilaktyki raka gruczołu krokowego opartego na badaniu przesiewowym PSA z badaniem per rectum uznawane jest za wartościowe.

Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowaniem i wykonaniem, mogą zdaniem ekspertów przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.

Poza badaniami przesiewowymi w kierunku raka stercza określonej grupy mężczyzn, wskazana jest realizacja działań edukacyjny z wykorzystaniem mediów (prasa, Internet, ulotki, plakaty). Mając na uwadze niepewność korzyści związanych ze wczesnym wykryciem i leczeniem raka stercza, ważne jest, by przekazywane informacje zawierały rzetelne dane co do spodziewanych korzyści, jak też ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu przesiewowym.

Mając na uwadze, że stosowane w badaniach przesiewowych oznaczenie PSA z lub bez badania per rectum nie jest wystarczające do postawienia diagnozy, konieczne jest zapewnienie wszystkim pacjentom z nieprawidłowymi wynikami jednego lub obu badań biopsji stercza pod kontrolą TRUS, potrzebnej do potwierdzenia diagnozy; optymalnie byłoby, by biopsja wykonana była w ramach programu, w innym przypadku należy zastanowić się i wypracować sposób zapewnienia dostępu do dalszej diagnostyki w ramach świadczeń finansowanych przez NFZ wszystkim wymagającym tego pacjentom.

Dostępne obecnie metody diagnostyczne nie pozwalają na różnicowanie nowotworów stercza istotnych klinicznie i wolno rosnących, niezagrażających życiu pacjenta. Dostępne terapie w raku stercza zastosowane na odpowiednio wczesnym etapie choroby pozwalają na skuteczne wyleczenie, jakkolwiek wiążą się z działaniami niepożądanymi wpływającymi na życie codzienne pacjentów. W związku z powyższym konieczne wydaje się zapewnienie pacjentom z rozpoznaniem raka stercza (na podstawie przeprowadzonej biopsji) odpowiedniej konsultacji, mającej na celu omówienie dostępnych opcji postępowania oraz przedstawienie rzetelnych informacji dotyczących korzyści oraz ryzyka związanego z ich zastosowaniem, aby uwzględniając własne wartości oraz preferencje pacjent mógł w porozumieniu z lekarzem podjąć świadomą decyzję co do dalszego postępowania.

Wnioski z oceny programu Powiatu Raciborskiego:

Program odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego. Celem głównym programu jest poprawa zdrowia i związanej z nim jakości życia mieszkańców powiatu raciborskiego, którzy ukończyli 50 rok życia i ich bliskich oraz zmniejszenie różnic w dostępie do specjalistycznych świadczeń zdrowotnych, jak również zmiana świadomości zdrowotnej. Programem mają zostać objęci mieszkańcy powiatu raciborskiego, którzy ukończyli 50 rok życia. W pierwszym roku trwania programu planuje się nim objąć 2100 mężczyzn, natomiast w kolejnych latach 1100- 1500 mężczyzn rocznie.

Autorzy podali kryteria i sposób kwalifikacji beneficjentów do programu (zameldowanie, wiek, pisemna zgoda na przetwarzanie danych).

Planowana interwencja to oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego PSA.

Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA w badaniach przesiewowych. W większości rekomendacji zalecane jest rozpoczęcie skryningu PSA po 50 rż. Zatem populacja dobrana została w sposób prawidłowy. Wytyczne podkreślają również, że badania przesiewowe w kierunku raka stercza powinny być realizowane u pacjentów, dla których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat (najczęściej wskazują na wiek do 75 lat). Rekomenduje się niewykonywanie badań przesiewowych w populacji mężczyzn w wieku ≥ 75 lat. W tej grupie wiekowej szkody związane z leczeniem przewyższają korzyści. Wnioskodawca nie zawarł w projekcie informacji dotyczącej górnej granicy wieku, do którego mężczyźni będą kwalifikowani do badania.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi (2013 rok) Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (American Urological Association, AUA), dotyczącymi skryningu w kierunku raka gruczołu krokowego przy pomocy antygenu sterczowego PSA, nie jest zalecane wykonywanie badań PSA przed 55 rokiem życia, a mężczyźni w wieku od 55 do 69 lat powinni podjąć rozmowę ze swoim lekarzem prowadzącym na temat zalet i potencjalnych zagrożeń związanych z badaniem skryningowym PSA. Zgodnie z wytycznymi, skryning PSA nie przynosi korzyści u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat i u osób, których spodziewana długość przeżycia jest krótsza niż 10-15 lat⁴.

W opisie postępowania nie określono granicznej wartości stężenia PSA, powyżej której wynik będzie stanowił wskazanie do dalszego postępowania diagnostycznego. Wytyczne nie są zgodne w tej kwestii. Za górną granicę prawidłowego stężenia PSA najczęściej przyjmuje się 4 ng/ml. Według niektórych wytycznych (np. ACS) stanowi to rozsądne podejście w przypadku mężczyzn o przeciętnym ryzyku zachorowania na raka stercza. W ostatnich latach obserwowana jest jednak tendencja do obniżania tej granicy. Należy mieć na uwadze, że obniżenie granicznego stężenia PSA wpłynie na zwiększenie liczby wyników fałszywie pozytywnych.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, choć populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA.

Zgodnie z opisem projektu programu adresaci będą zgłaszać się do Laboratorium Analitycznego Szpitala Rejonowego w Raciborzu. Po okazaniu dowodu osobistego i podpisaniu zgody na przetwarzanie danych zostanie wykonane badanie. Wynik testu będzie wydany badanemu. Z powyższych informacji wynika, że uczestnicy nie będą mieli w ogóle kontaktu z lekarzem. Dopiero w przypadku wyniku przekraczającego zakres normy badany będzie informowany o potrzebie kontaktu z lekarzem POZ. Lekarz POZ zdecyduje o zasadności skierowania do Poradni Urologicznej. Na podstawie skierowania lekarza POZ badany będzie mógł uzyskać rejestrację do Poradni Urologicznej.

Projekt programu wskazuje, że Wnioskodawca nie planuje przeprowadzenia działań edukacyjnych, które powinny być nieodłącznym elementem tego typu programów. Dowody naukowe wskazują, że edukacja powinna być realizowana przy okazji konsultacji urologicznej w formie indywidualnej rozmowy o charakterze edukacyjnym dotyczącej chorób gruczołu krokowego (np. przedstawienie na fantomach podstawowych informacji o prostatie i jej chorobach, przekazanie ulotek informacyjnych dotyczących raka gruczołu krokowego) albo skierowane do szerszej grupy – realizowane jeszcze przed przystąpieniem do akcji badań przesiewowych.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że warunkiem przeprowadzenia badania przesiewowego w kierunku raka stercza jest świadoma decyzja pacjenta. Według rekomendacji Prescrire, w praktyce mężczyźni rozważający skryning w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści z tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznowalności i związanych z nią działań niepożądanych. Według ACS bez procesu świadomego podejmowania decyzji, badanie przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego nie powinno mieć miejsca. W opisie programu nie ma na ten temat żadnej informacji.

Nie przedstawiono szczegółowego opisu schematu postępowania medycznego. Należy pamiętać, że stężenie PSA nie jest swoiste i mogą na nie wpłynąć inne czynniki jak: łagodny rozrost prostaty, zapalenie prostaty, uraz układu moczowego, urazy i infekcje prostaty, wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych w ostatnich 48 godzinach, a także ejakulacja oraz badanie per rectum. W związku z powyższym wydaje się, że pacjenci powinni być odpowiednio poinformowani o sposobie przygotowania się do badania (np. za pośrednictwem ulotek informacyjnych o programie), dobrze byłoby wykluczyć obecność czynników mogących zakłócić wynik oznaczenia lub co najmniej uwzględnić dodatkowe pytania w kwestionariuszu pomocne w określeniu występowania czynników zakłócających.

Projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej (na stronach internetowych powiatu, urzędów gmin oraz Szpitala Rejonowego im. dr Józefa Rostka w Raciborzu) o możliwości skorzystania

z bezpłatnych badań profilaktycznych, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Zaplanowano ocenę efektywności programu oraz zgłaszalności. Nie przewiduje się przeprowadzenia oceny jakości świadczeń w programie, którą należy włączyć w monitorowanie i ewaluację np. poprzez przeprowadzenie ankiety satysfakcji pacjentów. Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do planowanych działań i celów programu.

Autorzy podali koszt jednostkowy badania – 22 zł oraz planowane koszty całkowite realizacji programu w latach 2014-2017 wynoszące 194 800 zł. Program zostanie w całości sfinansowany z dochodów własnych powiatu raciborskiego.

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 - projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej (na stronach internetowych powiatu, urzędów gmin oraz Szpitala Rejonowego im. Dr Józefa Rostka w Raciborzu) o możliwości skorzystania z bezpłatnych badań profilaktycznych, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

III. Skuteczność działań - wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, choć populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (American Urological Association, AUA), dotyczącymi skryningu w kierunku raka gruczołu krokowego przy pomocy antygenu sterczowego PSA, nie jest zalecane wykonywanie badań PSA przed 55 rokiem życia, a mężczyźni w wieku od 55 do 69 lat powinni podjąć rozmowę ze swoim lekarzem prowadzącym na temat zalet i potencjalnych zagrożeń związanych z badaniem skryningowym PSA. Zgodnie z wytycznymi, skryning PSA nie przynosi korzyści u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat i u osób, których spodziewana długość przeżycia jest krótsza niż 10-15 lat.

IV. Autorzy podali koszt jednostkowy badania – 22 zł oraz planowane koszty całkowite realizacji programu w latach 2014-2017 wynoszące 194 800 zł. Program zostanie w całości sfinansowany z dochodów własnych powiatu raciborskiego.

V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Zaplanowano ocenę efektywności programu oraz zgłaszalności. Nie przewiduje się przeprowadzenia oceny jakości świadczeń w programie, którą należy włączyć w monitorowanie i ewaluację np. poprzez przeprowadzenie ankiety satysfakcji pacjentów. Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do planowanych działań i celów 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 „Profilaktyka raka prostaty u mężczyzn, którzy ukończyli 50 rok życia” realizowany przez powiat raciborski, AOTM-OT-441-121/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2012.

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

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości
nr 348/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
o projekcie programu Program profilaktyki raka prostaty w gminie
Supraśl na lata 2014-2017

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyki raka prostaty w gminie Supraśl na lata 2014-2017”.

Uzasadnienie

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego i kontrowersyjnej metody przeprowadzenia badania przesiewowego – jednakże w przedstawionej formie nie przewiduje przeprowadzenia akcji informacyjnej oraz nie precyzuje warunków dostępności do oferowanych świadczeń.

Autorzy podali koszt całkowity programu – brak jednakże szczegółowej informacji odnośnie finansowania, w tym kosztów obsługi (prowadzenie dokumentacji, analiza statystyczna, etc.).

Ponadto, projekt nie zawiera opisu monitorowania i ewaluacji programu – nie sprecyzowano mierników pozwalających na ocenę realizacji zamierzonych celów przedmiotowego programu zdrowotnego.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program z zakresu profilaktyki raka gruczołu krokowego wśród mieszkańców gminy Supraśl. Program jest skierowany do populacji mężczyzn od 55 roku życia, mieszkających na terenie gminy, u których nie rozpoznano raka gruczołu krokowego. Celem głównym programu jest obniżenie zachorowalności i umieralności z powodu raka gruczołu krokowego u mężczyzn zamieszkałych na terenie gminy. Autorzy zakładają przeprowadzenie konsultacji lekarskiej z badaniem USG i badaniem per rectum, pobranie krwi i oznaczenie poziomu PSA. Podano planowany koszt całkowity programu – 90 000 zł. Środki finansowe na realizację programu pochodzą z budżetu gminy Supraśl. Program ma być realizowany przez trzy lata od stycznia 2014 roku.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, C61) - jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponadto jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.

Czynnikami ryzyka są wiek oraz obciążenie genetyczne. Ryzyko zachorowania wzrasta dwukrotnie, jeżeli w rodzinie chorował krewny 1 stopnia pokrewieństwa, oraz 5-11 krotnie, jeżeli chorowało 2 i więcej krewnych 1 stopnia pokrewieństwa. Nowotwór rzadko pojawia się przed 40 rokiem życia, zaś średni wiek zachorowania to 70 lat. W rozwoju nowotworu istotną rolę odgrywiają androgeny. Mężczyźni, po zabiegu kastracji oraz mężczyźni z niedoczynnością przysadki rzadko chorują na raka stercza. Istnieją dowody na to, iż na zmianę ryzyka zachorowania wpływa także sposób odżywiania. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania może być pochodzenie etniczne. W Stanach



Zjednoczonych standaryzowany współczynnik zapadalności na raka stercza wśród mężczyzn pochodzenia afrykańskiego w 2004 roku był o około 60% wyższy (165,8/100 tys.), niż u osób rasy kaukaskiej (105,5/100 tys.). RGK jest drugim nowotworem u mężczyzn pod względem częstości rozpoznawania. Rocznie diagnozuje się około 900 tys. nowych przypadków zachorowań, z czego około 75% wykrywa się w państwach uprzemysłowionych.

Pod względem zachorowalności jak i umieralności z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2. miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca.

Alternatywne świadczenia

Badanie stercza per rectum jest podstawowym badaniem, które powinno być regularnie wykonywane przez urologa, ale także internistę lub lekarza rodzinnego.

Podobnie jak konsultacja urologiczna, oznaczenie stężenia PSA (całkowitego oraz wolnego) oraz ewentualne dalsze badania diagnostyczne w kierunku raka gruczołu krokowego (jak np. transrektalne USG) ograniczone są do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Konsultacja urologiczna w ramach ubezpieczenia zdrowotnego możliwa jest wyłącznie na podstawie skierowania od lekarza POZ lub innego lekarza udzielającego świadczenia w ramach ważnej umowy z NFZ. Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania.

Jeżeli pacjent objęty opieką specjalisty – w tym wypadku urologa, wymaga wykonania dodatkowych badań diagnostycznych, jak oznaczenie PSA, skierowania na te badania wystawia świadczeniodawca udzielający świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Główne wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Jako podstawę oceny programów wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego przeprowadzono przegląd aktualnych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności – przeglądów systematycznych i wytycznych praktyki klinicznej opartych na dowodach naukowych.

Oczekiwanym pozytywnym efektem skryningu w kierunku raka gruczołu krokowego opartego na oznaczeniu PSA jest redukcja chorobowości oraz umieralności spowodowanej rakiem gruczołu krokowego, uwarunkowana efektywnością testu w wykrywaniu potencjalnie inwazyjnych nowotworów, jak również efektywnością późniejszego leczenia.

W odniesieniu do dokładności dostępnych testów diagnostycznych w kierunku raka stercza, odnalezione opracowania wtórne nie są do końca zgodne. Według przeglądu Prescrire:

- Przy progu 4 ng/ml, czułość oznaczenia stężenia całkowitego PSA wynosi ok. 70%, a swoistość 85%, przy czym wartość tych parametrów zmniejsza się z wiekiem oraz wielkością stercza.
- Wartość predykcyjna wyniku dodatniego w przypadku skryningu w ogólnej populacji mężczyzn >50 rż. mieści się zakresie od 28-35%, co oznacza, że spośród mężczyzn z PSA >4 ng/ml u ok. 70% nie stwierdza się raka stercza.

Informacje dotyczące potencjalnego ryzyka związanego ze skryningiem są znacznie ograniczone; ogólnie szkody związane ze skryningiem w kierunku raka gruczołu krokowego obejmują wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich, wysoką nadwykrywalność oraz działania niepożądane związane z biopsją wykonywaną pod kontrolą TRUS, jak infekcje, krwawienie oraz ból.

- wyniki fałszywie dodatnie testu są częstym powodem niepokoju oraz niepotrzebnych biopsji; w badaniu europejskim ok. 21% mężczyzn w grupie objętej skryningiem miało wynik fałszywie dodatni.
- nadwykrywalność (overdiagnosis) – tj wykrycie w wyniku skryningu nowotworu, który w innym przypadku nie zostałby zdiagnozowany, ponieważ przez całe życie pacjenta nie dałby objawów klinicznych – stanowi istotny problem, ponieważ naraża pacjenta na zbędne leczenie (prostatektomia, radioterapia itp.) i jego działania niepożądane (nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji). W europejskim badaniu ERSPC skryning prowadził do wzrostu liczby mężczyzn leczonych z powodu raka stercza o 86%.

- W chwili obecnej rutynowy skryning w kierunku raka prostaty oparty na oznaczeniu stężenia PSA z lub bez wykonania badania stercza per rectum nie jest uzasadniony.
- W praktyce mężczyźni rozważający skryning w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści dla tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznawalności i związanych z nią działań niepożądanych.

Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego można podsumować w następujących punktach:

Wytyczne wskazują na oznaczenie PSA z lub bez badania stercza palcem przez odbytnicę, jako standardową metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza. Podkreślają jednak, że żadna z dostępnych metod nie jest doskonała.

- Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że dostępne dane z będących jeszcze w toku dobrej jakości badań klinicznych są niewystarczające, aby uznać za uzasadnione prowadzenie populacyjnego skryningu w kierunku raka stercza u bezobjawowych mężczyzn.
- Większość wytycznych kładzie silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentom rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka stercza. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjent powinien osobiście podejmować decyzję co do udziału w badaniu.
- Proces podejmowania świadomej decyzji powinien składać się z następujących etapów: zrozumienia przez pacjenta podstawowych informacji na temat raka stercza oraz roli badania skryningowego, zrozumienia niepewności, ryzyka i potencjalnych korzyści związanych z poddaniem się lub niepoddaniem badaniom diagnostycznym, rozważenia własnych preferencji, ustalenia stopnia udziału w podejmowaniu decyzji (wspólnie z lekarzem) oraz podjęcia (lub odroczenia) decyzji na temat realizacji badania, na podstawie własnych preferencji i wartości.
- Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA. Zdecydowana większość zaleca jednak, by w przypadku bezobjawowych mężczyzn oznaczenie PSA wykonywać od 50 rż.; w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem choroby, wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania PSA przed 50 rż. (najczęściej od 40. rż.).
- Wytyczne raczej zgodnie wskazują wiek 75 lat lub oczekiwany czas przeżycia wynoszący <10 lat jako moment, w którym powinno się zaprzestać udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza;
- Wytyczne nie są zgodne w kwestii górnej granicy prawidłowego stężenia PSA stosowanej w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza; część wytycznych zaleca stosowanie określonych wartości granicznych w zależności do wieku, najczęściej jednak za górną granicę przyjmuje się stężenie PSA 4 ng/ml; podkreśla się jednak, że nie zostało dotychczas określone stężenie PSA, poniżej którego bardzo mało prawdopodobna jest obecność raka stercza, a powyżej którego prawdopodobieństwo nowotworu jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić dalsze inwazyjne badania diagnostyczne.

Nie należy włączać do programu jst pacjentów młodszych oraz starszych niż wskazują na to wytyczne postępowania klinicznego. Mając na uwadze sugestie, że badanie stercza palcem przez odbytnicę pozwala wykryć niektóre nowotwory nie wychwycone przez oznaczenie PSA, zalecane jest uwzględnienie w ramach programów jst obu tych badań.

W przeciwieństwie do innych krajów, gdzie badanie per rectum oraz oznaczenie PSA realizowane są na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, w Polsce dostępność tych badań diagnostycznych jest ograniczona (oznaczenie stężenia PSA możliwe jest wyłącznie w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, natomiast proste badanie stercza per rectum rzadko wykonywane jest przez lekarzy poz).

Ze względu na skalę problemu (wysoką chorobowość), niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz wspomniany ograniczony dostęp do badań przesiewowych, w opinii ekspertów prowadzenie przez jst programów profilaktyki raka

gruczołu krokowego opartego na badaniu przesiewowym PSA z badaniem per rectum uznawane jest za wartościowe.

Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowaniem i wykonaniem, mogą zdaniem ekspertów przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.

Poza badaniami przesiewowymi w kierunku raka stercza określonej grupy mężczyzn, wskazana jest realizacja działań edukacyjnych z wykorzystaniem mediów (prasa, Internet, ulotki, plakaty). Mając na uwadze niepewność korzyści związanych ze wczesnym wykryciem i leczeniem raka stercza, ważne jest, by przekazywane informacje zawierały rzetelne dane co do spodziewanych korzyści, jak też ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu przesiewowym.

Mając na uwadze, że stosowane w badaniach przesiewowych oznaczenie PSA z lub bez badania per rectum nie jest wystarczające do postawienia diagnozy, konieczne jest zapewnienie wszystkim pacjentom z nieprawidłowymi wynikami jednego lub obu badań biopsji stercza pod kontrolą TRUS, potrzebnej do potwierdzenia diagnozy; optymalnie byłoby, by biopsja wykonana była w ramach programu, w innym przypadku należy zastanowić się i wypracować sposób zapewnienia dostępu do dalszej diagnostyki w ramach świadczeń finansowanych przez NFZ wszystkim wymagającym tego pacjentom.

Dostępne obecnie metody diagnostyczne nie pozwalają na różnicowanie nowotworów stercza istotnych klinicznie i wolno rosnących, niezagrażających życiu pacjenta. Dostępne terapie w raku stercza zastosowane na odpowiednio wczesnym etapie choroby pozwalają na skuteczne wyleczenie, jakkolwiek wiążą się z działaniami niepożądanymi wpływającymi na życie codzienne pacjentów. W związku z powyższym konieczne wydaje się zapewnienie pacjentom z rozpoznaniem raka stercza (na podstawie przeprowadzonej biopsji) odpowiedniej konsultacji, mającej na celu omówienie dostępnych opcji postępowania oraz przedstawienie rzetelnych informacji dotyczących korzyści oraz ryzyka związanego z ich zastosowaniem, aby uwzględniając własne wartości oraz preferencje pacjent mógł w porozumieniu z lekarzem podjąć świadomą decyzję co do dalszego postępowania.

Wnioski z oceny programu gminy Supraśl:

Program odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego.

Program przewiduje konsultację urologiczną włączając badanie per rectum, badanie USG oraz oznaczenie poziomu PSA we krwi. Stwierdzić należy, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, choć populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA.

Wnioskodawca nie zawarł dokładnych informacji o planowanych działaniach edukacyjnych, które powinny być nieodłącznym elementem tego typu programów. Jednym z celów szczegółowych jest edukacja mężczyzn i poprawa świadomości zdrowotnej. Pomimo to, nie przedstawiono sposobu oceny efektywności interwencji edukacyjnej. Dowody naukowe wskazują, że edukacja powinna być realizowana przy okazji konsultacji urologicznej w formie indywidualnej rozmowy o charakterze edukacyjnym dotyczącej chorób gruczołu krokowego (np. przedstawienie na fantomach podstawowych informacji o prostatie i jej chorobach, przekazanie ulotek informacyjnych dotyczących raka gruczołu krokowego) albo skierowane do szerszej grupy – realizowane jeszcze przed przystąpieniem do akcji badań przesiewowych.

Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA w badaniach przesiewowych. W większości rekomendacji zalecane jest rozpoczęcie skryningu PSA po 50 rż., zatem populacja w tym zakresie dobrana została prawidłowo. Wytyczne podkreślają również, że badania przesiewowe w kierunku raka stercza powinny być realizowane u pacjentów, dla których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat (najczęściej wskazują na wiek do 75 lat). Zgodnie z treścią programu górną granicą wieku jest 65 lat – określony przedział wiekowy mieści się w zakresie rekomendowanym.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że warunkiem przeprowadzenia badania przesiewowego w kierunku raka stercza jest świadoma decyzja pacjenta. Według rekomendacji Prescrire, w praktyce mężczyźni rozważający skryning w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści z tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznawalności i związanych z nią działań niepożądanych. Według ACS bez procesu świadomego podejmowania decyzji, badanie przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego nie powinno mieć miejsca. W opisie programu nie ma na ten temat żadnej informacji.

Projekt programu nie przewiduje przeprowadzenia kampanii informacyjnej. Nie opisano, w jakim zakresie będzie ona przeprowadzana i w jakim trybie potencjalni beneficjenci są uprawnieni do wzięcia udziału w programie. Należy pamiętać, że stężenie PSA nie jest swoiste i mogą na nie wpłynąć inne czynniki jak: łagodny rozrost prostaty, zapalenie prostaty, uraz układu moczowego, urazy i infekcje prostaty, wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych w ostatnich 48 godzinach, a także ejakulacja oraz badanie per rectum. W związku z powyższym pacjenci powinni być odpowiednio poinformowani o sposobie przygotowania się do badania (np. za pośrednictwem ulotek informacyjnych o programie), dobrze byłoby wykluczyć obecność czynników mogących zakłócić wynik oznaczenia lub co najmniej uwzględnić dodatkowe pytania pomocne w określeniu występowania czynników zakłócających. Kampania informacyjna, a przede wszystkim udzielenie szczegółowej informacji nt. przebiegu interwencji, są niezwykle istotne w świetle panującego uprzedzenia mężczyzn do tego typu badań.

Projekt nie precyzuje zasad udzielania świadczeń, a szczególnie czasu oraz miejsca, aby nie stwarzać dodatkowych barier dostępności.

W przypadku zakwalifikowania beneficjenta do dalszej diagnostyki świadczenia będą odbywać się w ramach kontraktu z NFZ.

Według opinii ekspertów klinicznych wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowania i wykonania, mogą przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały. Przedmiotowy program przewiduje interwencję trwającą 3 lata.

Projekt nie zawiera opisu monitorowania i ewaluacji programu. Nie wskazano, jakie mierniki zostaną wybrane do określenia czy cele programu zostały osiągnięte. Autorzy przedstawili, że realizator programu przeprowadza analizę statystyczną, jednak głównie do celów klinicznych. Monitoring oraz ewaluacja są niezbędne w celu oceny efektywności interwencji oraz do wprowadzania potencjalnych modyfikacji realizacji programu, szczególnie w przypadku, gdy przewidziany jest przebieg długoterminowy.

Podano planowany koszt całkowity programu – 90 000 zł. Projekt programu nie zawiera szczegółowej informacji finansowania kampanii informacyjnej oraz kosztów obsługi (prowadzenie dokumentacji, analiza statystyczna, etc.) Podano kwotę jednego pakietu usługi urologicznej, która domyślnie obejmuje finansowanie poszczególnych etapów programu zdrowotnego.

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 - projekt w przedstawionej formie nie przewiduje przeprowadzenia akcji informacyjnej, nie sprecyzowano również warunków dostępności oferowanych świadczeń.
- III. Skuteczność działań – w projekcie nie zawarto informacji dotyczących skuteczności planowanej interwencji. Jednak stwierdzić należy, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza per rectum jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, choć populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA. Przedmiotowy program obejmuje grupę wiekową 55-65 lat, mieszczącą się w rekomendowanych zakresie.

IV. Podano planowany koszt całkowity programu – 90 000 zł. Projekt programu nie zawiera szczegółowej informacji finansowania kampanii informacyjnej oraz kosztów obsługi (prowadzenie dokumentacji, analiza statystyczna, etc.) Środki finansowe zapewnia budżet gminy Supraśl.

V. Projekt nie zawiera opisu monitorowania i ewaluacji programu. Nie sprecyzowano mierników pozwalających na ocenę realizacji zamierzonych celów programu zdrowotnego.

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 „Program profilaktyki raka prostaty w gminie Supraśl na lata 2014-2017” realizowany przez gminę Supraśl, AOTM-OT-441-181/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2012.

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

1. Nie dotyczy



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 349/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „ABC dla przyszłych rodziców” – program
profilaktyczno-edukacyjny w zakresie edukacji przedporodowej
powiatu bieruńsko-lędzkiego**

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „ABC dla przyszłych rodziców” – program profilaktyczno-edukacyjny w zakresie edukacji przedporodowej powiatu bieruńsko-lędzkiego.

Uzasadnienie

Przedmiotowy program nie zawiera wszystkich elementów programu zdrowotnego proponowanych przez AOTM. Określono cele główne oraz cele szczegółowe, opisano etapy programu, zakres interwencji oraz jej kluczowe elementy. Autorzy nie sprecyzowali jednakże kwestii kwalifikacji uczestniczek do programu, która zgodnie z zaleceniami powinna być przeprowadzona przez lekarza prowadzącego. Nie podano kryteriów kwalifikacji, więc nie jest jasne, które uczestniczki mają możliwość wzięcia udziału w programie.

W projekcie przewidziano monitorowanie i ewaluację programu, jednak nie wskazano, w jaki sposób będą się one odbywały. Jedynym miernikiem ujętym w treści projektu programu jest ocena zgłaszalności, tym samym nie jest możliwa pełna ewaluacja efektywności interwencji i osiągnięcia obranych celów. Nawiązując do treści programu, autorzy planują przeprowadzenie badania ankietowego. Nie sprecyzowano jednak, jakiego aspektu programu ankieta będzie dotyczyła; czy jest to ocena jakości programu, czy ocena świadomości i wiedzy dot. problemu zdrowotnego przed i po przeprowadzeniu interwencji.

Ponadto, autorzy podają koszt całkowity interwencji, ograniczając się wyłącznie do szacunkowego kosztu udziału w programie dla jednej pary. Nie podano informacji dot. kosztów kampanii informacyjnej oraz obsługi programu.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego profilaktyczno-edukacyjnego w zakresie opieki przedporodowej dla powiatu bieruńsko-lędzkiego. Programem ma zostać objęte 80 par zamieszkujących powiat bieruńsko-lędzki. Program będzie realizowany w 2014 r. od chwili podpisania umowy z wybranym realizatorem do 15 grudnia 2014 r., bądź do wyczerpania środków na cel programu. Na realizację programu przeznaczono 20 000 zł.

Problem zdrowotny



Edukacja stanowi istotny element opieki przedporodowej, szczególnie w odniesieniu do kobiet przygotowujących się do pierwszego porodu. Opiniowane programy jst przewidują finansowanie edukacji przedporodowej w szkołach rodzenia o programach ukierunkowanych na ogólnie rozumiane przygotowanie do porodu i położu, w ogólnej populacji kobiet w ciąży. W opiniowanych projektach problem zdrowotny, któremu mają zapobiegać proponowane działania profilaktyczne, nie został jednolicie zdefiniowany; zakres oczekiwanych przez samorządy konsekwencji organizowania szkół rodzenia obejmuje różnorodne skutki: od przygotowania do porodu i podniesienia poziomu edukacji, poprzez poprawę stanu zdrowia ciężarnych i noworodków, po zmniejszenie liczby powikłań okołoporodowych.

Finansowanie szkół rodzenia (pod warunkiem ich skuteczności) przez jednostki samorządu terytorialnego wydaje się zbieżne z celem operacyjnym nr 7 Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, sformułowanym jako „Poprawa opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i małym dzieckiem”; ponadto administracja samorządowa, w myśl dokumentów programowych NPZ, ma być jednym z podmiotów odpowiedzialnych za realizację wspomnianego celu. „Poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3” należy do priorytetów zdrowotnych, określonych rozporządzeniem Ministra Zdrowia.

Aktualnie jako główne cele, do jakich prowadzić ma poprawa poziomu opieki perinatalnej w Polsce, wymienia się obniżenie częstości występowania wcześniactwa i małej masy urodzeniowej ciała. Przeanalizowane dane naukowe (przeeglądy systematyczne i wytyczne praktyki klinicznej oparte na przeglądzie systematycznym) nie umożliwiają jednak wyciągnięcia jakichkolwiek wiarygodnych wniosków w odniesieniu do hipotetycznego wpływu uczestnictwa w szkole rodzenia na poprawę w zakresie wymienionych wskaźników (patrz niżej: efektywność szkół rodzenia). Nie należy jednak umniejszać wagi ewentualnego wpływu edukacji w szkołach rodzenia na takie aspekty jakości życia kobiet (i ich rodzin) jak zmniejszenie niepokoju i lęku przed porodem, m.in. poprzez poczucie posiadania niezbędnej wiedzy dotyczącej przebiegu porodu czy opieki nad niemowlęciem.

Alternatywne świadczenia

Opieka zdrowotna nad kobietami ciężarnymi i niemowlętami, w tym w szczególności przygotowanie kobiety do porodu, położu, karmienia piersią i rodzicielstwa, jest sprawowana przede wszystkim w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, finansowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Organizacja edukacji w szkołach rodzenia nie należy w Polsce do standardu opieki nad ciężarną. Kobiety mogą poszukiwać tego typu edukacji w prywatnych szkołach rodzenia (płatnych) lub w szkołach przyszpitalnych, finansowanych lub dofinansowywanych ze środków samorządowych.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących opieki nad kobietą ciężarną:

Diagnostyka w kierunku cukrzycy ciężarnych

- Diagnostyka ciężarnych w kierunku cukrzycy ciążyowej powinna być wykonywana przez wszystkich lekarzy położników w warunkach ambulatoryjnych. Tylko w nielicznych, wybranych przypadkach celowa jest hospitalizacja.

Depresja poporodowa

- Kobiety przed lub w trakcie 36 tygodnia ciąży powinny być informowane m. in o baby blues i depresji poporodowej.
- Z wszystkimi kobietami ciężarnymi powinno się przeprowadzać wywiad w kierunku wcześniejszych zaburzeń psychicznych oraz obciążenia rodzinnego;
- Kobiety po urodzeniu powinny wypełniać EPDS w ramach skryningu depresji poporodowej;

Podsumowanie dowodów naukowych dotyczących opieki nad kobietą ciężarną oraz edukacji przedporodowej:

Aktywność fizyczna w czasie trwania ciąży

- Ze względu na niewystarczającą liczbę dowodów, nie można wnioskować o wpływie ćwiczeń fizycznych na występowanie stanu przedrzucawkowego;
- Regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety, jednak dostępne dowody są niewystarczające, aby wnioskować o znaczącym ryzyku lub korzyściach dla matki i dziecka;
- Brakuje dostatecznej liczby dowodów, aby rekomendować lub odradzać kobietom w ciąży z cukrzycą uczestniczenia w programach ćwiczeń fizycznych, jednak wyższy poziom aktywności fizycznej przed i na początku trwania ciąży jest związany ze znacząco niższym ryzykiem rozwoju cukrzycy;
- Istnieje trochę dowodów wskazujących na to, że ćwiczenia PFMT wykonywane przez kobiety spodziewające się pierwszego dziecka mogą zapobiegać nietrzymaniu moczu w późnym okresie ciąży oraz po porodzie.

Karmienie piersią oraz porady laktacyjne

- Poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią. Jednak, ponieważ większość włączonych badań była słaba metodologicznie, a efekty edukacji do-tyczającej karmienia piersią był stosunkowo niewielkie, nie można rekomendować, żadnej specyficznej metody edukacji dotyczącej karmienia piersią;
- Nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby wykazać efektywność jakiegokolwiek interwencji (włączając w to edukację dotyczącą karmienia piersią, leczenie farmakologiczne oraz alternatywne terapie) w zapobieganiu zapaleniu sutków w okresie karmienia piersią;
- Wszystkim kobietom powinno się oferować wsparcie w zakresie karmienia ich dzieci piersią w celu wydłużenia czasu trwania karmienia piersią;
- Wsparcie może być oferowane zarówno przez specjalistów jak i przez wolontariuszy;
- Wsparcie powinno być udzielane zgodnie z potrzebami oddziału jak i potrzebami populacji docelowej;

Edukacja dotycząca antykoncepcji w okresie połogu i karmienia piersią

- Edukacja w okresie połogu, dotycząca stosowania antykoncepcji, prowadzi do częstszego stosowania metod antykoncepcyjnych i mniejszej ilości nieplanowanych ciąż. Efektywne są zarówno krótkoterminowe interwencje, jak i te obejmujące kilka spotkań;

Zapobieganie negatywnym skutkom psychicznym ciąży

- Interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży;
- Prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka z wysokim poziomem lęku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich;
- Żadne z odnalezionych badań nie dostarczyło wystarczających dowodów aby rekomendować rutynową ocenę psychologiczną w ciąży jako interwencję, która wpływa na poprawę zdrowia psychicznego w okresie około-porodowym;
- Interwencje psychospołecznie nie redukują liczby kobiet, u których występuje depresja poporodowa, mimo to, obiecujące są interwencje polegające na udzielaniu intensywnego wsparcia po porodzie przez wykwalifikowane osoby.
- Brakuje dowodów przemawiających za tym, że przekazywanie dużej liczby lub małej liczby informacji w trakcie wykonywania badania USG wpływa na redukcję niepokoju kobiety ciężarnej lub na poprawę jej zachowań zdrowotnych.

Redukcja stosowania używek w trakcie trwania ciąży

- Wnioski z ograniczonej liczby dowodów sugerują, że psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu.

- Interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów. Interwencje dotyczące zachęcania kobiet ciężarnych do zaprzestania palenia, powinny być stosowane na każdym oddziale położniczym.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych badających efektywność kosztów prowadzenia szkół rodzenia w ogólnej populacji ciężarnych (bez dodatkowych czynników ryzyka).

Wnioski z oceny programu zdrowotnego powiatu bieruńsko-lędzkiego

Przedmiotowy program nie zawiera wszystkich elementów programu zdrowotnego proponowane przez AOTM. Określono cele główne oraz cele szczegółowe. Opisano etapy programu, zakres interwencji oraz jej kluczowe elementy. Autorzy nie sprecyzowali kwestii kwalifikacji uczestniczek do programu, która zgodnie z zaleceniami powinna być przeprowadzona przez lekarza prowadzącego. Nie podano kryteriów kwalifikacji, więc nie jest jasne, które uczestniczki mają możliwość wzięcia udziału w programie. Tryb zgłaszania do programu nie został określony, domyślnie, jak wynika z treści projektu, ma on charakter spontaniczny. Autorzy określili wyłącznie wymiar godzinowy zajęć edukacyjnych (teoretycznych i praktycznych). Projekt przewiduje przeprowadzenie akcji informacyjnej wykorzystując stronę internetową Starostwa Powiatowego, broszurek oraz plakatów. Nie uwzględniono jednak, w jakich miejscach plakaty zostaną umieszczone i w jaki sposób rzeczony broszurki zostaną rozdyskrebowane. Realizator programu zostanie wybrany w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawowymi. Określono także zakres wymagań wobec realizatora, które są niezbędne do przeprowadzenia interwencji. Autorzy nie uwzględnili sposobu zakończenia udziału w programie. Działania z zakresu szkół rodzenia są rekomendowane przez liczne towarzystwa naukowe. Jest niewiele dowodów, że uczestnictwo w szkole rodzenia wpływa na jakiegokolwiek parametry porodu (takie jak droga porodu czy zastosowanie znieczulenia), niemniej jednak istnieją pewne dane, pochodzące z badań jakościowych, wskazujące na możliwość poprawy w zakresie doświadczeń porodu i rodzicielstwa w wyniku uczestnictwa w szkołach rodzenia typu participant-led w porównaniu z udziałem w typowej szkole rodzenia. Poprawnie przeprowadzone badania jakościowe wskazują na ogólnie pozytywny odbiór szkół rodzenia przez kobiety. Większość kobiet wyraża zadowolenie z zajęć prowadzonych w ramach szkół rodzenia, w kwestiach odnoszących się do ciąży i porodu; jednocześnie istnieje wyraźne zapotrzebowanie na więcej informacji dotyczących zagadnień związanych z okresem po porodzie, w tym z ogólnie rozumianą opieką nad niemowlęciem. Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, iż: regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety, jednak dostępne dowody są niewystarczające, aby wnioskować o znaczącym ryzyku lub korzyściach dla matki i dziecka; istnieje trochę dowodów wskazujących na to, że ćwiczenia PFMT wykonywane przez kobiety spodziewające się pierwszego dziecka mogą zapobiegać nietrzymaniu moczu w późnym okresie ciąży oraz po porodzie; poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią; edukacja w okresie połogu, dotycząca stosowania antykoncepcji, prowadzi do częstszego stosowania metod antykoncepcyjnych i mniejszej ilości nieplanowanych ciąży; interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży; prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka z wysokim poziomem leku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich; wnioski z ograniczonej liczby dowodów sugerują, że psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu; interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów. W projekcie przewidziano monitorowanie i ewaluację programu, jednak nie opisano dokładnie, w jaki sposób będą się one odbywały. Jedynym miernikiem ujętym w treści projektu programu jest ocena zgłaszalności, tym samym nie jest możliwa pełna ewaluacja efektywności interwencji i osiągnięcia obranych celów. Nawiązując do treści programu, autorzy planują przeprowadzenie badania ankietowego. Nie sprecyzowano jednak, jakiego aspektu programu ankietą

będzie dotyczyła; czy jest to ocena jakości programu, czy ocena świadomości i wiedzy dot. problemu zdrowotnego przed i po przeprowadzeniu interwencji. Opis jest niepełny.

Autorzy podają koszt całkowity interwencji, ograniczając się wyłącznie do szacunkowego kosztu udziału w programie dla jednej pary. Nie podano informacji dot. kosztów kampanii informacyjnej oraz obsługi 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 do ważnego problemu zdrowotnego, ponadto realizuje priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015.

II. Dostępność działań programu dla beneficjentów – autorzy przewidują przeprowadzenie akcji informacyjnej, jednak tryb zgłaszania ma charakter spontaniczny. Kryteria włączenia do programu nie zostały jednoznacznie określone, co nie zapewnia ograniczenia nadużywania oferowanych świadczeń.

III. Skuteczność działań – Działania z zakresu szkół rodzenia są rekomendowane przez liczne towarzystwa naukowe. Jest niewiele dowodów, że uczestnictwo w szkole rodzenia wpływa na jakiegokolwiek parametry porodu (takie jak droga porodu czy zastosowanie znieczulenia), niemniej jednak istnieją pewne dane, pochodzące z badań jakościowych, wskazujące na możliwość poprawy w zakresie doświadczeń porodu i rodzicielstwa w wyniku uczestnictwa w szkołach rodzenia typu participant-led w porównaniu z udziałem w typowej szkole rodzenia. Poprawnie przeprowadzone badania jakościowe wskazują na ogólnie pozytywny odbiór szkół rodzenia przez kobiety. Większość kobiet wyraża zadowolenie z zajęć prowadzonych w ramach szkół rodzenia, w kwestiach odnoszących się do ciąży i porodu; jednocześnie istnieje wyraźne zapotrzebowanie na więcej informacji dotyczących zagadnień związanych z okresem po porodzie, w tym z ogólnie rozumianą opieką nad niemowlęciem. Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, iż: regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety, jednak dostępne dowody są niewystarczające, aby wnioskować o znaczącym ryzyku lub korzyściach dla matki i dziecka; istnieje trochę dowodów wskazujących na to, że ćwiczenia PFMT wykonywane przez kobiety spodziewające się pierwszego dziecka mogą zapobiegać nietrzymaniu moczu w późnym okresie ciąży oraz po porodzie; poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią; edukacja w okresie połogu, dotycząca stosowania antykoncepcji, prowadzi do częstszego stosowania metod antykoncepcyjnych i mniejszej ilości nieplanowanych ciąży; interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży; prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka z wysokim poziomem leku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich; wnioski z ograniczonej liczby dowodów sugerują, że psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu; interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów.

IV. W Projekcie podjęto próbę oszacowania kosztów realizacji programu. Koszty całkowite wynoszą 20 000 zł. Koszt jednostkowy na parę rodziców wynosi 250 zł. Nie podano informacji dot. kosztów kampanii informacyjnej oraz obsługi programu.

V. W Programie opisano system monitorowania oczekiwanych efektów i jego realizacji, jednak jest on niekompletny. Jedynym miernikiem ujętym w treści projektu programu jest ocena zgłaszalności. Autorzy planują przeprowadzenie badania ankietowego. Nie sprecyzowano jednak, jakiego aspektu programu ankietę będzie dotyczyła; czy jest to ocena jakości programu, czy ocena świadomości i wiedzy dot. problemu zdrowotnego przed i po przeprowadzeniu interwencji.

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 „ABC dla przyszłych rodziców” – program profilaktyczno-edukacyjny w zakresie edukacji przedporodowej realizowany przez Powiat bieruńsko-lędziński, AOTM-OT-441-184/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: „Programy z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w połogu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, listopad 2012.

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

1. Nie dotyczy



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 350/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
o projekcie programu „Edukacja przyszłych rodziców w Szkole
Rodzenia” powiatu ciechanowskiego**

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Edukacja przyszłych rodziców w Szkole Rodzenia” powiatu ciechanowskiego.

Uzasadnienie

Projekt odnosi się do ważnego problemu zdrowotnego oraz zawiera niezbędne elementy programu zdrowotnego wymagane przez AOTM. Autorzy opisali etapy programu, rodzaj interwencji oraz jej kluczowe elementy. Kwalifikacja uczestniczek do programu odbywać się będzie za jednoznacznym zatwierdzeniem przez lekarza prowadzącego uczestniczki. Wyznaczenie realizatora programu odbędzie się w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z przepisami ustawowymi. Autorzy zdefiniowali także wymagania formalne oraz kwalifikacje wobec realizatora, które są niezbędne do prawidłowego przeprowadzenia interwencji. Projekt zawiera budżet całkowity oraz jednostkowy. W Programie opisano również system monitorowania oczekiwanych efektów i jego realizacji.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego powiatu ciechanowskiego w zakresie opieki nad kobietą ciężarną i w czasie porodu programem mają zostać objęte kobiety z powiatu ciechanowskiego – 120 kobiet wraz z partnerami. Program ma być realizowany w 2014 roku. Na realizację programu przeznaczono 30 000 zł.

Problem zdrowotny

Edukacja stanowi istotny element opieki przedporodowej, szczególnie w odniesieniu do kobiet przygotowujących się do pierwszego porodu. Opiniowane programy jst przewidują finansowanie edukacji przedporodowej w szkołach rodzenia o programach ukierunkowanych na ogólnie rozumiane przygotowanie do porodu i porodu, w ogólnej populacji kobiet w ciąży. W opiniowanych projektach problem zdrowotny, któremu mają zapobiegać proponowane działania profilaktyczne, nie został jednolicie zdefiniowany; zakres oczekiwanych przez samorządy konsekwencji organizowania szkół rodzenia obejmuje różnorodne skutki: od przygotowania do porodu i podniesienia poziomu edukacji, poprzez poprawę stanu zdrowia ciężarnych i noworodków, po zmniejszenie liczby powikłań okołoporodowych.

Finansowanie szkół rodzenia (pod warunkiem ich skuteczności) przez jednostki samorządu terytorialnego wydaje się zbieżne z celem operacyjnym nr 7 Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, sformułowanym jako „Poprawa opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i małym dzieckiem”; ponadto administracja samorządowa, w myśl dokumentów programowych NPZ, ma być jednym z podmiotów odpowiedzialnych za realizację wspomnianego celu. „Poprawa jakości i



skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3” należy do priorytetów zdrowotnych, określonych rozporządzeniem Ministra Zdrowia.

Aktualnie jako główne cele, do jakich prowadzić ma poprawa poziomu opieki perinatalnej w Polsce, wymienia się obniżenie częstości występowania wcześniactwa i małej masy urodzeniowej ciała. Przeanalizowane dane naukowe (przeeglądy systematyczne i wytyczne praktyki klinicznej oparte na przeglądzie systematycznym) nie umożliwiają jednak wyciągnięcia jakichkolwiek wiarygodnych wniosków w odniesieniu do hipotetycznego wpływu uczestnictwa w szkole rodzenia na poprawę w zakresie wymienionych wskaźników (patrz niżej: efektywność szkół rodzenia). Nie należy jednak umniejszać wagi ewentualnego wpływu edukacji w szkołach rodzenia na takie aspekty jakości życia kobiet (i ich rodzin) jak zmniejszenie niepokoju i lęku przed porodem, m.in. poprzez poczucie posiadania niezbędnej wiedzy dotyczącej przebiegu porodu czy opieki nad niemowlęciem.

Alternatywne świadczenia

Opieka zdrowotna nad kobietami ciężarnymi i niemowlętami, w tym w szczególności przygotowanie kobiety do porodu, położu, karmienia piersią i rodzicielstwa, jest sprawowana przede wszystkim w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, finansowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Organizacja edukacji w szkołach rodzenia nie należy w Polsce do standardu opieki nad ciężarną. Kobiety mogą poszukiwać tego typu edukacji w prywatnych szkołach rodzenia (płatnych) lub w szkołach przyszpitalnych, finansowanych lub dofinansowywanych ze środków samorządowych.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących opieki nad kobietą ciężarną:

Diagnostyka w kierunku cukrzycy ciężarnych

- Diagnostyka ciężarnych w kierunku cukrzycy ciążyowej powinna być wykonywana przez wszystkich lekarzy położników w warunkach ambulatoryjnych. Tylko w nielicznych, wybranych przypadkach celowa jest hospitalizacja.

Depresja poporodowa

- Kobiety przed lub w trakcie 36 tygodnia ciąży powinny być informowane m. in o baby blues i depresji poporodowej.
- Z wszystkimi kobietami ciężarnymi powinno się przeprowadzać wywiad w kierunku wcześniejszych zaburzeń psychicznych oraz obciążenia rodzinnego;
- Kobiety po urodzeniu powinny wypełniać EPDS w ramach skryningu depresji poporodowej;

Podsumowanie dowodów naukowych dotyczących opieki nad kobietą ciężarną oraz edukacji przedporodowej:

Aktywność fizyczna w czasie trwania ciąży

- Ze względu na niewystarczającą liczbę dowodów, nie można wnioskować o wpływie ćwiczeń fizycznych na występowanie stanu przedrzucawkowego;
- Regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety, jednak dostępne dowody są niewystarczające, aby wnioskować o znaczącym ryzyku lub korzyściach dla matki i dziecka;
- Brakuje dostatecznej liczby dowodów, aby rekomendować lub odradzać kobietom w ciąży z cukrzycą uczestniczenia w programach ćwiczeń fizycznych, jednak wyższy poziom aktywności fizycznej przed i na początku trwania ciąży jest związany ze znacząco niższym ryzykiem rozwoju cukrzycy;
- Istnieje trochę dowodów wskazujących na to, że ćwiczenia PFMT wykonywane przez kobiety spodziewające się pierwszego dziecka mogą zapobiegać nietrzymaniu moczu w późnym okresie ciąży oraz po porodzie.

Karmienie piersią oraz porady laktacyjne

- Poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią. Jednak, ponieważ większość włączonych badań była słaba metodologicznie, a efekty edukacji dotyczącej karmienia piersią były stosunkowo niewielkie, nie można rekomendować, żadnej specyficznej metody edukacji dotyczącej karmienia piersią;
- Nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby wykazać efektywność jakiegokolwiek interwencji (włączając w to edukację dotyczącą karmienia piersią, leczenie farmakologiczne oraz alternatywne terapie) w zapobieganiu zapaleniu sutków w okresie karmienia piersią;
- Wszystkim kobietom powinno się oferować wsparcie w zakresie karmienia ich dzieci piersią w celu wydłużenia czasu trwania karmienia piersią;
- Wsparcie może być oferowane zarówno przez specjalistów jak i przez wolontariuszy;
- Wsparcie powinno być udzielane zgodnie z potrzebami oddziału jak i potrzebami populacji docelowej;

Edukacja dotycząca antykoncepcji w okresie połogu i karmienia piersią

- Edukacja w okresie połogu, dotycząca stosowania antykoncepcji, prowadzi do częstszego stosowania metod antykoncepcyjnych i mniejszej ilości nieplanowanych ciąży. Efektywne są zarówno krótkoterminowe interwencje, jak i te obejmujące kilka spotkań;

Zapobieganie negatywnym skutkom psychologicznym ciąży

- Interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży;
- Prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka z wysokim poziomem lęku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich;
- Żadne z odnalezionych badań nie dostarczyło wystarczających dowodów aby rekomendować rutynową ocenę psychologiczną w ciąży jako interwencję, która wpływa na poprawę zdrowia psychicznego w okresie około-porodowym;
- Interwencje psychospołecznie nie redukują liczby kobiet, u których występuje depresja poporodowa, mimo to, obiecujące są interwencje polegające na udzielaniu intensywnego wsparcia po porodzie przez wykwalifikowane osoby.
- Brakuje dowodów przemawiających za tym, że przekazywanie dużej liczby lub małej liczby informacji w trakcie wykonywania badania USG wpływa na redukcję niepokoju kobiety ciężarnej lub na poprawę jej zachowań zdrowotnych.

Redukcja stosowania używek w trakcie trwania ciąży

- Wnioski z ograniczonej liczby dowodów sugerują, że psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu.
- Interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów. Interwencje dotyczące zachęcania kobiet ciężarnych do zaprzestania palenia, powinny być stosowane na każdym oddziale położniczym.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych badających efektywność kosztów prowadzenia szkół rodzenia w ogólnej populacji ciężarnych (bez dodatkowych czynników ryzyka).

Wnioski z oceny programu zdrowotnego powiatu ciechanowskiego

Projekt programu zawiera niezbędne elementy programu zdrowotnego proponowane przez AOTM. Opisano etapy programu, rodzaj interwencji oraz jej kluczowe elementy. Kwalifikacja uczestniczek do programu odbywać się będzie za jednoznacznym zatwierdzeniem przez lekarza prowadzącego uczestniczki. Autorzy określili także wymiar godzinowy zajęć edukacyjnych oraz planują wyznaczenie kilku terminów ich realizacji. Autorzy przytoczyli także spostrzeżenia z poprzedniej interwencji – „Edukacja przyszłych rodziców w Szkole Rodzenia”, która została zrealizowana w roku 2013. Ze

względu na duże zainteresowanie zdecydowano o ponownym zrealizowaniu programu, szczególnie przez wzgląd na brak działającej Szkoły Rodzenia na terenie powiatu ciechanowskiego. Projekt przewiduje przeprowadzenie akcji informacyjnej wykorzystując różne środki przekazu: radio, gazeta lokalna, strona internetowa, oraz plakaty w zakładach opieki zdrowotnej oraz ośrodkach pomocy społecznej.

Wyznaczenie realizatora programu odbędzie się w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z przepisami ustawowymi. Autorzy zdefiniowali także wymagania formalne oraz kwalifikacje wobec realizatora, które są niezbędne do prawidłowego przeprowadzenia interwencji.

Oszacowanie populacji docelowej nie zostało wykonane z podaniem konkretnych danych liczbowych. Na podstawie analizy danych GUS za rok 2011 oraz zestawień danych demograficznych GUS, populacja docelowa nie powinna przekroczyć 940 kobiet (bez uwzględnienia odsetka pierwszych ciąży). Zgodnie z treścią programu, organizatorzy przewidują objęcie interwencją grupy 120 kobiet i ich partnerów.

Działania z zakresu szkół rodzenia są rekomendowane przez liczne towarzystwa naukowe. Jest niewiele dowodów, że uczestnictwo w szkole rodzenia wpływa na jakiegokolwiek parametry porodu (takie jak droga porodu czy zastosowanie znieczulenia), niemniej jednak istnieją pewne dane, pochodzące z badań jakościowych, wskazujące na możliwość poprawy w zakresie doświadczeń porodu i rodzicielstwa w wyniku uczestnictwa w szkołach rodzenia typu participant-led w porównaniu z udziałem w typowej szkole rodzenia. Poprawnie przeprowadzone badania jakościowe wskazują na ogólnie pozytywny odbiór szkół rodzenia przez kobiety. Większość kobiet wyraża zadowolenie z zajęć prowadzonych w ramach szkół rodzenia, w kwestiach odnoszących się do ciąży i porodu; jednocześnie istnieje wyraźne zapotrzebowanie na więcej informacji dotyczących zagadnień związanych z okresem po porodzie, w tym z ogólnie rozumianą opieką nad niemowlęciem. Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, iż: regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety, jednak dostępne dowody są niewystarczające, aby wnioskować o znaczącym ryzyku lub korzyściach dla matki i dziecka; istnieje trochę dowodów wskazujących na to, że ćwiczenia PFMT wykonywane przez kobiety spodziewające się pierwszego dziecka mogą zapobiegać nietrzymaniu moczu w późnym okresie ciąży oraz po porodzie; poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią; edukacja w okresie połogu, dotycząca stosowania antykoncepcji, prowadzi do częstszego stosowania metod antykoncepcyjnych i mniejszej ilości nieplanowanych ciąży; interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży; prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka z wysokim poziomem leku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich; wnioski z ograniczonej liczby dowodów sugerują że psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu; interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów.

W projekcie przewidziano monitorowanie i ewaluację programu. Ocenę zgłaszalności na podstawie formularzy rejestracyjnych oraz ocenę jakości świadczeń. Efektywność interwencji edukacyjnej zostanie oceniona na podstawie dwóch ankiet – przed i po interwencji, co pozwala na uwiarygodnienie wyników. Autorzy uwzględnili treść ankiet w przedstawionym projekcie. W celu ułatwienia oceny interwencji polecane jest zredukowanie liczby pytań otwartych.

Skategoryzowanie odpowiedzi w znacznym stopniu upraszcza analizę oraz eliminuje problem nadinterpretacji zgromadzonych danych i wyników.

Autorzy podają koszt całkowity interwencji, ograniczając się wyłącznie do podania składowych kosztów całkowitych oraz szacunkowego kosztu udziału w programie dla jednej osoby. Nie podano informacji dot. kosztów kampanii informacyjnej oraz obsługi 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 do ważnego problemu zdrowotnego, ponadto realizuje priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015;

II. Dostępność działań programu dla beneficjentów – Na podstawie informacji zawartych w projekcie można stwierdzić, że działania będą łatwo dostępne dla beneficjentów ze względu na przeprowadzenie akcji informacyjnej.

III. Skuteczność działań – Działania z zakresu szkół rodzenia są rekomendowane przez liczne towarzystwa naukowe. Jest niewiele dowodów, że uczestnictwo w szkole rodzenia wpływa na jakiegokolwiek parametry porodu (takie jak droga porodu czy zastosowanie znieczulenia), niemniej jednak istnieją pewne dane, pochodzące z badań jakościowych, wskazujące na możliwość poprawy w zakresie doświadczeń porodu i rodzicielstwa w wyniku uczestnictwa w szkołach rodzenia typu participant-led w porównaniu z udziałem w typowej szkole rodzenia. Poprawnie przeprowadzone badania jakościowe wskazują na ogólnie pozytywny odbiór szkół rodzenia przez kobiety. Większość kobiet wyraża zadowolenie z zajęć prowadzonych w ramach szkół rodzenia, w kwestiach odnoszących się do ciąży i porodu; jednocześnie istnieje wyraźne zapotrzebowanie na więcej informacji dotyczących zagadnień związanych z okresem po porodzie, w tym z ogólnie rozumianą opieką nad niemowlęciem. Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, iż: regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety, jednak dostępne dowody są niewystarczające, aby wnioskować o znaczącym ryzyku lub korzyściach dla matki i dziecka; istnieje trochę dowodów wskazujących na to, że ćwiczenia PFMT wykonywane przez kobiety spodziewające się pierwszego dziecka mogą zapobiegać nietrzymaniu moczu w późnym okresie ciąży oraz po porodzie; poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią; edukacja w okresie połogu, dotycząca stosowania antykoncepcji, prowadzi do częstszego stosowania metod antykoncepcyjnych i mniejszej ilości nieplanowanych ciąży; interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży; prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka z wysokim poziomem leku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich; wnioski z ograniczonej liczby dowodów sugerują, że psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu; interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów.

IV. W Projekcie podjęto próbę oszacowania kosztów realizacji Programu. Koszty całkowite wynoszą 30 000 zł. Koszt jednostkowy udziału jednej osoby wynosi 250 zł. Nie podano informacji dot. kosztów kampanii informacyjnej oraz obsługi programu.

V. W Programie opisano system monitorowania oczekiwanych efektów i jego realizacji.

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 „Edukacja przyszłych rodziców w Szkole Rodzenia” realizowany przez Powiat ciechanowski, AOTM-OT-441-186/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: „Programy z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w położu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, listopad 2012.

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

1. Nie dotyczy